

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Midostaurin (Rydapt®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer
Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	20
4.2 Methodik	32
4.2.1 Fragestellung	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	34
4.2.3 Informationsbeschaffung	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	42
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	43
4.2.5.2.2 Endpunkte	44
4.2.5.2.2.1 Mortalität	46
4.2.5.2.2.2 Morbidität	46
4.2.5.2.2.3 Lebensqualität	53
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	53
4.2.5.2.3 Statistische Auswertung	55
4.2.5.2.3.1 RATIFY	55
4.2.5.2.3.2 AMLSG 16-10	57
4.2.5.3 Meta-Analysen	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	61
4.2.5.4.1 RATIFY	61
4.2.5.4.2 AMLSG 16-10	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	66
4.2.5.5.1 RATIFY	67
4.2.5.5.2 AMLSG 16-10	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	76

4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	78
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	79
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	81
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	89
4.3.1.2.1.2	Studienmedikation	90
4.3.1.2.1.3	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
4.3.1.2.1.4	Behandlungs- und Beobachtungsdauer	96
4.3.1.2.1.5	Protokolländerungen.....	100
4.3.1.2.1.6	Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	103
4.3.1.2.1.7	Analysepopulationen	105
4.3.1.2.1.8	Datenschnitte	107
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	108
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	109
4.3.1.3.1	Gesamtüberleben – RCT	110
4.3.1.3.2	Ereignisfreies Überleben – RCT	118
4.3.1.3.3	Krankheitsfreies Überleben – RCT	122
4.3.1.3.4	Komplettremission – RCT	126
4.3.1.3.5	Remissionsdauer – RCT.....	129
4.3.1.3.6	Stammzelltransplantationen – RCT	133
4.3.1.3.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT	136
4.3.1.3.7.1	Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten).....	139
4.3.1.3.7.2	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	148
4.3.1.3.7.3	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	156
4.3.1.3.7.4	Ergebnisbeschreibung.....	159
4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT.....	167
4.3.1.3.8.1	Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie RATIFY	169
4.3.1.3.8.2	Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie RATIFY	171
4.3.1.3.8.3	Subgruppenanalysen für die Studie RATIFY	181
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	236
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	237
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	237
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	237
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	237
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	238
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	238
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	241
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	241
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	241

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	241
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	241
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	242
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	243
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	244
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	244
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	245
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	245
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	245
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	246
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	248
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	249
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen.....	250
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	252
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	252
4.3.2.3.2.2	Studiendesign.....	259
4.3.2.3.2.3	Studienmedikation	262
4.3.2.3.2.4	Datenschnitte	263
4.3.2.3.2.5	Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	263
4.3.2.3.2.6	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	265
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	265
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	266
4.3.2.3.3.2	Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen	271
4.3.2.3.3.3	Rezidivfreies (krankheitsfreies) Überleben – weitere Untersuchungen	275
4.3.2.3.3.4	Komplettremission – weitere Untersuchungen.....	281
4.3.2.3.3.5	Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	283
4.3.2.3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	285
4.3.2.3.3.7	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	287
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	297
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	304
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	305
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	305
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	307
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	319
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	319
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	319
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	319

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	320
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	320
4.6	Referenzliste.....	321
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		335
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		339
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		341
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		343
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		356
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		374
Anhang 4-G :		407
Anhang 4-G.1 : Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT getrennt nach Altersgruppen (AMLSG 16-10)		408
Anhang 4-G.2 : Case Retrieval Strategy		412
Anhang 4-G.3 : Charakterisierung der Studienpopulationen (Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen) (RATIFY).....		420
Anhang 4-G.4 : Sensitivitätsanalysen (RATIFY)		425
Anhang 4-G.4.1 : Mortalität.....		426
Anhang 4-G.4.2 : Morbidität.....		443
Anhang 4-G.5 : Subgruppenanalysen (RATIFY).....		572
Anhang 4-G.5.1 : Mortalität.....		573
Anhang 4-G.5.2 : Morbidität.....		587
Anhang 4-G.5.3 : Verträglichkeit		784
Anhang 4-G.6 : Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – KMP (RATIFY)		1147
Anhang 4-G.7 : Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term (RATIFY)		1195
Anhang 4-G.7.1 : UE jeglichen Schweregrads (Alle außer Nordamerika)		1196
Anhang 4-G.7.2 : UE jeglichen Schweregrads – KMP (Alle außer Nordamerika).....		1223
Anhang 4-G.7.3 : UE jeglichen Schweregrads (Nordamerika)		1353
Anhang 4-G.7.4 : UE jeglichen Schweregrads – KMP (Nordamerika).....		1373
Anhang 4-G.7.5 : Schwere UE (CTCAE \geq Grad 3) (Alle)		1436
Anhang 4-G.7.6 : Schwere UE (CTCAE \geq Grad 3) – KMP (Alle).....		1454
Anhang 4-G.7.7 : SUE (Alle außer Nordamerika)		1515
Anhang 4-G.7.8 : SUE (Alle außer Nordamerika) – KMP.....		1523
Anhang 4-G.7.9 : SUE (Nordamerika)		1538
Anhang 4-G.7.10 : SUE (Nordamerika) – KMP.....		1550
Anhang 4-G.7.11 : Therapieabbrüche wegen UE (Alle außer Nordamerika)		1573
Anhang 4-G.7.12 : Therapieabbrüche wegen UE (Nordamerika).....		1577

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion	22
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie RATIFY	29
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion	35
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie RATIFY und der Studie AMLSG 16-10 ...	43
Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-6: Überblick über die durchgeführten Sensitivitätsanalysen	62
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-15: Übersicht über die Behandlungsdauer - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)	97
Tabelle 4-16: Übersicht über die geplante Nachbeobachtungsdauer - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-17: Übersicht über die tatsächlichen Beobachtungsdauern getrennt nach Endpunkt und Behandlungsphase - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-18: Übersicht über die wesentlichen Protokolländerungen der RATIFY -Studie - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-19: Übersicht über die Analysepopulationen der Studie RATIFY - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-20: Übersicht über die Datenschnitte der Studie RATIFY - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	113
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	115
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts EFS	118
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>EFS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt EFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	120
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts DFS	122
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt DFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	124
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts CR.....	126
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt CR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	127
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Remissionsdauer.....	129
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Remissionsdauer in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	131
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts SZT	133
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SZT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Häufigkeit von SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	134
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	135
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts UE.....	136
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation) – Studie RATIFY	139

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt AESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation, alle Studienzentren) – Studie RATIFY	148
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY) – Zeit bis zum ersten Auftreten des ersten UE getrennt nach SOC und PT	156
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum Abklingen der Exfoliativen Dermatitis CTCAE-Grad ≥ 3 – RATIFY -Studie	161
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zum Abklingen der Neutropenen Sepsis CTCAE-Grad ≥ 3 - RATIFY -Studie	165
Tabelle 4-49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie RATIFY	169
Tabelle 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt - Studie RATIFY	171
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	181
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	186
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE jeglichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	189
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt AESI.....	196
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	238
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	238
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	239
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	239
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	240
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	242
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	242
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	243
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	243
Tabelle 4-64: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen.....	246
Tabelle 4-65: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen	246

Tabelle 4-66: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen.....	249
Tabelle 4-67: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen.....	250
Tabelle 4-68: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251
Tabelle 4-69: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie AMLSG 16-10	253
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie AMLSG 16-10	255
Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie AMLSG 16-10	257
Tabelle 4-72: Datenschnitte der Studie AMLSG 16-10	263
Tabelle 4-73: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen.....	265
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen....	265
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	266
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie AMLSG 16-10	267
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie AMLSG 16-10 vs. Studie RATIFY -Placebogruppe.....	269
Tabelle 4-78: Operationalisierung von EFS – weitere Untersuchungen.....	271
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt EFS ohne Zensierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie AMLSG 16-10	273
Tabelle 4-80: Operationalisierung von RFS – weitere Untersuchungen.....	275
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt RFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie AMLSG 16-10	276
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Kumulative Rezidivrate oder Tod in CR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie AMLSG 16-10	278
Tabelle 4-83: Operationalisierung von CR– weitere Untersuchungen.....	281
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt CR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie AMLSG 16-10	282
Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen.....	283
Tabelle 4-86: Rücklaufquoten der EORTC-QLQ-C30-Fragebögen – Studie AMLSG 16-10	284
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen.....	285

Tabelle 4-88: Rücklaufquoten der EORTC-QLQ-C30-Fragebögen – Studie AMLSG16-10	286
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts UE – weitere Untersuchungen.....	287
Tabelle 4-90: Gesamtraten der UE insgesamt und getrennt nach Altersgruppe (Sicherheitspopulation) – Studie AMLSG 16-10	289
Tabelle 4-91: Häufige UE getrennt nach SOC bei mindestens 10% der Patienten (Sicherheitspopulation) – Studie AMLSG 16-10	289
Tabelle 4-92: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5% der Patienten getrennt nach Altersgruppe (Sicherheitspopulation) – Studie AMLSG 16-10	290
Tabelle 4-93: Häufige schwerwiegende UE bei mindestens 5% der Patienten getrennt nach Altersgruppe (Sicherheitspopulation) – Studie AMLSG 16-10	292
Tabelle 4-94: Kumulative Inzidenz: Zeitraum bis zum Auftreten des ersten SUE – Studie AMLSG 16-10	294
Tabelle 4-95 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie AMLSG 16-10	297
Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie AMLSG 16-10	298
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie AMLSG 16-10	299
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EFS aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie AMLSG 16-10	301
Tabelle 4-99: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie RATIFY	308
Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	319
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RATIFY	357
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AMLSG 16-10	366
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RATIFY	375
Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AMLSG 16-10	391

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 2: Design der Studie RATIFY	89
Abbildung 3: Therapieschema in der AML mit dem entsprechenden Therapieziel [80, 82]... 92	
Abbildung 4: KM-Kurve für Endpunkt Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	116
Abbildung 5: KM-Kurve für Endpunkt EFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	121
Abbildung 6: KM-Kurve- für Endpunkt DFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	125
Abbildung 7: KM-Kurve für Endpunkt Remissionsdauer ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie RATIFY	132
Abbildung 8: KM-Kurve für Endpunkt UE jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	141
Abbildung 9: KM-Kurve für Endpunkt UE jeglichen Schweregrads (Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	142
Abbildung 10: KM-Kurve für Endpunkt Schwere UE (CTCAE \geq Grad 3) (alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	143
Abbildung 11: KM-Kurve für Endpunkt SUE (alle außer Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	144
Abbildung 12: KM-Kurve für Endpunkt SUE (Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	145
Abbildung 13: KM-Kurve für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (alle außer Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	146
Abbildung 14: KM-Kurve für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	147
Abbildung 15: KM-Kurve für Endpunkt AESI Gastrointestinale Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	153
Abbildung 16: KM-Kurve für Endpunkt AESI Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	154
Abbildung 17: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hauttoxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie RATIFY	155
Abbildung 18: KM-Kurve für den Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Männer) – Studie RATIFY	182

Abbildung 19: KM-Kurve für den Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Frauen) – Studie RATIFY	183
Abbildung 20: KM-Kurve für den Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Ja) – Studie RATIFY	184
Abbildung 21: KM-Kurve für den Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Nein) – Studie RATIFY	185
Abbildung 22: KM-Kurve für den Endpunkt EFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Ja) - Studie RATIFY	187
Abbildung 23: KM-Kurve für den Endpunkt EFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Nein) – Studie RATIFY	188
Abbildung 24: KM-Kurve für den Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: TKD) – Studie RATIFY	190
Abbildung 25: KM-Kurve für Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: ITD) – Studie RATIFY	191
Abbildung 26: KM-Kurve für Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Nordamerika) – Studie RATIFY	192
Abbildung 27: KM-Kurve für Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Andere als Nordamerika) – Studie RATIFY	193
Abbildung 28: KM-Kurve für Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: 0-1) – Studie RATIFY	194
Abbildung 29: KM-Kurve für Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: ≥ 2) – Studie RATIFY	195
Abbildung 30: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: TKD) – Studie RATIFY	202
Abbildung 31: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: ITD) – Studie RATIFY	203
Abbildung 32: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Nordamerika) – Studie RATIFY	204

Abbildung 33: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: 0-1) – Studie RATIFY	205
Abbildung 34: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: ≥ 2) – Studie RATIFY	206
Abbildung 35: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Andere als Nordamerika) – Studie RATIFY	207
Abbildung 36: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Männer) – Studie RATIFY	208
Abbildung 37: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Frauen) – Studie RATIFY	209
Abbildung 38: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Männer) – Studie RATIFY	210
Abbildung 39: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Frauen) – Studie RATIFY	211
Abbildung 40: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Ja) – Studie RATIFY	212
Abbildung 41: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Nein) – Studie RATIFY	213
Abbildung 42: KM-Kurve für Endpunkt AESI Kardiale Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: TKD) – Studie RATIFY	214
Abbildung 43: KM-Kurve für Endpunkt AESI Kardiale Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: ITD) – Studie RATIFY	215
Abbildung 44: KM-Kurve für Endpunkt AESI Kardiale Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Männer) – Studie RATIFY	216
Abbildung 45: KM-Kurve für Endpunkt AESI Kardiale Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Frauen) – Studie RATIFY	217
Abbildung 46: KM-Kurve für Endpunkt AESI QT-Intervall-Verlängerung (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: 0-1) – Studie RATIFY	218

Abbildung 47: KM-Kurve für Endpunkt AESI QT-Intervall-Verlängerung (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: ≥ 2) – Studie RATIFY	219
Abbildung 48: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Männer) – Studie RATIFY	220
Abbildung 49: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Frauen) – Studie RATIFY	221
Abbildung 50: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: TKD) – Studie RATIFY	222
Abbildung 51: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: ITD) – Studie RATIFY	223
Abbildung 52: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Nordamerika) – Studie RATIFY	224
Abbildung 53: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Andere als Nordamerika) – Studie RATIFY	225
Abbildung 54: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: 0-1) – Studie RATIFY	226
Abbildung 55: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: ≥ 2) – Studie RATIFY	227
Abbildung 56: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutations-Status 1, Stratifizierungsfaktor: TKD) – Studie RATIFY	228
Abbildung 57: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutations-Status 1, Stratifizierungsfaktor: ITD-Mutation mit einem Allelverhältnis $< 0,7$) – Studie RATIFY	229
Abbildung 58: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutations-Status 1, Stratifizierungsfaktor: ITD-Mutation mit einem Allelverhältnis $\geq 0,7$) – Studie RATIFY	230
Abbildung 59: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutations-Status 1, Stratifizierungsfaktor: ITD-Mutation mit einem Allelverhältnis $\geq 0,7$) – Studie RATIFY	231

Abbildung 60: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Ja) – Studie RATIFY	232
Abbildung 61: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Nein) – Studie RATIFY	233
Abbildung 62: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: 0-1) – Studie RATIFY	234
Abbildung 63: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: ≥ 2) – Studie RATIFY	235
Abbildung 64: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Abbildung 65: Design der Studie AMLSG 16-10	260
Abbildung 66: KM-Kurve für Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie AMLSG 16-10 (Midostaurin vs. historische Kontrolle)...	268
Abbildung 67: KM-Kurve für Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie AMLSG 16-10 (Midostaurin) vs. Studie RATIFY (Placebo).....	269
Abbildung 68: KM-Kurve für Endpunkt EFS ohne Zensierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie AMLSG 16-10 vs. Historische Kohorte.....	274
Abbildung 69: KM-Kurve für Endpunkt RFS aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie AMLSG 16-10 vs. Historische Kohorte	276
Abbildung 70: KM-Kurve für Endpunkt Kumulative Rezidivrate aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie AMLSG 16-10 vs. Historische Kohorte.....	279
Abbildung 71: KM-Kurve für Endpunkt Kumulative Todesrate bei Patienten in CR aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie AMLSG 16-10 vs. Historische Kohorte.....	279
Abbildung 72: Kumulative Inzidenz für das Auftreten des ersten SUE (Sicherheitspopulation) – Studie AMLSG 16-10	294
Abbildung 73: Kumulative Inzidenz für das Auftreten des ersten SUE getrennt nach Altersgruppe (Sicherheitspopulation) – Studie AMLSG 16-10	295
Abbildung 74: KM-Kurve für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (FAS) – AMLSG 16-10 -Studienpopulation vs. Historische Kohorte	300
Abbildung 75: KM-Kurve für Endpunkt EFS aus weiteren Untersuchungen (FAS) – AMLSG 16-10 -Studienpopulation vs. Historische Kohorte (FAS)	302
Abbildung 76: Patientenfluss der RATIFY -Studie	365
Abbildung 77: Patientenfluss der Studie AMLSG 16-10 [36]	373

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µL	Mikroliter
Abs.	Absatz
AESI	Adverse Event of Special Interest <i>[dt. Unerwünschtes Ereignis von besonderer Bedeutung]</i>
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
AML-MRC	AML mit myelodysplastischen Veränderungen
AMLSG 16-10	Name der Studie CPKC412ADE02T (2011-003168-63). Phase-II study evaluating midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy also after allogeneic blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia exhibiting a FLT3 internal tandem duplication
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CBF	Core Binding Factor
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use <i>[dt. Ausschuss für Humanarzneimittel]</i>
CID	Cumulative incidence of death <i>[dt. kumulative Mortalitätsinzidenz]</i>
CIR	Cumulative incidence of relapse <i>[dt. kumulative Rezidivinzidenz]</i>
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products <i>[dt. Komitee für seltene Leiden]</i>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials <i>[dt. Konsolidierte Standards für die Berichterstattung von Studien]</i>
CR	Complete remission <i>[dt. Komplettremission]</i>
CRi	Complete remission with incomplete hematologic recovery <i>[dt. Komplettremission mit unvollständiger hämatologischer Erholung]</i>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events <i>[dt. Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen]</i>
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
DFS	Disease-free survival <i>[dt. Krankheitsfreies Überleben]</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologische und medizinische Onkologie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum

Abkürzung	Bedeutung
DSMB	Data and Safety Monitoring Board <i>[dt. Komitee zur Überwachung der Daten und der Sicherheit]</i>
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Early death <i>[dt. Früh Todesfall]</i>
EFS	Event-free Survival <i>[dt. Ereignisfreies Überleben]</i>
ELN	European LeukaemiaNet <i>[dt. Europäische Leukämie Netz]</i>
EMA	European Medicines Agency <i>[dt. Europäische Arzneimittelagentur]</i>
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register <i>[dt. Europäisches Register für klinische Studien]</i>
FAB	French-American-British <i>[dt. Klassifizierungswerk zur AML einer Französisch-Amerikanisch-Britischen Arbeitsgruppe]</i>
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3 <i>[dt. FMS-artige Tyrosin-Kinase 3]</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCT-CI	Hematopoietic cell transplant comorbidity index <i>[dt. Komorbiditätsindex für hämatopoetische Zelltransplantationen]</i>
HD	Hypoplastic death <i>[hypoplastischer Todesfall]</i>
HR	Hazard ratio
i. v.	intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform <i>[dt. Internationale Registerplattform für klinische Studien]</i>
inkl.	inklusive
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITD	Interne Tandemduplikation
ITT	Intention to treat
IWG	International Working Group <i>[dt. Internationale Arbeitsgruppe]</i>

Abkürzung	Bedeutung
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
L	Liter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>dt. Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]
mg	Milligramm
MW	Mittelwert
n. a.	Not applicable [<i>dt. nicht zutreffend</i>]
n. b.	Nicht bestimmbar
NCT	National Clinical Trial
NPM1	Nucleophosmin 1
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development [<i>dt. Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung</i>]
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival [<i>dt. Gesamtüberleben</i>]
PT	Preferred Term [<i>dt. bevorzugter Begriff</i>]
RATIFY	Name der Studie CPKC412A2301 (2006-006852-37). A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML)
RCT	Randomized controlled trial [<i>dt. Randomisierte kontrollierte Studie</i>]
RD	Risikodifferenz
RFS	Relapse-free survival [<i>dt. Rezidivfreies Überleben</i>]
RR	Risk Ratio [<i>dt. relatives Risiko</i>]
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	Standard deviation [<i>dt. Standardabweichung</i>]
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results (Program)
SOC	System Organ Class [<i>dt. Systemorganklasse</i>]
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SZT	Stammzelltransplantation
t-AML	therapiebedingte AML

Abkürzung	Bedeutung
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design [dt. Transparente Berichterstattung von nicht-randomisierten Studien]
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WBC	white blood cell counts [dt. Zahl der weißen Blutkörperchen]
WHO	World Health Organization [dt. Weltgesundheitsorganisation]
ZKRD	Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland
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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel dieser Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin (*Intervention*) bei der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FMS-artiger Tyrosin-Kinase 3 (*FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3*) -Mutation (*Patientenpopulation*).

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin wird im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (*Vergleichstherapie*) ermittelt:

- Eine Induktionstherapie:
 - Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin *oder* Idarubicin *oder* Mitoxantron *oder*
 - Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) [nur für Personen mit therapiebedingter AML (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)]
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT), insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.

Für die Nutzenbewertung werden randomisierte kontrollierte Studien (*randomized controlled trial, RCT*) (*Studientypen*) mit mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen (*Endpunkte*) eingeschlossen.

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen. Es handelt sich bei der AML um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie **RATIFY** hat sich die Therapiesituation von Patienten mit FLT3-mutierter AML dramatisch verbessert.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2018 hat der G-BA auf Basis der Studie **RATIFY** einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt. Aufgrund der Behandlungsmöglichkeit mit Midostaurin wird das Risiko von Patienten mit einer FLT3-Mutation von Midostaurin nicht mehr als hoch, sondern nur noch als intermediär eingeschätzt. Die Therapie besteht dabei seit der Markteinführung von Midostaurin und der Aufnahme von Midostaurin in die maßgeblichen Leitlinien aus einer therapeutischen Gesamtstrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung, wie sie in der **RATIFY**-Studie definiert wurde. Midostaurin hat sich im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und wird von nationalen sowie internationalen Leitlinien geschlechts- und altersunabhängig bei allen Patienten mit einer FLT3-Mutation und einer Eignung für eine intensive Chemotherapie empfohlen. Der G-BA schätzt Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin in der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie als Monotherapie in der Erhaltungstherapie basierend auf der vorliegenden Evidenz als relevante Behandlungsoption ein.

In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute nicht mehr möglich, für Midostaurin neue direkt vergleichende Evidenz gegenüber der definierten Vergleichstherapie zu generieren, die durch die Verfügbarkeit von Midostaurin bereits, seit mehr als fünf Jahren in der Erstlinientherapie von Patienten mit FLT3-mutierter AML so nicht mehr empfohlen und angewendet wird. Sonstige alternative zugelassene Arzneimittel für die Induktions- und Konsolidierungstherapie fehlen. Dementsprechend wäre die Durchführung einer weiteren kontrollierten Studie nicht genehmigungsfähig und ist in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht zu rekrutieren. Aus Sicht von Novartis Pharma GmbH¹ ist daher die Fragestellung individuell und anhand der bestverfügbaren Evidenz zu bewerten.

Nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze und Aufforderung durch den G-BA sind mit dem vorliegenden Dossier – gemäß §12 G-BA des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) – Nachweise nach § 5 Abs. 1 bis 6 zu übermitteln, in denen der Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen ist. Durch die Herabsetzung der Umsatzschwelle und nicht durch eine Zunahme der Patientenzahl hat Midostaurin formal den Status eines Orphan-Drugs im Rahmen der Nutzenbewertung verloren. Der Orphan Drug Status wurde jedoch vom Komitee für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) im Rahmen der Zulassung (September 2017) und für die Verlängerung der Zulassung (Mai 2022) bestätigt.

Datenquellen

Die bestverfügbare Evidenz stellt die von Novartis bereitgestellte und im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante RCT mit patientenrelevanten Endpunkten identifizierte Zulassungsstudie **RATIFY** dar. Die Studie wurde durch Novartis bereitgestellt und im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante RCT mit patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen identifiziert. Ergänzend wird die einarmige Studie CPKC412ADE02T

¹ Im Folgenden wird die Novartis Pharma GmbH als Novartis bezeichnet.

(**AMLSG 16-10**) dargestellt. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde keine weitere relevante Studie identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien von in der Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Studien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Midostaurin 50 mg zweimal täglich Gemäß Zulassung in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung. Midostaurin wird an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungszyklen und anschließend als Monotherapie zur Erhaltung für bis zu zwölf Monate verabreicht	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	<u>Induktionschemotherapie:</u> Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) <u>Konsolidierungstherapie:</u> Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen SZT <u>Erhaltungstherapie:</u> Patientenindividuelle Therapie	Vergleichstherapie abweichend

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Verträglichkeit • Lebensqualität 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
5	Studientyp	RCT	Andere Studientypen als RCT
6	Studiendauer	Geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit.	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung
7	Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the editor, Note, Short Survey), unsystematische Reviews, Sekundärpublikation ohne neue Daten Studienregistereinträge, die bei Studienregistersuchen identifiziert wurden
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Bestimmung des Zusatznutzens von Midostaurin erfolgte auf der Grundlage der Zulassungsstudie **RATIFY**. Die Studie entspricht dem höchsten Evidenzgrad (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde zudem das Verzerrungspotenzial der Studie beurteilt. Gemäß den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden dabei sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Da nur eine RCT eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie **RATIFY** wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin vs. Vergleichstherapie untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter, FLT3-positiver AML, die für eine Standardchemotherapie geeignet waren.

In der Gesamtsicht kann vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei FLT3-mutierter AML und der

Wertigkeit der 10-Jahresdaten von einer Umsetzung der zVT in der Studie **RATIFY** ausgegangen werden. Die 10-Jahresdaten erlauben eine Bewertung des kurativen Therapieansatzes. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie **RATIFY** zusammengefasst (siehe Tabelle 4-2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben (Overall survival, OS) ohne Zensierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (Hazard ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,820 [0,673; 0,999]; p-Wert: 0,0489). Die mediane Überlebenszeit [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 67,71 Monaten [31,54; 109,7] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 25,59 Monaten [18,63; 42,87]. Die 10-Jahres-Überlebensrate [95%-KI] liegt im Midostaurin-Arm bei 44% [38%; 49%] und im Vergleichsarm bei 39% [33%; 44%].

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Für den Endpunkt *Ereignisfreies Überleben (Event-free survival, EFS) ohne Zensierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,793 [0,671; 0,938]; p-Wert: 0,0065). Das mediane EFS [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 8,25 Monaten [5,45; 11,07] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,99 Monaten [1,91; 5,91]. Nach zehn Jahren sind 23% [95%-KI: 19%; 28%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe ohne Ereignis, im Vergleichsarm liegt der Anteil bei 17% [95%-KI: 13%; 22%].

Krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben (Disease-free survival, DFS) ohne Zensierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,739 [0,572; 0,954]; p-Wert: 0,0196). Das mediane DFS [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 26,74 Monaten [19,78; 92,81] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 15,51 Monaten [11,33; 23,46]. Nach 10 Jahren sind 39% [95%-KI: 32%; 46%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe, die innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn eine CR erreicht hatten, am Leben und ohne Rezidiv und im Vergleichsarm liegt der Anteil bei 33% [95%-KI: 25%; 40%].

Komplettremission

Für den Endpunkt *Komplettremission* zeigt sich ein numerischer Vorteil von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 1,10 [0,97; 1,25]; p-Wert: 0,147).

Remissionsdauer

Für den Endpunkt *Remissionsdauer ohne Zensierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]:

0,736 [0,555; 0,976]; p-Wert: 0,0324). Das mediane Rezidivfreie Überleben (Relapse-free survival, RFS) [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 95,15 Monaten [22,41; n. b.] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 22,18 Monaten [14,13; 115,6]. Nach 10 Jahren sind 50% [95%-KI: 42%; 57%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe in Remission und nicht an der AML verstorben gegenüber 41% [95%-KI: 33%; 49%] der Patienten der Vergleichsgruppe.

Stammzelltransplantationen

Der Anteil der Patienten, die eine SZT erhalten hatten, unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,97; 1,24]; p-Wert: 0,145). Die Transplantationsrate beträgt 60,8% im Midostaurin-Arm und 55,5% im Vergleichsarm. Die Zeit bis zur SZT war in den Behandlungsgruppen weitestgehend ähnlich.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten

Für keine der bewertungsrelevanten Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse (UE) (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Midostaurin und der Vergleichstherapie. Dies gilt gleichermaßen für die Subpopulationen Nordamerika sowie Zentren außerhalb Nordamerikas, die bedingt durch die unterschiedliche Erfassung der UE getrennt ausgewertet wurden.

AESI

Es zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich folgender Unerwünschter Ereignisse von besonderer Bedeutung (Adverse Event of Special Interest, AESI) (HR [95%-KI]; p-Wert):

- Gastrointestinale Toxizität jeglichen Schweregrads: 1,15 [0,97; 1,38]; 0,024
- Gastrointestinale Toxizität von CTCAE-Grad 1-2: 1,21 [1,01; 1,44]; 0,009
- Hauttoxizität von CTCAE-Grad ≥ 3 : 1,67 [1,10; 2,52]; 0,015

UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

Hinsichtlich der ausgewerteten Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen sich im Wesentlichen konsistente Ergebnisse zu den a priori definierten AESI. Es zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich folgender Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (HR [95%-KI]; p-Wert):

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle Studienzentren): 1,79 [1,16; 2,76]; 0,009
- PT Übelkeit jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika): 1,36 [1,09; 1,70]; 0,002

- PT Stomatitis jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika):
1,59 [1,01; 2,49]; 0,041
- PT Hyperrhidrose jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika):
1,91 [1,06; 3,43]; 0,027
- PT Exfoliative Dermatitis (CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren):
2,00 [1,21; 3,30]; 0,006
- PT Neutropene Sepsis jeglichen Schweregrads (Nordamerika):
9,87 [1,26; 77,11]; 0,007
- PT Neutropene Sepsis von CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren):
11,06 [1,44; 85,06]; 0,004
- PT Hämoglobin erniedrigt von CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren):
1,29 [1,08; 1,53]; 0,002
- PT Neutropene Sepsis SUE (Nordamerika): n. b. [n. b.; n. b.]; 0,009

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich folgender UE nach SOC und PT (HR [95%-KI]; p-Wert):

- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle Studienzentren): 0,51 [0,28; 0,94]; 0,027
- PT Strahlenmukositis von CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren): 0,49 [0,25; 0,99]; 0,041
- PT Übelkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle Zentren): 0,57 [0,32; 0,99]; 0,041
- PT Depressionen jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika):
0,44 [0,21; 0,92]; 0,025
- PT Appetit vermindert jeglichen Schweregrads (Nordamerika):
0,34 [0,16; 0,73]; 0,004

In der Gesamtschau sind alle UE, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin zeigt, als bekannte, zumeist häufig bis sehr häufig auftretende Nebenwirkungen in der Fachinformation von Midostaurin angegeben. UE, die den Gastrointestinaltrakt, die Haut und das blutbildende System betreffen, sind lange bekannte und in der Regel gut kontrollierbare Nebenwirkungen einer intensiven Chemotherapie, die auch ohne Zugabe von Midostaurin bei einem Großteil der Patienten auftreten.

Darüber hinaus zeigt sich ein patientenrelevanter Vorteil im PT schwere Übelkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE-Grad ≥ 3), der maßgeblich durch den PT schwere Strahlenmukositis (CTCAE-Grad ≥ 3) getrieben wird.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen:

- Bei der AML handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf und durch die Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 hat sich die Therapiesituation von Patienten mit FLT3-mutierter AML dramatisch verbessert
- Aufgrund der Behandlungsmöglichkeit mit Midostaurin wird das Risiko von Patienten mit einer FLT3-Mutation nicht mehr als hoch, sondern nur noch als intermediär eingeschätzt
- Der G-BA schätzt Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin in der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie als Monotherapie in der Erhaltungstherapie basierend auf der vorliegenden Evidenz als relevante Behandlungsoption ein
- Die Durchführung einer weiteren kontrollierten Studie wäre nicht genehmigungsfähig und ist in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht zu rekrutieren

Daher ist aus Sicht von Novartis die Fragestellung individuell und anhand der bestverfügbaren Evidenz, der Studie **RATIFY**, zu bewerten.

Bei der Bewertung der klinischen Relevanz des festgestellten Unterschieds zugunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie ist zu berücksichtigen, dass es sich in Anbetracht des vorliegenden 10-Jahres-Zeitraums um einen kurativen Behandlungseffekt handelt. Der kurative Behandlungseffekt von Midostaurin zeigt sich endpunktübergreifend bei mehreren patientenrelevanten Endpunkten zur Wirksamkeit, sodass von einem robusten Effekt auszugehen ist. In der vorliegend betrachteten kurativen Therapiesituation kommt den Endpunkten *EFS* und *DFS* ein besonderer Stellenwert zu, da das Nichterreichen einer Komplettremission und Auftreten eines Rezidivs bedeuten, dass der Versuch einer Heilung gescheitert ist. Somit bedeutet ein Rezidiv für die Patienten einen schweren Einschnitt: Bestand vorher eine realistische Hoffnung auf Heilung und damit auf ein längerfristiges Überleben mit guter Lebensqualität, muss nach der Diagnose des ersten Rezidivs von einem deterministischen Verlauf ausgegangen werden. Das Wiederauftreten der Erkrankung bedeutet für die Patienten, dass ihre Aussicht auf eine Heilung deutlich niedriger ist oder für nicht transplantierbare Patienten, dass sie keine Aussicht mehr auf eine Heilung haben. Die Ergebnisse der Endpunkte *EFS* und *DFS* sind somit von außerordentlicher Patientenrelevanz.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Midostaurin bei neu diagnostizierten AML-Patienten mit FLT3-Mutation (geeignet für eine Standardchemotherapie) sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- Mortalität:
Gesamtüberleben: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Midostaurin

- Morbidität:
 - *Ereignisfreies Überleben*:
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Midostaurin

 - *Krankheitsfreies Überleben*:
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Midostaurin

 - *Remissionsdauer*:
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Midostaurin

Für Midostaurin ergibt sich somit in den Kategorien Mortalität und Morbidität laut AM-NutzenV ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

In der Gesamtsicht kann vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei FLT3-mutierter AML und der Wertigkeit der 10-Jahresdaten von einer Umsetzung der zVT in der Studie **RATIFY** ausgegangen werden. Die 10-Jahresdaten erlauben eine Bewertung des kurativen Therapieansatzes.

Aufgrund der hohen Aussagekraft der Studie **RATIFY** ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt mit einem „Hinweis“ zu bewerten. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei FLT3-mutierter AML, der Wertigkeit der 10-Jahresdaten und im Einklang mit der AM-Nutzen-V wird durch Midostaurin eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht. Es ergibt sich somit vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts von Midostaurin ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie **RATIFY**

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Endpunkt Mortalität		
OS ohne Zensierung nach SZT	HR 0,820 [0,673; 0,999]; 0,0489	Zusatznutzen: Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Endpunkt Morbidität		
EFS ohne Zensierung nach SZT	HR 0,793 [0,671; 0,938]; 0,0065	Zusatznutzen: Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
DFS ohne Zensierung nach SZT	HR 0,739 [0,572; 0,954]; 0,0196	Zusatznutzen: Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
CR	RR 1,10 [0,97; 1,25]; 0,147	Zusatznutzen: Nicht belegt
Remissionsdauer	HR 0,736 [0,555; 0,976]; 0,0324	Zusatznutzen: Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Häufigkeit von SZT	RR 0,96 [0,92; 1,01]; 0,857	Zusatznutzen: Nicht belegt
UE^a		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika)	HR 1,39 [1,01; 1,91]; 0,125	- ^b
UE jeglichen Schweregrads (Nordamerika)	HR 0,82 [0,58; 1,16]; 0,232	- ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle Studienzentren)	HR 1,06 [0,85; 1,31]; 0,851	Zusatznutzen: Nicht belegt
SUE (alle außer Nordamerika)	HR 0,91 [0,70; 1,120]; 0,506	Zusatznutzen: Nicht belegt
SUE (Nordamerika)	HR 1,14 [0,80; 1,63]; 0,455	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE (alle außer Nordamerika)	HR 1,42 [0,71; 2,83]; 0,324	Zusatznutzen: Nicht belegt

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

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Therapieabbruch wegen UE (Nordamerika)	HR 1,22 [0,46; 3,21]; 0,694	Zusatznutzen: Nicht belegt
AESI^c		
Gastrointestinale Toxizität		
UE jeglichen Schweregrads (alle Studienzentren)	HR 1,15 [0,97; 1,38]; 0,024	Größerer Schaden
Hauttoxizität		
CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren)	HR 1,67 [1,10; 2,52]; 0,015	Größerer Schaden
UE nach SOC und PT^c		
Jegliches UE nach SOC/PT		
PT Übelkeit (alle außer Nordamerika)	HR 1,36 [1,09; 1,70]; 0,002	Größerer Schaden
PT Stomatitis (alle außer Nordamerika)	HR 1,59 [1,01; 2,49]; 0,041	Größerer Schaden
PT Hyperhidrose (alle außer Nordamerika)	HR 1,91 [1,06; 3,43]; 0,027	Größerer Schaden
PT Depression (alle außer Nordamerika)	HR 0,44 [0,21; 0,92]; 0,025	Zusatznutzen: Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Neutropene Sepsis (Nordamerika)	HR 9,87 [1,26; 77,11]; 0,007	Größerer Schaden
PT Appetit vermindert (Nordamerika)	HR 0,34 [0,16; 0,73]; 0,004	Zusatznutzen: Ausmaß: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (alle Studienzentren)	HR 1,79 [1,16; 2,76]; 0,009	Größerer Schaden
PT Exfoliative Dermatitis (alle Studienzentren)	HR 2,00 [1,21; 3,30]; 0,006	Größerer Schaden
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (alle Studienzentren)	HR 0,51 [0,28; 0,94]; 0,027	Zusatznutzen: Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
PT Strahlenmukositis (alle Studienzentren)	HR 0,49 [0,25; 0,99]; 0,041	Zusatznutzen: Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Hämoglobin erniedrigt (alle Studienzentren)	HR 1,29 [1,08; 1,53]; 0,002	Größerer Schaden
PT Übelkeit (alle Studienzentren)	HR 0,57 [0,32; 0,99]; 0,041	Zusatznutzen: Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Neutropene Sepsis (alle Studienzentren)	HR 11,06 [1,44; 85,06]; 0,004	Größerer Schaden
SUE nach SOC/PT		
PT Neutropene Sepsis (Nordamerika)	HR n. b. [n. b.; n. b.]; 0,009	Größerer Schaden
<p>a: In Nordamerika wurden UE unabhängig vom CTCAE-Schweregrad bei 13 vordefinierten UE erfasst. Alle anderen UE wurden bei CTCAE Grad ≥ 3 dokumentiert. In Zentren außerhalb Nordamerikas wurden alle UE stets unabhängig vom CTCAE-Schweregrad dokumentiert.</p> <p>b: Nur ergänzende Darstellung, da gemäß Spruchpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können.</p> <p>c: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Ziel dieser Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin (*Intervention*) bei der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation (*Patientenpopulation*).

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin wird im Vergleich zu der vom G-BA definierten zVT (*Vergleichstherapie*) ermittelt:

- Eine Induktionstherapie:
 - Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin *oder* Idarubicin *oder* Mitoxantron
oder
 - Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) [nur für Personen mit therapiebedingter AML (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)]

- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus [1].

Für die Nutzenbewertung werden randomisierte kontrollierte Studien (*Studientypen*) mit mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen (*Endpunkte*) eingeschlossen. Daher wird zur Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens die Zulassungsstudie CPKC412A2301 (**RATIFY**) herangezogen. Die Studie wurde durch Novartis bereitgestellt und im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante RCT mit patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen identifiziert. Ergänzend wird die einarmige Studie CPKC412ADE02T (**AMLSG 16-10**) dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6 und 4.3.2.3.1.5) [2].

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen. Es handelt sich bei der AML um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie **RATIFY** hat sich die Therapiesituation von Patienten mit FLT3-mutierter AML dramatisch verbessert [3].

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2018 hat der G-BA auf Basis der Studie **RATIFY** einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt [4]. Aufgrund der Behandlungsmöglichkeit mit Midostaurin wird das Risiko von Patienten mit einer FLT3-Mutation nicht mehr als hoch, sondern nur noch als intermediär eingeschätzt [5]. Die Therapie besteht dabei seit der Markteinführung von Midostaurin und der Aufnahme von Midostaurin in die maßgeblichen Leitlinien aus einer therapeutischen Gesamtstrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung, wie sie in der **RATIFY**-Studie definiert wurde. Midostaurin hat sich im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und wird von nationalen sowie internationalen Leitlinien geschlechts- und altersunabhängig bei allen Patienten mit einer FLT3-Mutation und einer Eignung für eine intensive Chemotherapie empfohlen [5–7]. Der G-BA schätzt Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin in der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie als Monotherapie in der Erhaltungstherapie basierend auf der vorliegenden Evidenz als relevante Behandlungsoption ein [1]. In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute nicht mehr möglich, für Midostaurin neue direkt vergleichende Evidenz gegenüber der definierten Vergleichstherapie zu generieren, die durch die Verfügbarkeit von Midostaurin bereits seit mehr als fünf Jahren in der Erstlinientherapie von Patienten mit FLT3-mutierter AML so nicht mehr empfohlen und angewendet wird. Sonstige alternative zugelassene Arzneimittel für die Induktions- und

Konsolidierungstherapie fehlen. Dementsprechend wäre die Durchführung einer weiteren kontrollierten Studie nicht genehmigungsfähig und ist in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht zu rekrutieren.

Nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze und Aufforderung durch den G-BA [8] sind mit dem vorliegenden Dossier – gemäß §12 G-BA des 5. Kapitels der VerfO – Nachweise nach § 5 Abs. 1 bis 6 zu übermitteln, in denen der Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen ist. Durch die Herabsetzung der Umsatzschwelle und nicht durch eine Zunahme der Patientenzahl hat Midostaurin formal den Status eines Orphan-Drugs im Rahmen der Nutzenbewertung verloren. Der Orphan Drug Status wurde jedoch vom COMP im Rahmen der Zulassung (September 2017) und für die Verlängerung der Zulassung (Mai 2022) bestätigt [9–11].

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen und daher ist aus Sicht von Novartis die Fragestellung individuell und anhand der bestverfügbaren Evidenz zu bewerten. Die bestverfügbare Evidenz stellt die von Novartis bereitgestellte und im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante RCT mit patientenrelevanten Endpunkten identifizierte Zulassungsstudie **RATIFY** dar.

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.

Die Ein- und Ausschlusskriterien von in der Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Studien sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Midostaurin 50 mg zweimal täglich Gemäß Zulassung in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung. Midostaurin wird an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungszyklen und anschließend als Monotherapie zur Erhaltung für bis zu zwölf Monate verabreicht	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	<u>Induktionstherapie:</u> Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) <u>Konsolidierungstherapie:</u> Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen SZT <u>Erhaltungstherapie:</u> Patientenindividuelle Therapie	Vergleichstherapie abweichend
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Verträglichkeit • Lebensqualität 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
5	Studientyp	RCT	Andere Studientypen als RCT

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
6	Studiendauer	Geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit.	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung
7	Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the editor, Note, Short Survey), unsystematische Reviews, Sekundärpublikation ohne neue Daten Studienregistereinträge, die bei Studienregistersuchen identifiziert wurden
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die Recherchen wurden gemäß oben genannter Vorgaben am 16.08.2023 in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank („Cochrane Central Register of Controlled Trials“) durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Recherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE erfolgte unter Verwendung validierter Filter. Sprach- oder Jahreseinschränkungen erfolgten nicht.

Die Suchstrategien 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://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-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.

Die Recherchen wurden gemäß Vorgaben am 16.08.2023 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und ICTRP Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO), durchgeführt. Es erfolgte eine individuelle Anpassung und Gliederung der Suchstrategien an die jeweilige Datenbank. Die Suchstrategien für die Register [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR und ICTRP Search Portal der WHO sind in Anhang 4-B dargestellt.

Für das Suchportal Clinical Data der Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) wurde eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren, durchgeführt.

Die Suche erfolgte am 22.08.2023. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Vorgabe zu Abschnitt 4.2.3.3 nicht.

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 –ergebnissen². 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 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.

² 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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die ergänzende Recherche zu Studienmethodik und -ergebnissen wurden die mittels der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik identifizierten Studien über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht. Hierfür wurde sowohl nach dem offiziellen Titel der Studie als auch nach Synonymen (NCT-Nummer, etc.) gesucht.

Die so identifizierten Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden auf relevante Zusatzinformationen überprüft. Hierbei wurden Treffer, die im Modul 4 nur in Anhang 4-C oder Anhang 4-D enthalten waren, nicht betrachtet, da dort keine Zusatzinformationen zu den Studien berichtet werden. Relevante Treffer wurden unter Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

Die Suche wurde am 22.08.2023 durchgeführt.

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.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3.2) wurden zunächst um Duplikate bereinigt.

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern und etwaigen Treffern auf der Internetseite des G-BA erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3). Die inhaltliche Prüfung der Treffer der Recherchen erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander und für die bibliografische Literaturrecherche zunächst basierend auf dem Titel und Abstract. Alle als potenziell relevant erachteten Publikationen wurden anhand des Volltextes gesichtet. Die in den Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Informationen aus den Studienregistern hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Ergaben sich bei der Bewertung Diskrepanzen, wurde durch Hinzuziehen eines dritten Reviewers eine einheitliche Bewertung erzielt.

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 des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte auf Grundlage der oben beschriebenen Methodik anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Die Bewertung auf Endpunktebene erfolgte zu allen Endpunkten.

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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie **RATIFY** erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die ergänzend dargestellte Studie **AMLSG 16-10** wurde anhand der Kriterien des TREND-Statements für nicht randomisierte Interventionsstudien beschrieben. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments, dem statistischen Analyseplan bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen. Die ausführliche Darstellung findet sich in Anhang 4-E.

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

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

(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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden in der Studie **RATIFY** und in der Studie **AMLSG 16-10** erhoben und im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie **RATIFY** und der Studie **AMLSG 16-10**

Charakteristikum	RATIFY	AMLSG 16-10
Alter	Ja	Ja
Altersgruppe	Nein	Ja
Geschlecht	Ja	Ja
Körperoberfläche	Ja	Nein
Körpergröße	Ja	Ja
Körpergewicht	Ja	Ja
ECOG-Status/Zubrod-Status)	Ja ^a	Ja
Abstammung	Ja	Nein
ELN-Risikogruppe	Nein	Ja
HCT-CI Score	Nein	Ja
Region	Ja	Nein ^b
Studienland	Ja	Ja
Klinischer Beginn der AML	Ja	Ja
Zeit seit der ersten pathologischen Diagnose	Ja	Nein
WHO-Klassifikation	Ja	Nein

Charakteristikum	RATIFY	AMLSG 16-10
FAB-Klassifikation	Ja	Nein
Extramedulläre Beteiligung	Ja	Nein
Auerstäbchen	Ja	Nein
Blasten im Blut	Ja	Ja
Blasten im Knochenmark	Ja	Ja
FLT3-Mutationstyp	Ja	Nein
ITD – Allelverhältnis	Ja	Ja
ITD – Allelverhältnis nach Kategorie	Ja	Ja
FLT3-TKD-Mutation	Nein ^c	Ja
NPM1-Mutation	Nein	Ja
Hämoglobin	Ja	Ja
Periphere Leukozytenzahl	Ja	Ja
Periphere Leukozytenzahl nach Kategorie	Ja	Nein
Periphere Thrombozytenzahl	Ja	Ja
Laktatdehydrogenase	Nein	Ja
a: ECOG-Status/Zubrod-Status b: Die Studie wurde in Deutschland und Österreich durchgeführt. c: Die FLT-3-TKD-Mutation wird in der Studie RATIFY über den FLT3-Mutationstyp erfasst Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.2.5.2.2 Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Eine Übersicht der im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte ist Tabelle 4-5 zu entnehmen. Die im Folgenden näher beschriebenen Endpunkte wurden als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse der Studie **AMLSG 16-10**, an der auch ältere Patienten teilgenommen haben, werden ergänzend dargestellt und ausschließlich zur Unterstützung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie **RATIFY** auf ältere Patienten herangezogen.

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

Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Ereignis- freies Über- leben	Krank- heitsfreies Überleben	Komplett- remission	Remissions- dauer	Stamm- zelltrans- plantation	Krankheits- sympto- matik mittels EORTC QLQ-C30	Gesund- heits- bezogene Lebens- qualität mittels EORTC QLQ-C30	Uner- wünschte Ereignisse
RATIFY	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
AMLSG 16-10	Ja	Ja	Ja ^a	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
<p>a: In der Studie AMLSG 16 10 wurde der Endpunkt RFS erhoben. Die Endpunktdefinition entspricht der Definition des Endpunkts DFS in der Studie RATIFY. Daher werden zur besseren Lesbarkeit das DFS in der Studie RATIFY sowie das RFS in der Studie AMLSG 16 10 nachfolgend vereinheitlicht als DFS bezeichnet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben stellt gemäß AM-NutzenV [1] und G-BA Verfahrensordnung [12] im vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel in der Onkologie [13].

Operationalisierung und Validität

Das *Gesamtüberleben* ist operationalisiert als die Zeitspanne von der Randomisierung (Studie **RATIFY**) / Studieneinschluss (Studie **AMLSG 16-10**) bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache (Details siehe Tabelle 4-23 und Tabelle 4-75).

Der Endpunkt unterliegt aufgrund seiner klaren Operationalisierung keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide einzustufen.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Komplettremission

Patientenrelevanz

Gemäß den Leitlinien ist das Erreichen einer Komplettremission (*Complete remission, CR*) ein Hauptziel bei der Behandlung der AML, da ansonsten eine Heilung der Grunderkrankung ausgeschlossen ist [5, 14]. Zudem ist eine CR mit einer zumindest partiellen Regeneration der Blutzellen verbunden, wodurch sich der Transfusionsbedarf deutlich und die Zahl der Krankenhausaufenthalte verringern können [14]. Sowohl die Unabhängigkeit von Bluttransfusionen als auch die Möglichkeit einer Verringerung der Krankenhausaufenthalte sind patientenrelevant. Darüber hinaus korreliert die Rate der kompletten Remissionen mit dem Gesamtüberleben [14–17]. Ebenfalls wurde der besondere Stellenwert des Erreichens einer CR in der Therapie von AML-Patienten vom G-BA bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Midostaurin anerkannt. Der Stellenwert begründet sich laut dem G-BA darin, dass sich eine SZT als einziger kurativer Therapieansatz bei diesem Krankheitsbild nur an eine CR anschließen kann [18]. Der Endpunkt *CR* wird daher als patientenrelevant eingestuft.

Operationalisierung und Validität

Eine CR galt in der **RATIFY**-Studie als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens 1.000 Neutrophile und mindestens 100.000 Thrombozyten je μL zu finden waren, und keine leukämischen Blasten. Die Zahl der Erythrozyten musste sich so weit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war. Die Zellularität im Knochenmark musste angemessen sein, es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und der Blastenanteil im Knochenmark musste unter 5% liegen. Es durfte keine extramedulläre Manifestation der Leukämie feststellbar sein (siehe Tabelle 4-32).

Der Endpunkt *CR* ist in der **AMLSG-Studie 16-10** in gleicher Weise definiert, außer, dass die Erholung der Erythrozyten und Notwendigkeit von Transfusionen nicht Teil der Definition sind und *CR* mit und ohne vollständige hämatologische Erholung als *CR* gelten (siehe Tabelle 4-83).

Der Endpunkt *CR* wurde in der **RATIFY-** und **AMLSG 16-10**-Studie anhand der revidierten International Working Group (IWG)-Empfehlungen erhoben [2]. In der **AMLSG 16-10** Studie gingen Transfusionsereignisse entsprechend der Empfehlungen des Europäischen Leukämie Netzes (ELN) nicht in die Bewertung einer *CR* ein [5]. Die Empfehlungen der IWG und des ELN sind national und international anerkannt, daher ist der Endpunkt *CR* als valide einzustufen.

Ereignisfreies Überleben

Patientenrelevanz

Der Endpunkt setzt sich aus den Komponenten Ausbleiben einer *CR* (Therapieversagen), Rezidiv und Tod zusammen. Die *CR* bzw. deren Ausbleiben ist gemäß AM-NutzenV [19] und G-BA VerFO [12] ebenso wie eine Verlängerung des Überlebens patientenrelevant (siehe oben). Ein Rezidiv ist für die Patienten ebenso von entscheidender Bedeutung. Ein Rezidiv stellt für Patienten mit AML eine schwere Belastung dar und selbst ein Jahr nach einer Re-Induktion sind diese Patienten in ihrer Lebensqualität noch sehr stark beeinträchtigt [20]. Wie auch für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung gilt auch für Patienten mit Rezidiv, dass deren Überlebensprognose ungünstig ist [21]. Bei Patienten, die bereits innerhalb der ersten zwei Jahre ein Rezidiv entwickelt hatten, lag das mediane Überleben bei ungefähr sechs Monaten. Patienten, bei denen erst nach über drei Jahren ein Rezidiv aufgetreten war, lebten im Median zwei Jahre weiter [22]. Patienten mit einer zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie, die drei bis fünf Jahre nach Beendigung der Behandlung kein Rezidiv aufweisen, gelten nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse als geheilt [23]. Damit bedeutet ein Rezidiv für die Patienten einen schweren Einschnitt: Bestand vorher eine realistische Hoffnung auf Heilung und damit auf ein längerfristiges Überleben mit guter Lebensqualität, muss nach der Diagnose des ersten Rezidivs von einem deterministischen Verlauf ausgegangen werden. Ein Rezidiv wird daher als patientenrelevant eingestuft (siehe auch Abschnitt „Krankheitsfreies Überleben“ unten). Trotz der erzielten therapeutischen Fortschritte haben Patienten, bei denen eine SZT nicht möglich ist, nach einem Rezidiv auch weiterhin keine Aussicht mehr auf eine Heilung [6]. Der Endpunkt *EFS* erfasst die Wirksamkeit einer Therapie sowohl auf Ebene des Therapieversagens als auch des Rezidivs [14]. Daher werden sowohl die Einzelkomponenten des Endpunkts Therapieversagen, Rezidiv und Tod, sowie der kombinierte Endpunkt *EFS* als patientenrelevant eingestuft.

Operationalisierung und Validität

Das *EFS* ist definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung / Studieneinschluss bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Ausbleiben einer *CR*(Therapieversagen), Rezidiv (siehe Tabelle 4-26 und Tabelle 4-78) oder Tod (ungeachtet der Ursache).

In der **RATIFY**-Studie wurde für das Ereignis Therapieversagen ein Zeitfenster von 60 Tagen festgelegt. Wurde innerhalb dieses Zeitraums keine *CR* mit vollständiger hämatologischer

Erholung erzielt, galt dies als Therapieversagen. Die Definition des 60-Tage-Fensters beruht auf der Annahme, dass die Induktionsphase mit maximal zwei Zyklen maximal 60 Tage dauert und entsprechend des Studiendesigns eine CR erreicht sein muss, um mit der Konsolidierungsphase innerhalb der Studie fortzufahren (siehe Abbildung 2). Zusätzlich wurden andere Zeitfenster für das Auftreten dieses Ereignisses im Rahmen von Sensitivitätsanalysen der **RATIFY**-Studie untersucht (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und Tabelle 4-6). Als Therapieversagen galt in der Studie **AMLSG 16-10** ein Ausbleiben einer CR bzw. Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (*Complete remission with incomplete hematologic recovery*, CRi) nach höchstens zwei Induktionszyklen. Ein CRi war in der Studie **AMLSG 16-10** als CR mit unvollständiger Erholung der Neutrophilen ($<1,0 \times 10^9/L$) und/oder Thrombozyten ($<100 \times 10^9/L$) definiert (siehe Tabelle 4-78).

Ein Rezidiv liegt gemäß Definition des Endpunkts *EFS* und anderer Ereigniszeitanalysen in der Studie **RATIFY** vor, wenn nach einer CR zirkulierende Blasten festzustellen sind, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der myelosuppressiven Therapie zu erklären sind. Ebenso gilt die Entwicklung einer extramedullären Manifestation, sowie ein erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf über 5% in der Studie **RATIFY** als Rezidiv, sofern dies keine anderen erkennbaren Ursachen hat. Dies entspricht ebenfalls der Definition eines Rezidivs bei den Patienten der Studie **AMLSG 16-10**, die eine CR mit vollständiger oder unvollständiger hämatologischer Erholung erreicht haben; zirkulierende Blasten werden dabei nicht berücksichtigt.

Es liegen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen dem Surrogat Ereignisfreies Überleben und dem klinischen Endpunkt Gesamtüberleben vor. In einer Meta-Analyse von vier randomisierten Studien zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen dem Surrogat EFS und dem Gesamtüberleben [24]. Dies wird durch eine Analyse auf Basis von acht Zulassungsstudien bei rund 4.500 Patienten mit einer AML-Erstdiagnose der Food and Drug Administration (FDA) bestätigt. Demnach kommt das EFS als geeigneter Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in AML-Studien in Betracht [25].

Das EFS wird als Endpunkt in klinischen Studien sowohl vom ELN als auch der IWG empfohlen [2, 5]. Die Operationalisierung des kombinierten Endpunkts entspricht in beiden Studien der Definition dieses Endpunkts von ELN und IWG [2, 5]. Die Endpunktkomponente Therapieversagen, d. h. keine CR mit oder ohne vollständige hämatologische Erholung erreicht, entspricht der Definition des ELN in der Studie **AMLSG 16-10** [5, 14] und ist in der Studie **RATIFY** enger gefasst (beschränkt auf nicht erreichte CR mit vollständiger hämatologischer Erholung) gemäß der Empfehlung der IWG für Phase 3-Studien [2]. Die Operationalisierung der Endpunktkomponente Rezidiv basiert in beiden Studien (**RATIFY** und **AMLSG 16-10**) auf den Empfehlungen des ELN und der IWG [2, 5]. Die Endpunkte bezogen auf das Therapieansprechen wurden nach den modifizierten Standardkriterien gemäß IWG operationalisiert [2]. Die Empfehlungen des ELN bzw. der IWG sind international anerkannt, sodass der Endpunkt Rezidiv als valide einzuschätzen ist. Die Validität der Einzelkomponente Gesamtüberleben ist durch die eindeutige Definition des Ereignisses gegeben. Aufgrund der

Validität der Einzelkomponenten wird auch der kombinierte Endpunkt *EFS* in beiden Studien als valide betrachtet.

Krankheitsfreies Überleben

Patientenrelevanz

Der besondere Stellenwert des *DFS* in der Therapie von AML-Patienten wurde seitens der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Midostaurin aus dem Jahr 2018 hervorgehoben und bekräftigt [26]. Bei der AML kann es, noch bevor die Patienten auf die Therapie ansprechen, bereits zu einzelnen therapiebedingten Todesfällen kommen, da es sich aufgrund der hohen Proliferationsraten um eine außerordentlich rasch voranschreitende Erkrankung handelt. Der Endpunkt *DFS* erlaubt die aus klinischer Sicht sehr wichtige Einordnung, inwieweit ein Effekt auf den Endpunkt Gesamtüberleben tatsächlich durch einen Effekt auf die Krankheit selbst oder durch Nebenwirkungen bzw. Toxizität bedingt ist. Als eindrückliches Beispiel hierfür wurde die allogene SZT diskutiert, durch die das *DFS* in der frühen experimentellen Situation zur SZT zwar verlängert wurde, das Gesamtüberleben aufgrund der Komplikationen jedoch nicht [26]. Daher stufen Experten das *DFS* gerade bei der AML als höchst relevanten Endpunkt ein. Der G-BA hat das Auftreten eines Rezidivs und das *DFS* im adjuvanten Setting ebenfalls als patientenrelevant eingestuft. Das *DFS* gilt dabei nicht als Surrogat für das Gesamtüberleben, sondern als eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität, da die beiden Komponenten Tod und Rezidiv jeweils patientenrelevant sind [27]. Da bei einer besonders aggressiven Erkrankung wie der AML das Wiederauftreten der Erkrankung potentiell lebensbedrohlich ist, ist ein Versagen der kurativ intendierten Therapie im gegenständlichen Anwendungsgebiet unzweifelhaft patientenrelevant, insbesondere, da die Erkrankung nach dem ersten Rezidiv deterministisch verläuft. Eine Heilung ist bei einem Rezidiv nur mit einer allogenen SZT möglich [28, 29]. Um für eine allogene SZT geeignet zu sein, ist in aller Regel das Erreichen einer zweiten Remission notwendig, und die Aussicht auf das Erreichen einer zweiten Remission ist deutlich geringer [30]. Ist eine SZT in dieser Situation nicht möglich, kommt im klinischen Alltag nur noch eine palliative Therapie infrage. Aufgrund des kurativen Therapieanspruchs ist das *DFS* als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant [23]. Daher wird der Endpunkt *DFS* als patientenrelevant eingestuft.

Operationalisierung und Validität

Das *DFS*⁶ berücksichtigt das Auftreten von Rezidiv oder Tod des Patienten (ungeachtet dessen Ursache) und ist definiert als die Zeitspanne vom Erreichen einer kompletten Remission bis zum Eintreten eines dieser beiden Ereignisse, je nachdem, welches zuerst auftritt. Es wurden definitionsgemäß nur diejenigen Patienten der Studie **RATIFY** betrachtet, die zuvor eine CR innerhalb von 60 Tagen erreicht hatten (siehe Tabelle 4-29 und Tabelle 4-6 für

⁶ In der Studie **AMLSG 16 10** wurde der Endpunkt *RFS* erhoben. Die Endpunktdefinition entspricht der Definition des Endpunkts *DFS* in der Studie **RATIFY**. Daher werden zur besseren Lesbarkeit das *DFS* in der Studie **RATIFY** sowie das *RFS* in der Studie **AMLSG 16 10** nachfolgend vereinheitlicht als *DFS* bezeichnet.

Sensitivitätsanalysen mit anderen Zeitfenstern für eine CR). Bei den Teilnehmern der Studie **AMLSG 16-10** ist der Endpunkt definiert als der Zeitraum zwischen dem Erreichen einer CR mit oder ohne vollständige hämatologische Erholung bis zum Auftreten von Rezidiv oder Tod des Patienten, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt (siehe Tabelle 4-80).

Das DFS wird von dem ELN und der IWG als Endpunkt für klinische Studien empfohlen [2, 5]. Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht in beiden Studien der Definition des ELN sowie der IWG [2, 5]. Die Empfehlungen der IWG und des ELN sind national und international anerkannt, daher ist der Endpunkt *DFS* bzw. *RFS* als valide einzustufen.

Remissionsdauer und kumulative Rezidivinzidenz/Gesamtüberleben ohne Rezidiv

Patientenrelevanz

Wie bereits oben unter den Endpunkten *DFS* und *EFS* erläutert ist das Auftreten eines Rezidivs patientenrelevant. Eine längere Remissionsdauer ist mit einer längeren Überlebensdauer assoziiert [21]. Die in den Studien **RATIFY** bzw. **AMLSG 16-10** zusätzlich erhobenen Endpunkte *Remissionsdauer* und *kumulative Rezidivinzidenz (Cumulative incidence of relapse, CIR) / Gesamtüberleben ohne Rezidiv* werden daher als patientenrelevant eingestuft.

Operationalisierung und Validität

Die *Remissionsdauer* ist in der Studie **RATIFY** definiert als die Zeitspanne von der CR (erreicht innerhalb von 60 Tagen) bis zum Rezidiv oder bis zum Eintreten des AML-bedingten Todes (siehe Tabelle 4-35). Die *Remissionsdauer* wurde in der Studie **AMLSG 16-10** nicht erhoben.

Die *CIR* war in der Studie **AMLSG 16-10** definiert als der Zeitraum zwischen dem Erreichen einer CR und dem Auftreten eines Rezidivs. Als konkurrierendes Ereignis gilt dabei der Tod von Patienten, die nicht infolge eines Rezidivs versterben. Die kumulative Mortalitätsinzidenz (*Cumulative incidence of death, CID*) ist definiert als die Zeitspanne von der CR bis zum Tod des Patienten. Ein Rezidiv geht als konkurrierendes Ereignis in die Analyse ein (siehe Tabelle 4-80).

Die Remissionsdauer wird gemäß IWG als Endpunkt für klinische Studien empfohlen [14]. Die Operationalisierung des Endpunkts Remissionsdauer entspricht weitgehend der Definition der IWG [2]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Bestimmung des Endpunkts valide ist. Das ELN empfiehlt die CIR und CID als Endpunkte für klinische Studien bei AML und zwar stets in Kombination, um Verzerrungen zu vermeiden [5, 14]. Die Endpunkte CIR und CID sind in der Studie **AMLSG 16-10** gemäß den Empfehlungen des ELN operationalisiert [5, 14]. Daher kann der Endpunkt CIR in Kombination mit CID als valide eingestuft werden.

Stammzelltransplantation

Patientenrelevanz

Die SZT dient der Eradikation verbliebener Leukämiezellen nach Erreichen einer Remission sowie der Etablierung eines gesunden Stammzellpools zum Wiederaufbau des blutbildenden

Systems. Dadurch soll der langfristige Therapieerfolg gesichert werden [31]. Es muss im Einzelfall genau abgewogen werden, ob eine SZT erfolgen soll und kann, da die SZT selbst eine Therapie mit einer großen physischen und psychischen Belastung der Patienten und mit einem hohen Risiko ist. Eine SZT kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen und auch Spätfolgen einhergehen. Hierzu zählen ein hohes Infektionsrisiko sowie akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen [32]. Die therapiebedingte 1-Jahressterblichkeit hat seit den 1980er Jahren (29,7%) abgenommen, dennoch versterben weiterhin mehr als 10% Patienten an den Folgen der SZT [33]. Aus diesen Gründen muss der Patientenwunsch hier in besonderer Weise berücksichtigt werden. Zudem ist gelegentlich auch die (prinzipielle oder zeitnahe) Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders limitierend. Grundsätzlich wird eine Transplantation bei Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose aufgrund des hohen Rückfallrisikos aber angestrebt, da sie im Erfolgsfall auch für diese Patienten eine lange Remissionsfreiheit bzw. sogar Heilung in Aussicht stellt [6, 34]. Bei Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko (über 35-40%) und entsprechender Eignung wird sowohl international als auch in Deutschland eine allogene SZT zur Post-Remissionstherapie empfohlen [5, 6]. Derzeit verändert sich die Therapielandschaft bei der AML, sodass sich die Behandlung älterer Patienten bis zu einem biologischen Alter von 75 Jahren bei gutem Allgemeinzustand inzwischen nicht mehr grundlegend von derjenigen bei jüngeren Patienten unterscheidet [6]. Eine konsolidierende Chemotherapie mit Cytarabin und Midostaurin bei FLT3-Mutationen kommt infrage, wenn kein geeigneter Spender zur Verfügung steht oder die Risiken einer SZT patientenindividuell höher sind als deren zu erwartender Nutzen [6]. Im Versorgungsalltag determiniert primär die Risiko-/Nutzen-Abwägung und weniger das Fehlen eines Spenders die Therapieentscheidung [5].

Der G-BA stuft die Rate an SZT bei AML als klinisch relevanten Parameter ein [35] und hebt den versorgungsrelevanten Stellenwert einer SZT in der vorliegenden Indikation hervor [18]. Midostaurin ist laut Experten bei Patienten mit FLT3-positiver AML ein fester Bestandteil eines kurativen therapeutischen Gesamtkonzepts und ermöglicht dabei auch Patienten mit einem hohem Risikoprofil eine allogene SZT [26]. Von einem Großteil der AML-Patienten, bei denen Midostaurin in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie angezeigt ist, ist zu erwarten, dass diese grundsätzlich auch für eine allogene SZT geeignet sind. Dementsprechend war die Transplantationsrate mit 60,8% bei den Patienten der Midostaurin-Gruppe in der **RATIFY**-Studie hoch. Auch in der Studie **AMLSG 16-10** bei AML-Patienten im Alter von bis zu 70 Jahren war die Transplantationsrate (45%) hoch [36]. Je nach Risikoprofil ist das Ergebnis nach Chemotherapie-Konsolidierung (ohne Midostaurin) als Alternative zur SZT deutlich schlechter als nach einer allogenen SZT [6, 37]. Beispielsweise wird in einer Studie aus Deutschland bei Patienten mit FLT3- Interne Tandemduplikation (ITD)-Mutationen und ungünstigem Allelverhältnis ein um 70% längeres Gesamtüberleben nach allogener SZT im Vergleich zu einer konsolidierenden Hochdosis-Chemotherapie (ohne Midostaurin) berichtet [37]. Der Endpunkt *Häufigkeit und Zeit bis zur SZT* wird deshalb für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt *Häufigkeit der SZT* ist in der **RATIFY**-Studie definiert als Anteil an Patienten, die eine SZT erhalten haben, bezogen auf alle Patienten, getrennt nach Remissionsstatus sowie nach Rezidiv. Der Endpunkt *Zeit bis zur SZT* ist definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der SZT (für Details siehe Tabelle 4-38). In der Studie **AMLSG 16-10** wurde die Zahl der Patienten berichtet, bei denen eine SZT durchgeführt werden konnte. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Endpunkt valide ist.

Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Patienten mit AML entwickeln innerhalb weniger Wochen Symptome. Sehr häufig leiden die Patienten an Blutarmut, Fieber und/oder an erhöhter Infektanfälligkeit, sowie an Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit [38]. Krankheitssymptome werden vom Patienten direkt wahrgenommen und belasten den Patienten. Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen bzw. Einzelitems dienen der Bewertung der Symptomatik aus Sicht des Patienten. Damit gibt die Erhebung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Auskunft über die Veränderung des Gesundheitszustandes und ist somit patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Die Symptomskalen und Einzelsymptome des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfassen patientenberichtete Endpunkte zur *Krankheitssymptomatik* (entsprechend Nutzendimension Morbidität). Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen war als Endpunkt der Studie **AMLSG 16-10** präspezifiziert. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die fünf Einzelsymptome (Atemlosigkeit, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Diarrhö) sowie fünf Funktionsskalen (siehe unten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) betreffen. Die Ergebnisse der Skalen und Einzelsymptome werden jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte bedeuten bei dem Symptomskalen und Einzelsymptomen eine Verschlechterung (für Details siehe Tabelle 4-85).

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatienten [39, 40]. Eine Erhebung der Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30 wurde bereits in früheren Verfahren u. a. bei AML akzeptiert [41, 42]. Im Allgemeinen wird einer Punktwertänderung um 5 bis 10 Punkte eine geringe, einer Punktwertänderung um 10 bis 20 Punkte eine moderate und einer Punktwertänderung um mehr als 20 Punkte eine sehr große Verbesserung/Verschlechterung zugeordnet [43, 44]. Eine minimale klinisch relevante Veränderung (MID) von 10 Punkten wurde in früheren Nutzenbewertungen akzeptiert [45, 46]. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wird somit als valides Instrument zur Messung der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten einschließlich AML eingestuft.

4.2.5.2.2.3 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die Lebensqualität von AML-Patienten wird durch die Symptome der Erkrankung stark beeinträchtigt. Patienten mit akuten Leukämien einschließlich AML werden durch ihre Erkrankung sowohl physisch als auch psychisch in einem ganz besonderen Maß belastet. Dies verdeutlicht eine Untersuchung bei Patienten mit akuten Leukämien, nach der 91% der Patienten unter mehr als fünf, und 61% der Patienten unter mehr als 10 physischen oder psychischen Symptomen gleichzeitig leiden [47]. Die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen dienen der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Sicht des Patienten und sind somit patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie **AMLSG 16-10** über den EORTC-Fragebogen erfasst. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 beinhaltet u. a. fünf Funktionsskalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion). Zusätzlich sind Fragen zum allgemeinen Gesundheitsstatus/der gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthalten. Ein höherer Score bedeutet einen besseren Gesundheitsstatus bzw. eine bessere Funktion (d. h. höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität) (für Details siehe Tabelle 4-87). Angaben zur Validität und Bewertung der klinischen Relevanz des EORTC QLQ-C30 sind bereits im Abschnitt Symptomatik dargestellt.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Ein Arzneimittel kann neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, welche die Patienten belasten können. Der Endpunkt *UE* reflektiert somit die Verträglichkeit der Therapie. Neben der Schwere und der Häufigkeit von *UE* sind auch die Behandelbarkeit und Reversibilität von *UE* patientenrelevant. Nebenwirkungen stellen gemäß G-BA Verfo [12] und AM-NutzenV [19] einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt wurde in der Studie **RATIFY** wie folgt operationalisiert:

- UE jeglichen Schweregrads
- Schwere UE (CTCAE \geq Grad 3)
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führen

- AESI
- UE getrennt nach Schweregrad sowie SOC/PT

UE wurden vom Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Dosis erfasst. In Nordamerika wurden UE unabhängig vom CTCAE-Schweregrad bei 13 vordefinierten UE erfasst. Alle anderen UE wurden bei CTCAE Grad ≥ 3 dokumentiert. In Zentren außerhalb Nordamerikas wurden alle UE stets unabhängig vom CTCAE-Schweregrad dokumentiert. Aufgrund der eingeschränkten Erfassung in Nordamerika wurde in den Auswertungen nach Regionen (Nordamerika vs. alle anderen Regionen) unterschieden. Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 wurden für alle Zentren berichtet, Ereignisse aller CTCAE-Grade wurden für alle Zentren außer Nordamerika berichtet (für Details siehe Tabelle 4-42).

Der Endpunkt wurde in der Studie **AMLSG 16-10** wie folgt operationalisiert (für Details siehe Tabelle 4-89):

- Gesamtraten UE
 - UE
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - UE, die zum Tod führten
- UE getrennt nach Schweregrad sowie SOC/PT

Für die Studie **AMLSG 16-10** wird zudem die kumulative Inzidenz für das erstmalige Auftreten eines SUE im Rahmen einer „Competing Risk“-Analyse berichtet. Als konkurrierendes Ereignis galt der Abbruch der Behandlung bei Patienten, ohne, dass bis zu diesem Zeitpunkt ein SUE aufgetreten war (für Details siehe Tabelle 4-89).

Aufgrund der schwierigen spezifischen Abgrenzung zwischen unerwünschten Ereignissen und krankheits- bzw. progressionsbezogenen Ereignissen bei der Indikation AML [48], wird auf eine Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit ohne die möglichen, aber nicht eindeutig zuordenbaren krankheits- bzw. progressionsbezogenen unerwünschten Ereignisse verzichtet. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA bereits in früheren Verfahren bei AML akzeptiert [49, 50].

UE wurden in beiden Studien gemäß internationalem Standard nach MedDRA kodiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE von den Prüfern bewertet. Die Erhebung der UE ist daher als valide zu betrachten.

4.2.5.2.3 Statistische Auswertung

4.2.5.2.3.1 RATIFY

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der Studie **RATIFY** wie nachfolgend beschrieben durchgeführt.

Alle Analysen wurden basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) durchgeführt mit einer Ausnahme für die Verträglichkeitsendpunkte, die basierend auf dem Safety Set analysiert wurden (siehe Tabelle 4-19). Dabei wurden die Auswertungen entsprechend präspezifizierter Methoden durchgeführt [51]. Detaillierte Angaben zu den statistischen Auswertungen finden sich im Statistical Analysis Plan (SAP) zur Primäranalyse [51]. Abweichungen und Ergänzungen werden unter den einzelnen Analysearten beschrieben. Bei der Primäranalyse gemäß SAP der Studie **RATIFY** wurden teils einseitige teils zweiseitige p-Werte berechnet; alle p-Werte der AMNOG-Zusatzanalysen wurden zweiseitig zu einem Signifikanzniveau von 5% berechnet, sofern dies nicht anders vermerkt wird. Im vorliegenden Dossier werden für alle Endpunkte die Ergebnisse zum finalen 10-Jahres-Datenschnitt vom 26. März 2022 dargestellt. Ausgenommen davon sind die Endpunkte *CR* und *UE*, die sich auf den primären Datenschnitt vom 1. April 2015 beziehen, sofern nicht anders angemerkt (siehe Tabelle 4-20). Die Bewertung des Therapieansprechens erfolgte innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse wurden die Patienten über 30 Tage nach dem Ende der Behandlung nachbeobachtet. Somit war die Nachbeobachtung bezogen auf die Endpunkte *Therapieansprechen* und *UE* bereits zum Zeitpunkt der Primäranalyse abgeschlossen.

Auswertungsmethoden

Dichotome Endpunkte

Für dichotome Endpunkte werden die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe dargestellt. Als Effektschätzer werden das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (RD) mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) und zweiseitigen p-Werten dargestellt. Das OR wird mithilfe eines logistischen Regressionsmodells und das RR und RD mittels Wald-Statistik getestet. Die Variablen *Behandlung* und *randomisiertes FLT3-Mutationsstratum (FLT3-Tyrosinkinase-Domäne (TKD) vs. FLT3-ITD <0,7 vs. FLT3-ITD ≥0,7)* werden in die Modelle mit aufgenommen. Wenn in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse auftreten, wird kein OR und kein RR geschätzt. Im Falle von null Ereignissen in nur einem Behandlungsarm erfolgt eine Nullzellenkorrektur bei der Berechnung des RR. Der Endpunkt *SZT* wurde, wie oben beschrieben, ausgewertet. Für den Endpunkt *CR* wurde der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit Wald-KI sowie das RR und OR jeweils mit zweiseitigem p-Wert ohne Adjustierung auf das FLT3-Mutationsstratum berechnet.

Time-to-Event Endpunkte

Für die Time-to-Event (TTE)-Endpunkte werden die Anzahl der Studienteilnehmer in der Analyse, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben. Zur Analyse der TTE-Endpunkte wird die Kaplan-Meier (KM)-Methode eingesetzt. Das HR inklusive des zugehörigen 95%-KI wird anhand eines Cox-Modells berechnet, stratifiziert nach dem FLT3-Mutationsstratum (zweiseitige p-Werte mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach FLT3-Mutationsstratum). Zusätzlich werden KM-Kurven inklusive der Anzahl der Patienten, die zu den ausgewählten Zeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt. Folgende Endpunkte werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet: *Gesamtüberleben, EFS, DFS, Ansprechdauer und Nebenwirkungen* (siehe unten).

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

TTE-Analysen werden für die UE insgesamt dargestellt, d. h. nicht getrennt nach Behandlungsphase (Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie). UE getrennt nach Behandlungsphase wurden deskriptiv ausgewertet. Die Berichterstattung für UE unterscheidet sich zwischen den Studienzentren in Nordamerika und den übrigen Studienzentren. Die Zentren aus Nordamerika erhoben alle Schweregrade (CTCAE 1-5) nur für 13 vordefinierte UE (siehe Tabelle 4-42). Für alle übrigen UE wurden nur schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) erhoben. Daher werden die Auswertungen zu UE teilweise getrennt für Nordamerika und alle übrigen Studienländer dargestellt.

Es werden die Gesamtraten für alle UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE, und UE, die zum Abbruch der Behandlung führen, dargestellt. Zusätzlich werden die UE differenziert nach SOC/PT und Schwere nach folgenden Kriterien berichtet:

- Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegende), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Für den Endpunkt *AESI* wird die Zeit bis zum ersten Auftreten eines AESI differenziert nach Schweregrad (Jeglicher Schweregrad, CTCAE Grad 1-2, CTCAE Grad 3-4 und Schwerwiegend) dargestellt.

Methodisches Vorgehen und statistische Auswertung der Subgruppen

Entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) galten für die Durchführung von Subgruppenanalysen die folgenden Filterregeln:

- Subgruppenanalysen wurden nur für Variablen durchgeführt, die zu Subgruppen von mindestens 10 Patienten führten.
- Für binäre Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, wenn mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten.
- Für Überlebenszeitanalysen wurden KM-Kurven für einzelne Subgruppen nur bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Interaktionsterms ($p < 0,05$) erzeugt.
- UE-Ergebnisse nach SOC und PT für einzelne Subgruppen wurden nur dann ermittelt, wenn der jeweilige Endpunkt für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ($p < 0,05$) war.

4.2.5.2.3.2 AMLSG 16-10

Bei der Studie **AMLSG 16-10** handelt es sich um eine einarmige Studie mit historischem Vergleich für ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte. Um mögliche Verzerrungen aufgrund des Alters der Studien der historischen Kontrollgruppe zu untersuchen, wurde die **AMLSG 16-10**-Studienpopulation zusätzlich mit der Placebogruppe der Studie **RATIFY** verglichen. Diese Analyse war auf den Endpunkt *Gesamtüberleben* und auf Patienten unter 60 Jahren beschränkt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Die FAS-Population der AMLSG-Studie 16-10 umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, ausgenommen solche Patienten, bei denen schwere Protokollverletzungen vorlagen. Dies betrifft Patienten, die ihre Einwilligung bereits vor Behandlungsbeginn zurückgezogen haben oder bei denen wichtige Ein- oder Ausschlusskriterien verletzt waren.

Die FAS-Population der historischen Kontrollgruppe umfasst alle Patienten mit FLT3-ITD-Mutationen, die an fünf vorangegangenen klinischen Studien zwischen 1993 und 2008 teilgenommen hatten. Ausgenommen davon waren Patienten über 70 Jahre, mit t(15;17)-Translokationen oder einem niedrigen zytogenetischen Risikoprofil gemäß ELN-Leitlinie (2010).

Alle Endpunkte zur Wirksamkeit werden für die FAS-Population ausgewertet.

Die Auswertung zur Sicherheit umfasst alle Teilnehmer der AMLSG-Studie 16-10, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikationen während der jeweiligen Behandlungsphase tatsächlich erhalten haben. Für die Patienten der historischen Kontrollgruppe liegen keine Auswertungen zur Sicherheit vor.

Auswertungsmethoden

Bei den statistischen Analysen wurden folgende a priori potenziell prognostisch relevante Faktoren als Kovariaten berücksichtigt: Alter (kontinuierlich oder ≤ 60 vs. > 60 Jahre), Geschlecht, Leukozytenzahl, Blastenanteil im Knochenmark, Nucleophosmin 1 (NPM1)-Mutationen und FLT3-ITD-Allelverhältnis ($< 0,5$ vs. $\geq 0,5$). Eine allogene SZT ging als zeitabhängige Kovariate in die statistischen Analysen ein.

Kontinuierliche Endpunkte

Die Endpunkte wurden anhand eines nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich von zwei Gruppen und Kruskal-Wallis-Tests zum Vergleich von mehr als zwei Gruppen mit den zugehörigen p-Werten statistisch ausgewertet [36].

Kategoriale Endpunkte

Kategoriale Endpunkte wurden mithilfe eines nicht-parametrischen, exakten Tests nach Fisher und ordinal skalierte Variablen mittels Cochran-Armitage-Trend-Test jeweils mit den zugehörigen p-Werten analysiert. Als Effektschätzer wurde bei binären Endpunkten das OR mithilfe eines logistischen Regressionsmodells berechnet. Dabei wurden potentiell prognostisch relevante Faktoren in das Modell aufgenommen.

Time-to-Event-Analysen

Der primäre Endpunkt der Studie ist das EFS. Da das Ergebnis für den Endpunkt *EFS* bei der Primäranalyse signifikant war, wurden die sekundären Endpunkte confirmatorisch getestet.

Die Überlebenszeitkurven, Überlebensraten zu festgelegten Zeitpunkten einschließlich der 95%-KI und Mediane wurden nach KM ausgewertet. Das HR der Ereigniszeit-Endpunkte und die zugehörigen 95%-KI wurden unter Einsatz eines Cox-Proportional Modells berechnet. Um das Risiko struktureller Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern und der historischen Kontrolle zu minimieren, wurden Propensity-Scores mittels logistischer Regression kalkuliert. Dabei wurden eine Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Methode (inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung) auf Basis der Propensity-Scores und robuste Varianzschätzer in dem Cox-Modell eingesetzt. Das Cox-Modell und die Propensity Scores berücksichtigen die Faktoren Alter, Geschlecht, logarithmierte Leukozytenzahl, Blastenanteil im Knochenmark, NPM1-Mutationsstatus und FLT3-ITD-Allelverhältnis. Das Cox-Modell enthält die gewichteten Propensity-Scores (IPTW), robuste Varianzschätzer und die vorgenannten Prognosefaktoren. Fehlende Werte der Kovariaten wurden durch multiple Imputation ersetzt. Der Effekt einer SZT wurde anhand eines Modells nach Anderson und Gill untersucht. Hierzu wurden erneut Propensity-Scores berechnet, um mögliche strukturelle Unterschiede zwischen den transplantierten und nicht transplantierten Patienten auszugleichen. Der Behandlungseffekt wurde mittels Wald-Test einschließlich p-Wert untersucht.

Die dargestellte Methodik wurde, angepasst an den jeweiligen Endpunkt und die Analysepopulation, für die Auswertung der Endpunkte *EFS* und *OS* bezogen auf alle Patienten sowie getrennt nach Altersgruppe und RFS eingesetzt. Für die Endpunkte *EFS*, *OS* und *RFS* werden die Anzahl der Studienteilnehmer in der Analyse, die Anzahl und der Anteil der

Studienteilnehmer mit einem Ereignis, die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe, die KM-Schätzer und das HR mit korrespondierenden 95%-KI dargestellt. Zusätzlich werden die KM-Kurven präsentiert.

Endpunkte unter Berücksichtigung von konkurrierenden Ereignissen wurden nach der Methode von Aalen-Johansen und mithilfe von ursachenspezifischen Hazard-Modellen ausgewertet. Die kumulative Inzidenz eines Rezidivs oder Tod wurde zu den festgelegten Zeitpunkten anhand der Methode von Aalen-Johansen berechnet und wird zusammen mit den zugehörigen 95%-KI dargestellt.

Methodisches Vorgehen und statistische Auswertung der Subgruppen

Die Altersgruppen wurden wie oben beschrieben mithilfe eines Cox-Modells statistisch ausgewertet und die Propensity-Scores entsprechend der Fallzahlen der Subgruppen gewichtet. Heterogenitäts- oder Interaktionstests zwischen den Subgruppen wurden im Rahmen der Studie nicht durchgeführt.

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 Heterogenitätsschätzung⁷ 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.

⁷ 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.

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 verwendet⁸ 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^{9, 7} 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. 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.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

4.2.5.4.1 RATIFY

Für die Studie **RATIFY** wurden für die jeweilige Hauptanalyse die in Tabelle 4-6 dargestellten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

Tabelle 4-6: Überblick über die durchgeführten Sensitivitätsanalysen

Endpunkt	Definition der Hauptanalyse	Sensitivitätsanalysen ^a
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben (primärer Endpunkt)	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Zensierung nach SZT • Gesamtpopulation • Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	<ul style="list-style-type: none"> • Per-Protokoll-Analyse, siehe Studienbericht vom 5. Juli 2016 [51] • Gesamtüberleben mit Zensierung nach SZT • Gesamtüberleben bei Patienten mit SZT in CR1 • Gesamtüberleben ab Beginn der Erhaltungsphase ohne Zensierung nach SZT • Gesamtüberleben ab Beginn der Erhaltungsphase mit Zensierung nach SZT
EFS		
EFS	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Zensierung nach SZT • Gesamtpopulation • Zeit von der Randomisierung bis zum Ausbleiben einer CR in den ersten 60 Tagen nach Therapiebeginn (Therapieversagen), Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	<ul style="list-style-type: none"> • Per-Protokoll-Analyse, siehe Studienbericht vom 5. Juli 2016 [51] • EFS mit Zensierung nach SZT • EFS ohne Zensierung nach SZT <ul style="list-style-type: none"> ○ Geänderte Zeitfenster für die Definition des Therapieversagens: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausbleiben einer CR während der Induktionsphase (ohne 60-Tage-Zeitfenster) ▪ Ausbleiben einer CR bis 30 Tage nach Therapieabbruch ○ Ereigniszeitpunkt für ein Therapieversagen (keine CR innerhalb der ersten 60 Tage) wird auf Tag 1 nach der Randomisierung festgelegt (Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag) ○ Nicht-Berücksichtigung aller Rezidive bei unklarem Ereignisdatum (nach ≥ 2 fehlenden Untersuchungen) • EFS mit Zensierung nach SZT <ul style="list-style-type: none"> ○ Geänderte Zeitfenster für die Definition des Therapieversagens: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausbleiben einer CR während der Induktionsphase (ohne 60-Tage-Zeitfenster)

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

Endpunkt	Definition der Hauptanalyse	Sensitivitätsanalysen ^a
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausbleiben einer CR bis 30 Tage nach Therapieabbruch ○ Ereigniszeitpunkt für ein Therapieversagen (keine CR innerhalb der ersten 60 Tage) wird auf Tag 1 nach der Randomisierung festgelegt (Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag) ○ Nicht-Berücksichtigung aller Rezidive bei unklarem Ereignisdatum (nach ≥ 2 fehlenden Untersuchungen)
DFS		
DFS	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Zensierung nach SZT • Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen • Zeit vom Erreichen der CR bis zum Rezidiv oder Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	<ul style="list-style-type: none"> • DFS mit Zensierung nach SZT • DFS ohne Zensierung nach SZT <ul style="list-style-type: none"> ○ Berücksichtigung aller CR in der Induktionsphase ○ Berücksichtigung aller CR in der Studie bis 30 Tage nach Abbruch der Medikation ○ Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts (nach ≥ 2 fehlenden Untersuchungen) • DFS mit Zensierung nach SZT <ul style="list-style-type: none"> ○ Berücksichtigung aller CR in der Induktionsphase ○ Berücksichtigung aller CR in der Studie bis 30 Tage nach Abbruch der Medikation ○ Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts (nach ≥ 2 fehlenden Untersuchungen) • DFS bei Patienten mit SZT in CR1 • DFS ab Beginn der Erhaltungsphase <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen, die in Remission mit der Erhaltungsphase begonnen hatten (mit Zensierung nach SZT) ○ Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen, die in Remission mit der Erhaltungsphase begonnen hatten (ohne Zensierung nach SZT) • DFS ab Ende der Erhaltungsphase

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

Endpunkt	Definition der Hauptanalyse	Sensitivitätsanalysen ^a
CR		
CR	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation • Berücksichtigung aller CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn 	<ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung aller CR in der Induktionsphase • Berücksichtigung aller CR in der Studie bis 30 Tage nach Abbruch der Medikation
Remissionsdauer		
Remissionsdauer	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Zensierung nach SZT • Berücksichtigung aller CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn • Zeit von CR bis Rezidiv oder AML-bedingten Tod des Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • Remissionsdauer mit Zensierung nach SZT
Häufigkeit und Zeitpunkt von SZT		
SZT-Gesamtrate	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von SZT insgesamt 	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit nach Remissionsstatus (Berücksichtigung von CR innerhalb von 60 Tagen) <ul style="list-style-type: none"> ○ SZT-Rate bei Patienten, die innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht hatten ○ SZT-Rate während CR1 (erreicht innerhalb von 60 Tagen) ○ SZT-Rate nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 60 Tagen) • Häufigkeit nach Remissionsstatus (CR innerhalb von 30 Tagen nach Therapieabbruch) <ul style="list-style-type: none"> ○ SZT-Rate bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Therapieabbruch keine CR erreicht hatten ○ SZT-Rate während CR1 (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Therapieabbruch) ○ SZT-Rate nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Therapieabbruch)
Zeit bis zur SZT	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur SZT-Rate (insgesamt) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur SZT bei Patienten, die innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht hatten. • Zeit bis zur SZT während CR1 (erreicht innerhalb von 60 Tagen).

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

Endpunkt	Definition der Hauptanalyse	Sensitivitätsanalysen ^a
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur SZT nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 60 Tagen)
Häufigkeit unerwünschter Ereignisse		
Häufigkeit UE	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtinzidenz von UE, von UE getrennt nach Schweregrad, von SUE und von Therapieabbrüchen aufgrund von UE • UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm auftreten • Schwere UE (Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm auftreten • UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftreten • Inzidenz von AESI 	Keine
<p>a: Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen. Die Per-Protokoll-Analyse für den Endpunkt OS und den Endpunkt EFS sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [51].</p> <p>b: Die Berichterstattung unterschied sich zwischen den Zentren in Nordamerika und den übrigen Studienzentren. Die nordamerikanischen Zentren berichteten ausschließlich schwere UE (Grad 3 und 4). Davon ausgenommen waren 13 vordefinierte UE, die unabhängig von deren Schweregrad berichtet wurden. Alle übrigen Studienzentren berichteten alle UE.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.2.5.4.2 AMLSG 16-10

In der Studie **AMLSG 16-10** wurden für den Endpunkt *OS* und für den Endpunkt *EFS* folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Um die Robustheit der Analyse zu überprüfen, wurden Patienten in CR oder CRi im Rahmen einer „Competing Risk“-Analyse zum Zeitpunkt der allogenen SZT zensiert. In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurde der Einfluss einer SZT auf das OS als zeitabhängige Variable untersucht. Die Ergebnisse der in Abschnitt 4.2.5.4.2 beschriebenen Sensitivitätsanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht [52] und der zugehörigen Publikation [36] zu entnehmen.

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 4.3.1.3.8).

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.

4.2.5.5.1 RATIFY

Für die Studie **RATIFY** wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten durchgeführt. Davon ausgenommen sind Endpunkte bzw. Auswertungen von Endpunkten, die für die vorliegende Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt werden (Übersicht Sensitivitätsanalysen siehe Tabelle 4-6). Die durchgeführten Subgruppenanalysen inklusive der Übersicht zu gemäß Studienprotokoll (inkl. SAP) geplanten bzw. für das vorliegende Dossier definierten Subgruppenanalysen für die Studie **RATIFY** sind in der Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 4-49) zusammengestellt. Für die Subgruppenanalysen wurden die folgenden Subgruppenmerkmale herangezogen:

- **FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor):** TKD vs. ITD <0,7 vs. ITD \geq 0,7
- **FLT3-Mutations-Status 2:** TKD vs. ITD <0,5 vs. ITD \geq 0,5
- **FLT3-Mutationstyp:** TKD vs. ITD
- **Geschlecht:** Männer vs. Frauen
- **Region:** Nordamerika vs. andere als Nordamerika
- **Vorherige MDS:** Ja vs. Nein
- **Zytogenetisches Profil:** AML mit t(8;21) (q22; q22) vs. AML mit inv(16) (p13; q22) oder t(16;16) (p13; q22) vs. AML mit 11q23 (MLL)-Abweichungen vs. andere
- **Leukozytenzahl zu Baseline:** $<50 \times 10^9/l$ vs. $\geq 50 \times 10^9/l$
- **Ethnische Zugehörigkeit:** asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. weiß vs. andere
- **ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala):** 0–1 vs. ≥ 2

Auf Subgruppenanalysen getrennt nach Alter wurde verzichtet, da an der Studie **RATIFY** nur Patienten bis zu 60 Jahren teilgenommen haben. Zur Berücksichtigung von Zentrums- und Ländereffekten war es vorgesehen für die Nutzenbewertung, Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (*Organization for European Co-operation and Development*, OECD)-Land (ja/nein) durchzuführen. Da alle Patienten aus OECD-Ländern stammten, wurden keine Subgruppenanalysen nach OECD-Land durchgeführt.

Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte

FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor): FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. ≥0,7

Die Risikoklassifizierung gemäß ELN (günstig, intermediär und ungünstig) bildet die Tatsache ab, dass nicht immer der Karyotyp die Prognose bestimmt, sondern gegebenenfalls die molekulargenetische Mutation der bestimmende Faktor sein kann [53]. Im Falle von FLT3-ITD-Mutationen spielt zudem das Allelverhältnis eine Rolle, d. h. der Mutant-Wildtyp-Allelquotient. Ein hohes FLT3-ITD-Allelverhältnis gilt bei der AML als prognostisch ungünstig, allerdings ist dessen prognostische Wertigkeit Gegenstand kontroverser Diskussionen, insbesondere seit FLT3-Inhibitoren zur Verfügung stehen [6, 54]. Der Trennpunkt von 0,7 wurde bei der Planung der Studie **RATIFY** auf Basis einer Studie aus Deutschland gewählt [53]. Ein hohes ITD-Allelverhältnis (oberhalb von 0,78) hat sich in dieser Studie als starker unabhängiger und negativer Prädiktor sowohl für das krankheitsfreie als auch Gesamtüberleben erwiesen [55]. Bei Patienten mit einem ITD-Allelverhältnis über 0,7 betrug das 5-Jahresüberleben nur 20%, wohingegen 66% der Patienten mit einem niedrigeren Quotienten nach fünf Jahren noch am Leben waren [56].

In der Studie **RATIFY** wurde daher in Bezug auf das FLT3-ITD-Allelverhältnis eine Kategorisierung in <0,7 vs. ≥0,7 vorgenommen und der heutzutage übliche Grenzwert von 0,5 [6] zusätzlich hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation untersucht.

FLT3-Mutations-Status 2; FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,5 vs. >0,5

Der Trennpunkt 0,5 für das FLT3-ITD-Allelverhältnis entspricht der bei AML gebräuchlichen Einteilung zur Risikostratifizierung [14, 57].

Leukozytenzahl zu Baseline: <50x10⁹/L/≥50x10⁹/L

Die Leukozytenzahl bei Erstdiagnose ist ein Risikofaktor, insbesondere hinsichtlich des Sterberisikos in der Induktionsphase. Bis zu 60% der AML-Patienten haben eine Hyperleukozytose [5, 6, 58–60]. Eine Hyperleukozytose wird üblicherweise durch eine Leukozytenzahl von mehr als 100.000/μL definiert, die Definitionen sind jedoch variabel und reichen von >50.000 bis 100.000 Leukozyten/μL [6, 58]. Nach den Ergebnissen einer Studie bei erwachsenen AML-Patienten ist die Sterblichkeit während der Induktion bei Patienten mit einer Leukozytenzahl von über 50 x 10⁹/l signifikant erhöht (25% vs. 5,44%) und das Gesamtüberleben bei den Patienten mit Leukozytose selbst dann signifikant kürzer, wenn die frühe Sterblichkeit unberücksichtigt bleibt [59]. Die Leukozytenzahl wirkt sich bereits in einem Bereich von >30.000/μL negativ auf die Induktionssterblichkeit aus [59, 60].

In der Studie **RATIFY** wurde daher in Bezug auf die Leukozytenzahl eine Kategorisierung in <50x10⁹/L vs. ≥50x10⁹/L vorgenommen.

4.2.5.5.2 AMLSG 16-10

In der Studie **AMLSG 16-10** sollten die folgenden Subgruppen gemäß statistischem Analyseplan untersucht werden:

- **Altersgruppen:** 18-60 Jahre vs. 61-70 Jahre
- **FLT3-ITD-Allelverhältnis:** $<0,5$ vs. $\geq 0,5$ (Begründung für den Trennpunkt siehe oben)
- **NPM1:** Wildtyp vs. mutiert

Die durchgeführten Subgruppenanalysen inklusive der Übersicht zu gemäß Studienprotokoll (inkl. SAP) geplanten Subgruppenanalysen für die Studie **AMLSG 16-10** sind in der Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 4-95) zusammengestellt.

Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte

Altersgruppen: 18-60 Jahre / 61-70 Jahre

Die ICH-Leitlinie zur Berücksichtigung geriatrischer Patienten in klinischen Studien [61] gibt ein Alter von ≥ 65 Jahren als arbiträr festgelegte Altersgrenze zur Definition der geriatrischen Population an. Gemäß der ELN-Leitlinie aus dem Jahr 2010 galten Patienten im (kalendarischen) Alter von 60 Jahren und älter definitionsgemäß als ältere Patienten [62]. Die Studie **RATIFY** wurde zu einem Zeitpunkt geplant, als es nicht üblich war, ältere Patienten mit einer Hochdosis-Chemotherapie zu behandeln. Daher durften Patienten im Alter von 60 Jahren und älter an der Studie **RATIFY** nicht teilnehmen [62]. Demzufolge war es eines der Hauptziele der Studie **AMLSG 16-10** zu untersuchen, ob eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorliegt. Daher wurde der präspezifizierte Trennpunkt 60 Jahre gewählt.

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 darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

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)¹² und Rücker (2012)¹³ 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 ist¹⁴.

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^{15, 16, 17}

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.*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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

¹⁷ 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.

- *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.*

Die Ergebnisse der einarmigen Studie **AMLSG 16-10** wurden mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Als Vergleich dient dabei eine historische Kontrollgruppe aus 415 Patienten, die im Zeitraum von 1993 bis 2009 an fünf Studien der deutsch-österreichischen AML-Studiengruppe teilgenommen haben (AMLHD93, AMLHD98A, AMLHD98B, AMLSG 06-04 und AMLSG 07-04). Die Patientencharakteristika der Teilnehmer der **AMLSG 16-10**-Studie sind den Charakteristika der historischen Kontrollgruppe in Tabelle 4-71 gegenübergestellt. Es werden diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für beide Gruppen verfügbar sind. Die Charakteristika der jeweiligen Studienpopulationen sind im Fließtext in Abschnitt 4.3.2.3.2.5 beschrieben. Wie in Abschnitt 4.2.5.2.3.2 beschrieben, wurden bei allen Analysen statistische Verfahren wie gewichtete Propensity-Scores eingesetzt, um strukturelle Unterschiede zwischen den Studienpopulationen so weit wie möglich auszugleichen.

Um mögliche Verzerrungen aufgrund des Alters der Studien der historischen Kontrollgruppe zu untersuchen, wurde die **AMLSG 16-10**-Studienpopulation zusätzlich mit der Placebogruppe der Studie **RATIFY** verglichen. Diese Analyse war auf den Endpunkt *Gesamtüberleben* und auf Patienten unter 60 Jahren beschränkt.

Die Sensitivitätsanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.4.2 beschrieben.

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.

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
RATIFY	ja	Nordamerika: nein Andere Regionen: ja	abgeschlossen	8. Mai 2008 bis 26. März 2022 (erste bzw. letzte Patientenvisite)	Midostaurin (+ Standardchemotherapie oder SZT), Midostaurin Erhaltungstherapie Standardchemotherapie oder SZT, Placebo Erhaltungstherapie
CPKC412A2220	nein	ja	abgeschlossen	6. April 2018 bis 14. November 2022 (erste bzw. letzte Patientenvisite)	Midostaurin (+ Chemotherapie oder SZT), Midostaurin Erhaltungstherapie Chemotherapie oder SZT, Placebo Erhaltungstherapie
CPKC412A2104E1	nein	ja	abgeschlossen	30. Januar 2002 bis 27. März 2008	Midostaurin 50 mg bid bei Patienten mit FLT3- Mutationen Midostaurin 100 mg bid bei Patienten mit FLT3-Mutationen Midostaurin 50 mg bid bei Patienten ohne FLT3-Mutationen Midostaurin 100 mg bid bei Patienten ohne FLT3-Mutationen
CPKC412A2104E2	nein	ja	abgeschlossen	30. Januar 2002 bis 27. März 2008 ^a	Midostaurin-Dosiseskalation ^b bei Patienten ohne FLT3-Mutationen Midostaurin + Itraconazol bei Patienten mit und ohne FLT3-Mutationen

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CPKC412AUS23 (RADIUS)	nein	ja	abgeschlossen	6. Februar 2014 bis 30. April 2018 ^a	Midostaurin-Erhaltungstherapie + Standardtherapie Standardtherapie
CPKC412ADE03T (MAGMA)	nein	ja	laufend	4. September 2020 bis erwartungsgemäß April 2028 ^a	Standardchemotherapie + Midostaurin Standardchemotherapie + Midostaurin + Gemtuzumab Ozogamicin
<p>a: Die Datumsangaben entstammen der Studienregisterdatenbank ClinicalTrials.gov.</p> <p>b: Die Patienten erhielten eine Midostaurin-Initialdosis von 100 mg bid und die Dosis konnte auf bis zu 300 mg bid erhöht werden. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, bis sich die Knochenmarksblasten verdoppelt hatten oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortgeführt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Die obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 05.09.2023 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
A2220 CPKC412A2220	siehe Abschnitt 4.3.1.1.5
CPKC412A2104E1	A2 Intervention nicht zutreffend
CPKC412A2104E2	A2 Intervention nicht zutreffend
CPKC412AUS23 (RADIUS)	A2 Intervention nicht zutreffend
CPKC412ADE03T (MAGMA)	A3 Vergleichstherapie nicht zutreffend ^a
a: Midostaurin ist Teil der Intervention und der Vergleichstherapie. Laut Niederschrift der G-BA-Beratung zu Midostaurin scheidet für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst aus [1]. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

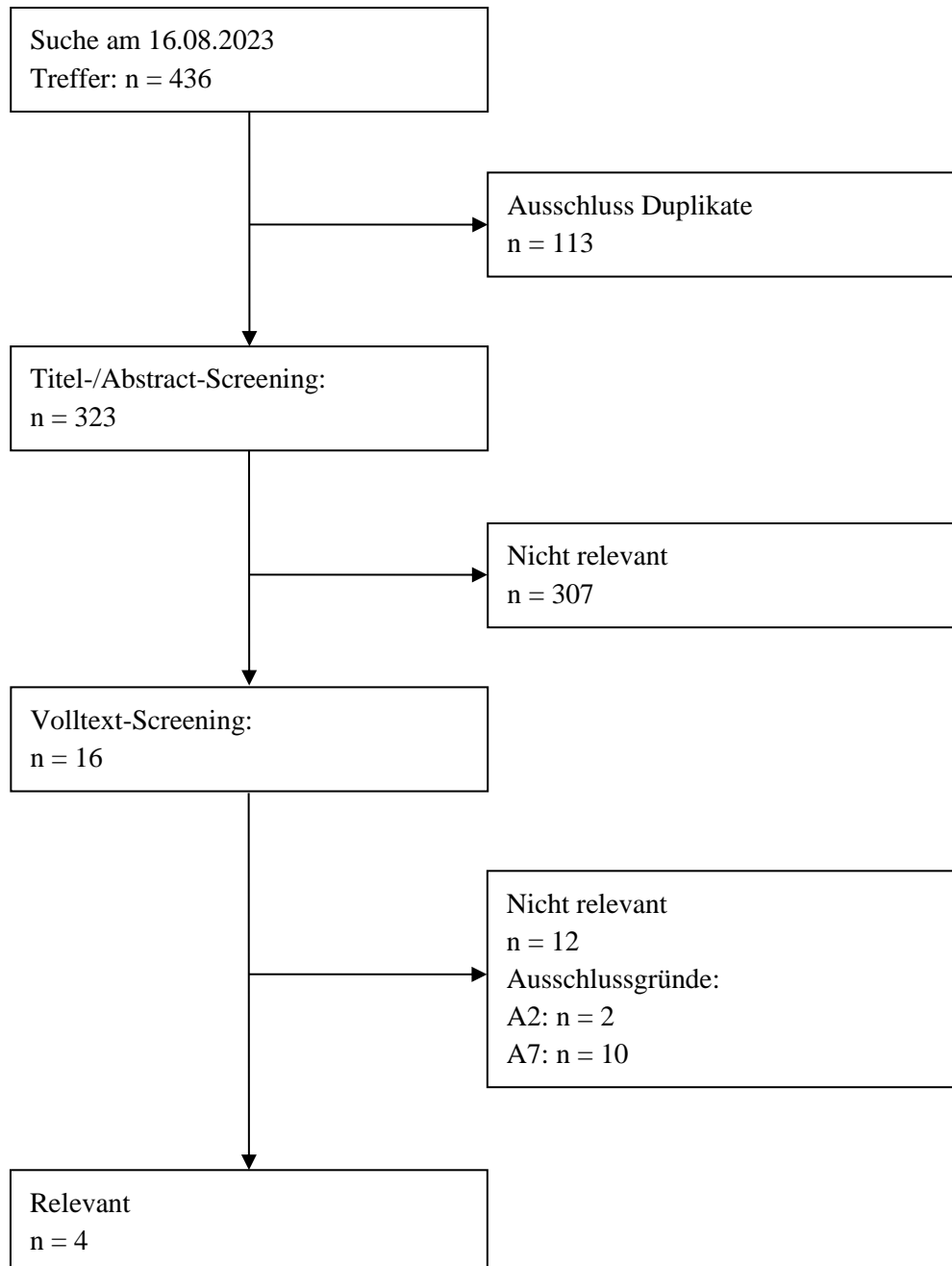


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der am 16.08.2023 durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche wurden 4 Publikationen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien als potenziell relevant identifiziert. Hierbei handelt es sich um Publikationen zur **RATIFY**-Studie [3, 63–65].

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 4-7) 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 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RATIFY CPKC412 A2301	ClinicalTrials.gov: NCT00651261 [66, 67] ICTRP: NCT00651261 [68] EU-CTR: 2006-006852-37 [69, 70]	ja	ja	abgeschlossen
CPKC412 A2220	ClinicalTrials.gov: NCT03280030 [71] ICTRP: NCT03280030 [72]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Die obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 16.08.2023 ab.

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 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
RATIFY	Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-319) [73] Nutzenbewertung G-BA Teil A (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-31) [18]	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Die obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 22.08.2023 ab.

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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
RATIFY	ja	ja ^d	ja ^d	ja [51]	ja [66–70]	ja [3, 63–65]
A2220 CPKC412 A2220 ^e	nein	ja	nein	ja [74]	ja [71, 72]	nein

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: In Nordamerika war der Sponsor der Studie die „Alliance for Clinical Trials in Oncology“, in allen anderen Regionen war Novartis der Sponsor der Studie.

e: Siehe Angaben unterhalb dieser Tabelle

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Studie **A2220** wird aus einer Reihe von Gründen, welche nachfolgend beschrieben werden, ausgeschlossen und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Studie wurde ausschließlich in Japan, Taiwan, Korea, Russland, Hong Kong und Vietnam durchgeführt (85,5% der Patienten waren asiatischer Abstammung), wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie **A2220** auf den deutschen Versorgungskontext limitiert ist. Von den in die Studie **A2220** eingeschlossenen Patienten (N=62) wurden lediglich 48 Patienten mit einem im deutschen Versorgungskontext etablierten Chemotherapie-Schema behandelt. Die relevante Patientenpopulation der Studie **A2220** macht demnach nur einen sehr kleinen Teil (ca. 6%) bezogen auf die Anzahl der Patienten der beiden Studien **RATIFY** (N=717) und **A2220** aus. Daher ist kein relevanter Einfluss der Ergebnisse der Studie **A2220** auf die Gesamtbeurteilung des Zusatznutzens von Midostaurin gegenüber der zVT erwartbar. Die mediane Beobachtungsdauer der Studie **A2220** betrug bis zum vorliegenden Datenschnitt etwa drei Jahre, wohingegen die Beobachtungsdauer bei den Patienten der **RATIFY**-Studie zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts bis zu 10 Jahre betrug. Unter Berücksichtigung der kurativen Therapieintention [23] sind die Ergebnisse der Studie **A2220** mit deutlich kürzerer Beobachtungsdauer von untergeordneter Bedeutung gegenüber denjenigen der Studie **RATIFY**. Relevante Zusatzinformationen in Bezug auf Langzeiteffekte sind daher durch die Studie **A2220** nicht zu erwarten.

In der Gesamtsicht ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie **A2220** keinen relevanten Mehrwert gegenüber denjenigen der Studie **RATIFY** bieten. Ein fazitrelevanter Einfluss auf den durch die Studie **RATIFY** nachgewiesenen Zusatznutzen ist nicht zu erwarten. In vergleichbaren Fallkonstellationen vergangener Nutzenbewertungsverfahren wurden Studien aus den oben genannten Gründen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen [75–79]. Der Zusatznutzen von Midostaurin für Patienten mit AML ergibt sich allein durch die Studie **RATIFY** mit hinreichender Aussagekraft (siehe Abschnitt 4.4.1).

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 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RATIFY CPKC412 A2301	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten (18 bis <60 Jahre) mit De-Novo-AML mit FLT3-Mutation	Midostaurin ^a (N=360) Vergleichstherapie ^a (N=357)	<u>Behandlungsdauer</u> Induktion: 1 bis 2 Zyklen ^b Konsolidierung: bis zu 4 Zyklen ^c Erhaltung: bis zu 12 Zyklen ^d <u>Nachbeobachtung</u> Alle 2 Monate in Jahr 1 und 2, alle 3 Monate in Jahr 3 und 4, dann jährlich bis höchstens 10 Jahre <u>Datenschnitte^e</u> 1. April 2015: Primäranalyse 26. März 2022: finale Analyse	<u>Ort</u> Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn), USA, Kanada, Australien <u>Zeitraum</u> • Studienbeginn: 03.07.2008 (erster Patient randomisiert) • Studie abgeschlossen (letzte Patientenvisite am 26. März 2022)	OS EFS DFS Rate der CR Remissionsdauer Rate der Stammzell- transplantationen UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Zur besseren Lesbarkeit werden die Therapiearme der Studie RATIFY nachfolgend als Midostaurin bzw. Vergleichstherapie bezeichnet. Die Charakterisierung der Interventionen sind Tabelle 4-13 und Abschnitt 4.3.1.2.1.2 zu entnehmen.</p> <p>b: Ein Induktionszyklus dauerte 21 Tage (Daunorubicin an den Tagen 1 bis 3, Cytarabin an den Tagen 1 bis 7, Midostaurin oder Placebo an den Tagen 8 bis 21); ein neuer Zyklus wurde erst mindestens drei Tage nach der letzten Midostaurin- bzw. Placebogabe begonnen.</p> <p>c: Ein Konsolidierungszyklus dauerte 21 Tage (hoch dosiertes Cytarabin an den Tagen 1, 3 und 5; Midostaurin oder Placebo an den Tagen 8 bis 21); ein neuer Zyklus wurde erst nach ausreichend Regenerationszeit begonnen (frühestens vier Wochen nach Beginn des vorherigen Zyklus und innerhalb von zwei Wochen nach hämatologischer Regeneration).</p> <p>d: In der Erhaltungsphase wurde Midostaurin bzw. Placebo in bis zu zwölf Zyklen zu je 28 Tagen kontinuierlich eingenommen.</p> <p>e: Angegeben sind die für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte. Tabelle 4-20 enthält eine Übersicht aller Datenschnitte der RATIFY-Studie.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

Studie	Phase	Midostaurin	Vergleichstherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
RATIFY	Induktion 1 bis 2 Zyklen	Cytarabin i. v. 200 mg/m ² /Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) Daunorubicin i. v. 60 mg/m ² /Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 8 bis 21 je Zyklus)	Cytarabin i. v. 200 mg/m ² /Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) Daunorubicin 60 mg/m ² /Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) Placebo oral bid (Tag 8 bis 21 je Zyklus)	<p><u>Begleitmedikation:</u> Erlaubte Begleitbehandlungen, die zu einer der folgenden vorgegebenen Kategorien gehören, mussten dokumentiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika/ Virostatika/ Antimykotika, • Protonenpumpenhemmer/ H2-Rezeptor-Antagonisten, • nichtsteroidale Antirheumatika/Opioide, • Antiemetika (außer Aprepitant), • Antihistaminika, • Kortikosteroide, • Wachstumsfaktoren, • Diuretika/ Antihypertensiva und andere CYP3A4-Hemmer sowie CYP3A4-Induktoren. <p><u>Dosisanpassungen und -unterbrechungen</u> In der Studie RATIFY gab es keine nicht erlaubte Begleitmedikation. Es wurden keine spezifischen Empfehlungen für Dosisänderungen im Zusammenhang mit CYP3A4 oder anderen Begleitmedikationen gegeben. Daten zur Medikation nach Ende der Studienbehandlung wurden ausschließlich für Patienten mit SZT erfasst.</p>
	Konsolidierung bis zu 4 Zyklen ^a	Cytarabin i. v. 3 g/m ² alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 8 bis 21 je Zyklus)	Cytarabin i. v. 3 g/m ² alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) Placebo oral bid (Tag 8 bis 21 je Zyklus)	
	Erhaltung bis zu 12 Zyklen ^a	Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 1 bis 28 je Zyklus)	Placebo oral bid (Tag 1 bis 28 je Zyklus)	
a: Zu jedem Zeitpunkt nach Erreichen einer CR bestand die Möglichkeit einer SZT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)
Alter (Jahre)		
N	359	356
MW (SD)	44,9 (10,41)	45,5 (10,84)
Median (Min; Max)	47,0 (19; 59)	48,0 (18; 60)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	186 (51,7)	212 (59,4)
Männlich	174 (48,3)	145 (40,6)
Körperoberfläche (m²)		
n	360	357
MW (SD)	2,0 (0,29)	1,9 (0,28)
Median (Min; Max)	1,9 (1; 3)	1,9 (1; 3)
Körpergröße (cm)		
n	360	357
MW (SD)	171,2 (10,58)	169,8 (9,77)
Median (Min; Max)	170,0 (137; 204)	170,0 (139; 200)
Körpergewicht (kg)		
n	360	357
MW (SD)	80,5 (22,05)	79,4 (20,56)
Median (Min; Max)	76,5 (46; 179)	75,0 (36; 182)
Abstammung		
n	360	357
Weiß	147 (40,8)	128 (35,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	8 (2,2)	9 (2,5)
Asiaten	8 (2,2)	5 (1,4)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (0,3)
Mehr als eine berichtet	2 (0,6)	1 (0,3)
Unbekannt	194 (53,9)	211 (59,1)
Nicht berichtet	1 (0,3)	2 (0,6)
Region – n (%)		
Nordamerika	121 (33,6)	115 (32,2)
Andere	239 (66,4)	242 (67,8)
Studienland - n (%)^a		
Deutschland	148 (41,1)	157 (44,0)
Nordamerika	117 (32,5)	106 (29,7)
Italien	61 (16,9)	44 (12,3)
ECOG/Zubrod-Status – n (%)		
0	164 (45,6)	142 (39,8)
1	159 (44,2)	168 (47,1)
2	29 (8,1)	36 (10,1)
3	6 (1,7)	9 (2,5)
4	2 (0,6)	2 (0,6)

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)
Klinischer Beginn der AML		
– n (%)		
De novo	343 (95,3)	338 (94,7)
Behandlungsassoziiert	0	2 (0,6)
MDS-assoziiert	14 (3,9)	16 (4,5)
Keine Angabe	3 (0,8)	1 (0,3)
Zeit seit der ersten pathologischen Diagnose (Tage)		
n	359	356
MW (SD)	9,4 (77,25)	14,6 (174,28)
Median (Min; Max)	5,0 (-58; 1465)	5,0 (1; 3293)
WHO-Klassifikation – n (%)		
AML mit t(8;21) (q22;q22)	14 (3,9)	7 (2,0)
AML mit inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22)	11 (3,1)	14 (3,9)
AML mit 11q23-(MLL)-Veränderungen	5 (1,4)	6 (1,7)
AML mit Dysplasie verschiedener Zelllinien nach vorheriger MDS	8 (2,2)	9 (2,5)
AML mit Dysplasie verschiedener Zelllinien ohne vorherige MDS	49 (13,6)	49 (13,7)
Akute basophile Leukämie	0	0
Akute Panmyelosis mit Myelofibrose	1 (0,3)	0
Myeloisches Sarkom	1 (0,3)	1 (0,3)
Andere	253 (70,3)	256 (71,7)
Keine Angabe	18 (5,0)	15 (4,2)
FAB-Klassifikation – n (%)		
Undifferenzierte AML(M0)	15 (4,2)	11 (3,1)
AML ohne Reifung (M1)	80 (22,2)	85 (23,8)
AML mit Reifung (M2)	73 (20,3)	65 (18,2)
Akute myelomonozytische Leukämie (M4)	101 (28,1)	86 (24,1)
Akute monozytische Leukämie (M5)	67 (18,6)	79 (22,1)
Akute erythroide Leukämie (M6)	1 (0,3)	3 (0,8)
Akute megakaryoblastische Leukämie (M7)	1 (0,3)	0
Andere	17 (4,7)	21 (5,9)
Keine Angabe	5 (1,4)	7 (2,0)

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)
Extramedulläre Beteiligung		
– n (%)		
Extramedulläre Beteiligung jedweder Art	57 (15,8)	84 (23,5)
Zentrales Nervensystem	1 (0,3)	2 (0,6)
Peripheres Nervensystem	1 (0,3)	0
Hypertrophie der Mundschleimhaut	38 (10,6)	49 (13,7)
Mediastinale Raumforderung	3 (0,8)	3 (0,8)
Haut	8 (2,2)	16 (4,5)
Andere	12 (3,3)	25 (7,0)
Keine Angabe	1 (0,3)	1 (0,3)
Auerstäbchen – n (%)		
Keine	220 (61,1)	228 (63,9)
Vorhanden	100 (27,8)	102 (28,6)
Nicht untersucht	22 (6,1)	19 (5,3)
Keine Angabe	18 (5,0)	8 (2,2)
Blasten im Blut - %		
N	338	326
MW (SD)	51,8 (31,14)	52,8 (30,48)
Median (Min; Max)	57,5 (0; 99)	57,5 (0; 100)
Blasten im Knochenmark - %		
n	345	344
MW (SD)	70,3 (21,43)	70,9 (22,43)
Median (Min; Max)	75,0 (0; 100)	78,5 (0; 100)
FLT3-Mutationstyp – n (%)		
TKD	83 (23,1)	80 (22,4)
ITD (inkl. Patienten mit TKD und ITD)	276 (76,7)	274 (76,8)
Allelverhältnis <0,7	164 (45,6)	165 (46,2)
Allelverhältnis ≥0,7	112 (31,1)	109 (30,5)
Keine FLT3-Mutation	1 (0,3)	3 (0,8)
ITD – Allelverhältnis^b		
N	276	273
Keine Angabe	0	1
MW (SD)	1,09 (2,179)	1,42 (3,011)
Median (Min; Max)	0,61 (0,0; 18,1)	0,61 (0,1; 25,2)
ITD – Allelverhältnis nach Kategorie – n (%)^b		
N	276	274
<0,05%	2 (0,7)	0
≥0,05% bis <0,50%	107 (38,8)	99 (36,1)
≥0,50% bis <0,7%	55 (19,9)	65 (23,7)

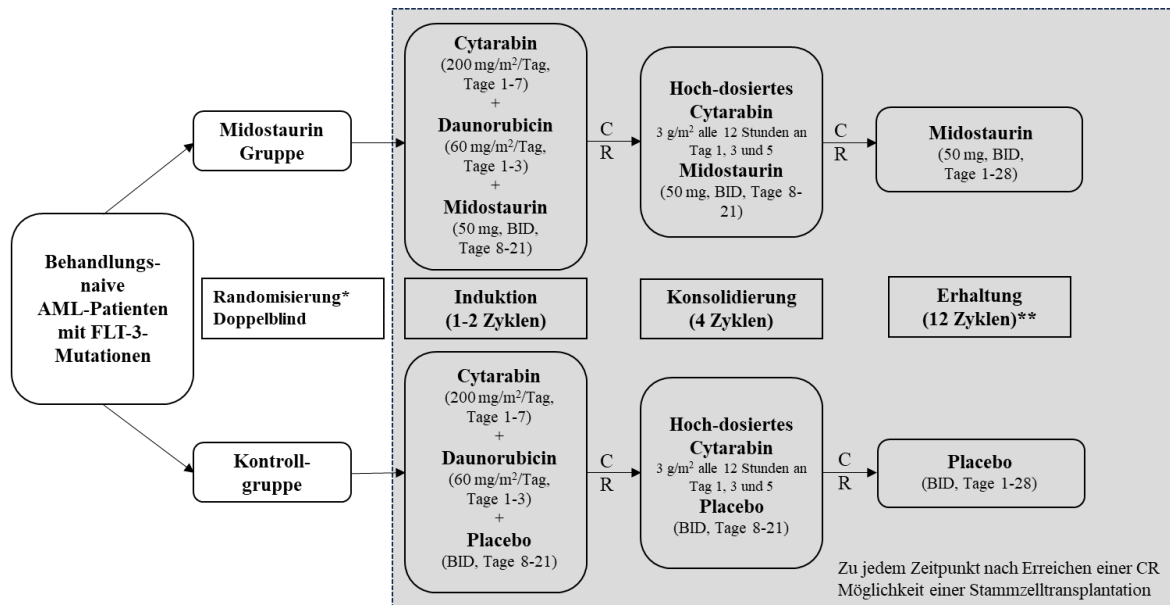
Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)
≥0,7%	112 (40,6)	109 (39,8)
Keine Angabe	0	1 (0,4)
Hämoglobin (g/L)		
N	345	347
MW (SD)	90,0 (18,96)	92,5 (17,29)
Median (Min; Max)	89,0 (23,0; 157,0)	91,0 (48,0; 161,0)
Periphere Leukozytenzahl (10⁹/L)		
N	351	350
MW (SD)	51,5 (52,94)	54,93 (57,48)
Median (Min; Max)	35,6 (0,6; 421,8)	33,5 (0,8; 329,8)
Periphere Leukozytenzahl nach Kategorie (10⁹/L)		
– n (%)		
<50	217 (60,3)	207 (58,0)
≥50	134 (37,2)	143 (40,1)
Keine Angabe	9 (2,5)	7 (2,0)
Periphere Thrombozytenzahl (10⁹/L)		
N	348	349
MW (SD)	68,1 (69,02)	71,3 (63,80)
Median (Min; Max)	50,0 (2,0; 738,0)	50,0 (8,0; 444,0)
a: Angegeben sind die Studienländer, in denen mehr als 5% der Patienten rekrutiert wurden. In Australien, Kanada, Belgien, Frankreich, den Niederlanden, Spanien, Österreich, Tschechien, der Slowakei und Ungarn wurden zwischen 0,3% und 3,1% aller Patienten eingeschlossen.		
b: Die Angaben beziehen sich auf Patienten mit FLT3-ITD-Mutationen.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die Studie **RATIFY** ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin bei Patienten mit neu diagnostizierter AML im Alter von 18 bis unter 60 Jahren. Das Studiendesign der Studie **RATIFY** ist in Abbildung 3 dargestellt.



* Zentrale Randomisierung innerhalb von 3 Stratifizierungen: FLT3-TKD, FLT3-ITD mit Allelverhältnis $\geq 0,7$; FLT3-ITD mit Allelverhältnis $< 0,7$

** Bis zu 12 Zyklen

Abbildung 2: Design der Studie **RATIFY**

In die Studie **RATIFY** wurden Patienten mit einer FLT3-Mutation (FLT3-ITD und FLT3-TKD) und einer eindeutigen AML-Diagnose ($> 20\%$ Blasten im Knochenmark gemäß WHO-Klassifizierung) ohne Akute Promyelozytäre Leukämie eingeschlossen. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-101 in Anhang 4-E aufgelistet.

Patienten, welche alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in einem Verhältnis von 1:1, stratifiziert für die Art der FLT3-Mutation und ggf. das ITD-Allelverhältnis, randomisiert. Es waren drei Strata definiert: TKD-Mutation, ITD-Mutation mit einem Allelverhältnis von $< 0,7$ und ITD-Mutation mit einem Allelverhältnis von $\geq 0,7$.

Der Ablauf der Behandlungszyklen war wie folgt:

- Induktionsphase (1-2 Zyklen): Bei dem Nachweis einer CR im Knochenmark am Zyklusende erfolgte der Übergang zur Konsolidierungsphase, bei fehlendem Nachweis einer CR auch nach dem zweiten Zyklus wurde die Studienbehandlung beendet und die Patienten gingen in die Nachbeobachtung über.
- Konsolidierungsphase: Nach der Induktion erfolgte eine patientenindividuelle Therapieentscheidung. Die Patienten erhielten entweder eine Konsolidierung mit

Cytarabin (mit/ohne Midostaurin) oder eine SZT, je nachdem, welche Behandlung patientenindividuell die jeweils beste Therapie war. Bei Aufrechterhaltung der CR nach der Konsolidierung erfolgte ein Übergang zur Erhaltungsphase oder der Patient erhielt eine SZT. Die Patienten konnten im Ermessen des Prüfarztes zu unterschiedlichen Zeitpunkten transplantiert werden, z. B. nach Erreichen der ersten Remission innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Induktion, zu einem späteren Zeitpunkt oder nach Auftreten eines Rezidivs. Vor einer SZT wurde die Studienbehandlung abgesetzt und die Patienten erhielten anschließend keine Erhaltungstherapie. Bei Nachweis eines Rezidivs wurde die Studienbehandlung beendet und die Patienten gingen in die Nachbeobachtung über.

- Erhaltungsphase: Nur bei Patienten, die keine SZT erhalten haben; Dauer bis zu 12 Zyklen oder bis zum Nachweis eines Rezidivs mit anschließender Nachbeobachtung.

Sowohl nach regulärem Ende der Studienmedikation als auch nach vorzeitigem Ende der Studienbehandlung (fehlende CR, Rezidiv oder SZT) wurden die Patienten nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung erfolgte hinsichtlich des Überlebens, des Transplantationsstatus und des Auftretens eines Rezidivs (sofern bereits eine CR erreicht war). Die Nachbeobachtung zum Überleben erfolgte mindestens alle 2 Monate in Jahr 1 und 2, alle 3 Monate in Jahr 3 und 4, dann jährlich für maximal 10 Jahre ab Studieneintritt. Bei Patienten, die nicht mehr behandelt wurden und nicht mehr regelmäßig zu den Visiten erschienen sind, wurde der Vitalstatus während eines regulären Arztbesuchs, oder wenn ein solcher nicht anstand, per Telefonanruf festgestellt.

Primärer Endpunkt der Studie **RATIFY** war das *OS*. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem *EFS*, *DFS*, *Rate der CR*, *Remissionsdauer*, *Häufigkeit und Zeitpunkt der SZT* und *UE*.

4.3.1.2.1.2 Studienmedikation

Studienmedikation in den Studienphasen (siehe auch Tabelle 4-13):

- Induktionsphase (bis zu zwei Zyklen):
Randomisierte Patienten erhielten an den Tagen 1–7 Cytarabin (200 mg/m^2 /Tag) sowie an den ersten 3 Tagen zusätzlich Daunorubicin (60 mg/m^2 /Tag). Danach erfolgte im Interventionsarm zusätzlich zur Standardchemotherapie an den Tagen 8–21 die Therapie mit Midostaurin (50 mg zweimal täglich [bid], oral). Das Ansprechen wurde am Tag 21 und erneut innerhalb einer Woche durch Untersuchung des Knochenmarks bestimmt. Patienten, die eine vollständige Remission erreichten, setzten mit der Konsolidierungstherapie fort. Patienten ohne vollständige Remission erhielten einen zweiten Zyklus der Induktionstherapie.
- Konsolidierungsphase:
 - Midostaurin + Cytarabin oder Cytarabin (bis zu vier Zyklen) bei Patienten inCR: Jeder Zyklus der Konsolidierungstherapie bestand aus hochdosiertem Cytarabin (3 g/m^2 alle 12 Stunden) an den Tagen 1, 3 und 5, im

Interventionsarm folgte auf die Standardchemotherapie die Gabe von Midostaurin (50 mg bid) an den Tagen 8–21. Dieser Zyklus dauerte mind. 4 Wochen.

- Patienten, die eine CR erreichten, hatten patientenindividuell die Möglichkeit einer SZT im Ermessen des Prüfarztes. Diese Möglichkeit bestand auch im Falle eines Rezidivs.
- Erhaltungsphase (bis zu 12 Zyklen):
Patienten, die sich nach bis zu 4 Zyklen Konsolidierungstherapie weiterhin in CR befanden (festgestellt durch Knochenmarkaspiration und Blutuntersuchung), erhielten eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin oder Placebo entsprechend ihrer Randomisierung: Midostaurin 50 mg bid oder Placebo bid wurde kontinuierlich an den Tagen 1–28 eines jeden 28-Tage-Zyklus für bis zu 12 Zyklen oder bis zum Rezidiv gegeben.

4.3.1.2.1.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Patienten mit einer neu diagnostizierten AML ist das Behandlungsziel kurativ. Die Therapie der FLT3-positiven AML besteht seit der Zulassung von Midostaurin und der Aufnahme von Midostaurin in die maßgeblichen Leitlinien aus den folgenden drei Therapiephasen: Einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie und erstmals einer Erhaltungstherapie (siehe Abbildung 3). Ziel der Induktionstherapie ist es, eine morphologische CR zu erreichen, d. h. es sind keine Blasten mehr nachweisbar und die Blutwerte erholen sich. Eine morphologische CR durch die Induktionstherapie bedeutet jedoch noch keine Heilung. Auch nach Erreichen einer CR verbleiben vereinzelt Leukämiezellen im Knochenmark, die das Risiko eines Rückfalls deutlich erhöhen. Die Konsolidierungstherapie soll die noch verbliebenen Leukämiezellen möglichst weitgehend eliminieren, um dadurch eine dauerhafte Heilung zu erreichen [80]. Das Ziel der Erhaltungstherapie ist es daher, den Therapieerfolg aus der Induktions- und Konsolidierungstherapie, sprich die Remission, möglichst lange und dauerhaft zu erhalten, um dadurch ein erneutes Auftreten der AML-Erkrankung zu verhindern [80].

Eine Meta-Analyse bei mehr als 10.000 AML-Patienten hat gezeigt, dass der Erfolg der Induktion und Konsolidierung für den Therapieerfolg und eine Heilung entscheidend sind: Fast 70% der Patienten ohne nachweisbare leukämische Restaktivität nach der Induktion und/oder Konsolidierung waren nach fünf Jahren noch am Leben, wohingegen nur rund ein Drittel mit nachweisbarer leukämischer Restaktivität überlebte [81]. Der Erfolg des therapeutischen Gesamtkonzepts wird somit größtenteils durch die Therapiephasen Induktion und Konsolidierung determiniert. Demgegenüber dient die Erhaltungstherapie hauptsächlich dazu, den bereits während der Induktion und Konsolidierung erreichten Therapieerfolg, die CR, aufrecht zu erhalten.

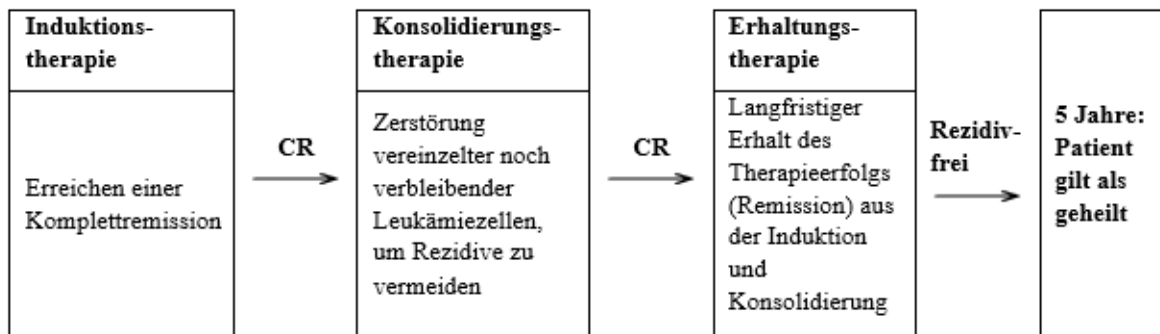


Abbildung 3: Therapieschema in der AML mit dem entsprechenden Therapieziel [80, 82]

Die zVT von Midostaurin wurde vom G-BA folgendermaßen definiert:

- Eine Induktionstherapie:
 - o Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron
oder
 - o Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) [nur für Personen mit t-AML oder AML-MRC]
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)) und einer allogenen SZT, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus [1]

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen. Es handelt sich bei der AML um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie **RATIFY** hat sich die Therapiesituation von Patienten mit FLT3-mutierter AML dramatisch verbessert [3].

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2018 hat der G-BA auf Basis der Studie **RATIFY** einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt [4]. Aufgrund der Behandlungsmöglichkeit mit Midostaurin wird das Risiko von Patienten mit einer

FLT3-Mutation nicht mehr als hoch, sondern nur noch als intermediär eingeschätzt [5]. Die Therapie besteht dabei seit der Markteinführung von Midostaurin und der Aufnahme von Midostaurin in die maßgeblichen Leitlinien aus einer therapeutischen Gesamtstrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung, wie sie in der **RATIFY**-Studie definiert wurde. Midostaurin hat sich im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und wird von nationalen sowie internationalen Leitlinien geschlechts- und altersunabhängig bei allen Patienten mit einer FLT3-Mutation und einer Eignung für eine intensive Chemotherapie empfohlen [5–7]. Der G-BA schätzt Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin in der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie als Monotherapie in der Erhaltungstherapie basierend auf der vorliegenden Evidenz als relevante Behandlungsoption ein [1]. In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute nicht mehr möglich, für Midostaurin neue direkt vergleichende Evidenz gegenüber der definierten Vergleichstherapie zu generieren, die durch die Verfügbarkeit von Midostaurin bereits seit mehr als fünf Jahren in der Erstlinientherapie von Patienten mit FLT3-mutierter AML so nicht mehr empfohlen und angewendet wird. Sonstige alternative zugelassene Arzneimittel für die Induktions- und Konsolidierungstherapie fehlen. Dementsprechend wäre die Durchführung einer weiteren kontrollierten Studie nicht genehmigungsfähig und ist in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht zu rekrutieren.

Nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze und Aufforderung durch den G-BA [8] sind mit dem vorliegenden Dossier – gemäß §12 G-BA des 5. Kapitels der Verfo – Nachweise nach § 5 Abs. 1 bis 6 zu übermitteln, in denen der Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen ist. Durch die Herabsetzung der Umsatzschwelle und nicht durch eine Zunahme der Fallzahl hat Midostaurin formal den Status eines Orphan-Drugs im Rahmen der Nutzenbewertung verloren. Der Orphan Drug Status wurde jedoch vom COMP im Rahmen der Zulassung (September 2017) und für die Verlängerung der Zulassung (Mai 2022) bestätigt [9–11].

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen und daher ist aus Sicht von Novartis die Fragestellung individuell und anhand der bestverfügbaren Evidenz zu bewerten. Die bestverfügbare Evidenz stellt die von Novartis bereitgestellte und im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante RCT mit patientenrelevanten Endpunkten identifizierte Zulassungsstudie **RATIFY** dar.

Bei der Bewertung der klinischen Relevanz des festgestellten Unterschieds zugunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie ist zu berücksichtigen, dass es sich in Anbetracht des vorliegenden 10-Jahres-Zeitraums um einen kurativen Behandlungseffekt handelt. Durch Midostaurin wird eine langfristige Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA bei der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach Markteinführung auf Basis des seinerzeit vorliegenden 5-Jahres-Zeitraums bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt [23]. Midostaurin hat sich durch die Ergebnisse der **RATIFY**-Studie als kurative Therapie und Standardtherapie bei FLT3-mutierter AML in Deutschland etabliert (DGHO-Leitlinie veröffentlicht im April 2018)

[83]. Demnach musste zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 noch von einem potenziell kurativen Behandlungseffekt ausgegangen werden. Nach Vorliegen der 10-Jahres-Daten der **RATIFY**-Studie kann inzwischen von einem nachgewiesenen kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin ausgegangen werden. Midostaurin war nicht nur die erste, sondern ist nach wie vor seit mittlerweile fünf Jahren aus Sicht führender Experten die einzige zielgerichtete, kurative Therapie für Patienten mit FLT3-positiver AML [6]. Neben einer SZT nach einer CR ist Midostaurin die einzige Behandlungsoption bei FLT3-positiver AML, für die ein längeres Überleben auf Basis von Langzeitdaten nachgewiesen wurde [6, 83]. Der kurative Behandlungseffekt von Midostaurin zeigt sich endpunktübergreifend bei mehreren patientenrelevanten Endpunkten zur Wirksamkeit, sodass von einem robusten Effekt auszugehen ist (siehe Tabelle 4-99). Die Ergebnisse der **RATIFY**-Studie waren ein Durchbruch, in dessen Folge das Risiko von Patienten mit FLT3-positiver AML von international führenden Experten auf Basis dieser Studienergebnisse nicht mehr als hoch, sondern nur noch als intermediär eingeschätzt wird [5].

Für die Induktionstherapie wird ein Vergleich gegenüber einer der genannten Therapieoptionen in der vom G-BA definierten zVT erwartet. Dieser Vergleich kann im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. In der Studie **RATIFY** erhielten die Patienten eine Induktionstherapie mit Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin, sodass die seitens des G-BA festgelegte zVT als adäquat umgesetzt gilt.

Für die Konsolidierungstherapie wird zur Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von Chemotherapie und einer allogenen SZT zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien ermöglicht. In der Studie **RATIFY** erhielten die Patienten eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin) und einer allogenen SZT. In der Studie **RATIFY** wurde es den Prüfarzten freigestellt, Patienten, welche eine CR erreicht haben, zu transplantieren („Our study will not preclude investigators from allowing patients who have achieved CR to proceed to transplant“ [51]). Ein an der **RATIFY**-Studie beteiligter Prüfarzt aus Deutschland bestätigt, dass die Entscheidung zwischen einer Chemotherapie und einer SZT in der Konsolidierungsphase der **RATIFY**-Studie basierend auf den vom G-BA definierten patientenindividuellen Faktoren umgesetzt wurde: „Während nach Erreichen einer kompletten Remission eine Konsolidierung mit vier Chemotherapiezyklen (+ Midostaurin oder Placebo) vorgesehen war, stand es den Ärzten insbesondere in Abhängigkeit des AML Subtyps, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patienten frei eine individuelle Konsolidierung mit einer allogenen SZT durchzuführen“ [84]. Dies wird zudem darin bestätigt, dass die Option der SZT bereits bei der Fallzahlplanung der Studie berücksichtigt wurde und die Rate an SZT ein sekundärer Endpunkt der Studie war. Für die ursprüngliche Fallzahlplanung wurde davon ausgegangen, dass einem Anteil von 15 Prozent der zu randomisierenden Patienten die Option der SZT zur Verfügung stehen würde. Basierend auf verblindeten Daten musste zum Zeitpunkt der 4. Protokolländerung von einem Anteil von 25 Prozent ausgegangen werden. Dass die Prüfarzte die Option der SZT nutzten, zeigt sich auch an dem Anteil der Patienten, die eine SZT erhalten haben. Im Interventionsarm haben 61% und im Placebo-Arm haben 56% der Patienten

eine SZT bekommen (siehe Tabelle 4-40). In der Studie **RATIFY** wurde den Prüfarzten die Behandlungsoption (Cytarabin oder SZT) freigestellt und die Patienten wurden in der Konsolidierungsphase patientenindividuell therapiert.

Für die Erhaltungstherapie wird für die Patienten erwartet, dass diese eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus erhalten.

Für Patienten ohne eine allogene SZT wird in der zVT eine Therapie mit oralem Azacitidin definiert. Die Evidenz zur Wirksamkeit der Erhaltungstherapie von oralem Azacitidin ist für Patienten mit FLT3-mutierter AML jedoch gering. Die Zulassungsstudie von oralem Azacitidin (QUAZAR AML-001) hat von insgesamt 472 rekrutierten Patienten nur 66 Patienten mit FLT3-mutierter AML umfasst [85]. Aufgrund der wenigen Patienten mit FLT3-mutierter AML und da die Rekrutierung der Studie bereits im Jahr 2013 begann, vier Jahre vor der Zulassung von Midostaurin, ist davon auszugehen, dass kaum Patienten mit Midostaurin vorbehandelt waren. Die Patienten der QUAZAR-Studie wurden somit nicht gemäß den heute aktuellen Standards behandelt. Zudem konnten an der Studie nur solche Patienten teilnehmen, die bereits eine CR oder CRi erreicht hatten, sodass eine Vorselektion von Patienten stattgefunden hat [6]. Zusätzlich war in beiden Studienarmen der Studie QUAZAR AML-001 eine patientenindividuelle Best-Supportive-Care erlaubt. Damit haben die Patienten in der Erhaltungsphase eine zusätzliche Begleitmedikation erhalten. Weder aus den Registereinträgen noch den Volltextpublikationen zur Studie können Daten aus Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung der Vortherapien zur Remissionseinleitung und/oder Konsolidierung oder der Begleittherapien entnommen werden [86–88]. Auch das ELN weist auf Mängel dieser Studie hin, sodass deren Ergebnisse im Versorgungsalltag nicht allgemein anwendbar sind [5]. Bei der Subgruppe aus 66 Patienten mit FLT3-mutierter AML verlängerte die Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin das Gesamtüberleben gegenüber Placebo nicht signifikant [85]. Hinzu kommt, dass orales Azacitidin erst seit dem 17. Juni 2021 in der EU zugelassen ist, sodass der klinische Stellenwert von oralem Azacitidin derzeit nicht abschließend bewertbar ist. Weiterhin wurde für orales Azacitidin in der Erhaltungstherapie bei AML keine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt. Dementsprechend stellt orales Azacitidin aufgrund der nicht ausreichenden Evidenzlage bei FLT3-mutierter AML allein keine geeignete zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Für Patienten nach einer allogenen SZT wird bei Vorliegen einer FLT3-ITD-Mutation als zVT Sorafenib (off-label) und für Patienten ohne FLT3-ITD-Mutation beobachtendes Abwarten empfohlen [6]. Midostaurin ist für die Erhaltungstherapie nach einer allogenen SZT nicht zugelassen, sodass es fraglich ist, ob in dieser spezifischen Therapiesituation bei der Subpopulation aus Patienten nach allogener SZT eine Nutzenbewertung für Midostaurin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angezeigt ist. In der Studie **RATIFY** wurden Patienten, die eine SZT erhielten, nicht weiter mit der Studienmedikation behandelt, sondern lediglich im Hinblick auf Wirksamkeit und Überleben beobachtet. Die Patienten sind damit nach der SZT in den Versorgungsalltag übergegangen und wurden dort patientenindividuell therapiert und leitliniengemäß überwacht. Die Patienten beider Arme wurden demnach nach

der SZT patientenindividuell, studienunabhängig und der Versorgungsrealität bzw. den Leitlinienempfehlungen entsprechend gleichbehandelt. Der Effekt der therapeutischen Gesamtstrategie und auf patientenrelevante Endpunkte in der Erhaltungsphase ist somit insbesondere auf die Tiefe der Remission durch die Induktion und Konsolidierung zurückzuführen. Aus Sicht von Novartis stellt die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in der Studie **RATIFY** somit eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Fazit

Seit der Markteinführung von Midostaurin gelten Patienten mit FLT3-mutierter AML nicht mehr als Hochrisiko-Patienten, sondern als Patienten mit einem intermediären Risiko, was die besondere Relevanz von Midostaurin in der AML-Therapie hervorhebt. In der Gesamtsicht vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei FLT3-mutierter AML und der Wertigkeit der 10-Jahres-Daten ist von einer Umsetzung der zVT auszugehen. Die 10-Jahres-Daten erlauben eine Bewertung des kurativen Therapieansatzes.

4.3.1.2.1.4 Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Gemäß Studienprotokoll sollten alle Patienten bis zum Therapieversagen nach zwei Induktionszyklen, Nachweis leukämischer Zellen im Liquor, Wiederauftreten der Erkrankung (d. h. erneuter Nachweis zirkulierender leukämischer Zellen, mindestens 1.000 Zellen/ μ L), bis zum Rezidiv oder bis die Behandlung protokollgemäß abgeschlossen war behandelt werden. Die Patienten erhielten die Studienmedikation maximal 18 Zyklen zu je 28 Tagen bestehend aus Induktion, Konsolidierung und 1-jähriger Erhaltungstherapie (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 1. April 2015 (Primäranalyse) war die Behandlung bei allen Patienten bereits abgeschlossen. Die Behandlungsdauer der Patienten betrug im Midostaurin-Arm im Median 42,0 Tage und im Vergleichsarm 34 Tage. Die kurze mediane Behandlungsdauer ist dadurch bedingt, dass ein Teil der AML-Patienten üblicherweise nicht auf die Induktion anspricht, insbesondere aber durch den hohen Anteil an Patienten, die sich einer SZT unterzogen und damit protokollgemäß keine Erhaltungstherapie erhalten hatten. Insgesamt 120 bzw. 85 Patienten der Midostaurin- bzw. Vergleichsgruppe begannen die Erhaltungstherapie. Bei diesen Patienten dauerte die Erhaltungstherapie im Median 336 Tage an (Studienbericht: Tabelle 12-2 [51]).

Tabelle 4-15: Übersicht über die Behandlungsdauer - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set)

RATIFY	Midostaurin (N=345)	Vergleichstherapie (N=335)
Behandlungsdauer (Tage)^a		
N	345	332
Mittelwert (SD)	135,6 (161,44)	104,8 (142,87)
Median	42,0	34,0
Minimum – Maximum	2 - 576 ^b	1 - 465
Fehlend	0	3
a: Behandlungsdauer = (Datum der ersten Behandlung mit der Studienmedikation – Datum der letzten Behandlung mit der Studienmedikation + 1) / 30,4375 Tage; bei unbehandelten Patienten wurde ein Wert von 0 eingegeben.		
b: Bei einem Patienten wurde die Behandlung zweimal für einen bzw. vier Monate unterbrochen und beide Behandlungspausen wurden der Behandlungsdauer zugerechnet.		
Datenschnitt: 1. April 2015		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Behandlung ist bei Patienten mit FLT3-positiver AML, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, kurativ intendiert [6]. Voraussetzung ist hierbei, dass die Patienten die kurativ intendierte Therapie bestehend aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie, oder patientenindividuell eine SZT nach Erreichen einer CR, tatsächlich erhalten haben. Insgesamt 234 (65,0%) bzw. 207 Patienten (58,0%) der Midostaurin- bzw. Vergleichsgruppe erreichten während der gesamten Induktion (ohne 60-Tage-Fenster) eine CR. Der Patientenfluss ist in Abbildung 2 dargestellt und zeigt, dass die meisten Patienten anschließend in die Konsolidierung übergangen. Die mediane Dauer der Erhaltungstherapie lag mit 336 Tagen sehr nahe an der protokollgemäß geplanten Dauer von einem Jahr. Während der Induktion und Konsolidierung wechselten 266 (37,1%) bzw. 237 Patienten (33,1%) auf alternative Therapien einschließlich SZT [51]. Angesichts der hohen Gesamtrate an SZT (60,8% Midostaurin und 55,5% Vergleichstherapie) ist davon auszugehen, dass die Patienten in Remission eine kurativ intendierte Therapie erhalten haben.

Eine Übersicht über die planmäßige Beobachtungsdauer in der Studie **RATIFY** ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4-16: Übersicht über die geplante Nachbeobachtungsdauer - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RATIFY	Geplante Nachbeobachtung
Endpunkt	
Gesamtüberleben	Nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder nach Behandlungsende alle zwei Monate im ersten und zweiten Jahr, alle drei Monate in den beiden nachfolgenden Jahren und anschließend jährlich über bis zu 10 Jahre nach Studieneinschluss

RATIFY Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Krankheits- und ereignisfreies Überleben ^a , Remissionsdauer Remissionsstatus (Patienten in CR)	Nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder nach Behandlungsende bis zum Auftreten eines Rezidivs
Transplantationsrate	Nach Transplantation Nachbeobachtung hinsichtlich Remissionsstatus und Gesamtüberleben gemäß Studienprotokoll wie oben beschrieben
UE	Nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder nach Behandlungsende bis zu 30 Tage (für Details siehe Tabelle 4-42)
a: Zur Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens siehe oben. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-17 zeigt die tatsächliche mediane und mittlere Beobachtungszeit für die Therapiephasen und einzelne Endpunkte.

Tabelle 4-17: Übersicht über die tatsächlichen Beobachtungsdauern getrennt nach Endpunkt und Behandlungsphase - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RATIFY	Midostaurin	Vergleichstherapie
Beobachtungsdauer je Endpunkt^a (Monate)		
Gesamtüberleben ^{b,c}		
N	360	357
Mittelwert (SD)	61,4 (51,44)	51,2 (51,84)
Median	37,4	18,5
Minimum – Maximum	0-139	0-158
Ereignisfreies Überleben ^{b,c}		
N	360	357
Mittelwert (SD)	30,3 (42,79)	21,5 (37,03)
Median	7,9	2,5
Minimum – Maximum	0-135	0-149
Krankheitsfreies Überleben ^{b,c}		
N	213	191
Mittelwert (SD)	49,3 (45,79)	38,0 (43,48)
Median	22,7	14,1
Minimum – Maximum	1-134	0-148
Therapieansprechen ^{d,e}		
N	213	191
Mittelwert (SD)	1,2 (0,31)	1,2 (0,34)
Median	1,1	1,1
Minimum – Maximum	1-2	1-2
Remissionsdauer ^{c,f}		
N	213	191

RATIFY	Midostaurin	Vergleichstherapie
Mittelwert (SD)	49,3 (45,79)	38,0 (43,48)
Median	22,7	14,1
Minimum – Maximum	1-134	0-148
Unerwünschte Ereignisse^{d,g}		
N	345 ^h	335 ^h
Mittelwert (SD)	8,0 (7,07)	6,7 (6,52)
Median	4,2	3,6
Minimum – Maximum	0-28	0-26
Beobachtungsdauer Behandlungsphase		
Beobachtungsdauer Induktion (Monate)^{d,i}		
N	345 ^h	335 ^h
Mittelwert (SD)	1,7 (0,56)	1,8 (0,60)
Median	1,6	1,7
Minimum – Maximum	1-4	1-5
Beobachtungsdauer Konsolidierung (Monate)^{d,j}		
N	232 ^h	209 ^h
Mittelwert (SD)	4,4 (2,07)	4,3 (2,10)
Median	4,7	4,6
Minimum – Maximum	0-13	0-12
Beobachtungsdauer Erhaltungstherapie (Monate)^{d,k}		
N	120 ^h	85 ^h
Mittelwert (SD)	9,6 (3,85)	9,3 (4,11)
Median	12,1	12,1
Minimum – Maximum	2-18	1-14
<p>a: Dargestellt ist die Beobachtungsdauer der jeweiligen Hauptanalyse des Endpunkts (siehe Tabelle 4-6).</p> <p>b: Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie krankheits- und ereignisfreies Überleben = (Datum des letzten bestätigten Patientenkontakts - Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375 Tage</p> <p>c: Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022</p> <p>d: Primärer Datenschnitt vom 1. April 2015</p> <p>e: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Therapieansprechen = ((Datum des Behandlungsbeginns zuzüglich 60 Tage oder Datum des Behandlungsendes) - Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375 Tage</p> <p>f: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Remissionsdauer = (Datum des Rezidivs oder des AML-bedingten Tods oder Datum des letzten bestätigten Patientenkontakts – Datum des Erreichens der ersten CR+ 1) / 30,4375 Tage</p> <p>g: Beobachtungsdauer für den Endpunkt UE= (Datum der letzten Nachbeobachtung – Datum der ersten Behandlung + 1) / 30,4375. Als letzte Nachbeobachtung galt für UE der Zeitpunkt, zu dem der Patient verstorben war, das Datum des Datenschnitts oder der letzten Behandlung + 30 Tage.</p> <p>h: Safety-Set</p> <p>i: Beobachtungsdauer Induktion = (Datum der letzten Induktionsbehandlung – Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375 Tage</p> <p>j: Beobachtungsdauer Konsolidierung = (Datum der letzten Behandlung während der Konsolidierung – Datum der letzten Induktionsbehandlung + 1) / 30,4375 Tage</p>		

RATIFY	Midostaurin	Vergleichstherapie
k: Beobachtungsdauer Erhaltungstherapie = (Datum der letzten Behandlung während der Erhaltungstherapie - Datum der letzten Behandlung während der Konsolidierung + 1) / 30,4375 Tage Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.3.1.2.1.5 Protokolländerungen

Das Studienprotokoll vom 1. April 2008 erfuhr bis zum 15. Juni 2015 zehn Überarbeitungen. Wesentliche Änderungen sind in Tabelle 4-18 aufgeführt (für eine Zusammenfassung relevanter Protokolländerungen siehe Tabelle 4-102 in Anhang 4-E).

Tabelle 4-18: Übersicht über die wesentlichen Protokolländerungen der **RATIFY**-Studie - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Amendment Datum N ^a	Wesentliche Änderungen	Rationale
#2 01.04.2009 N=101	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Dosierungsschemas der Midostaurin-/Placebo-Erhaltungstherapie von 14 auf 28 Tage jedes 28-tägigen Zyklus 	Das Dosierungsschema wurde geändert, um die Midostaurin-Konzentration konstant oberhalb der halbmaximalen Hemmkonzentration (IC ₅₀) zu erhalten und damit möglicherweise eine bessere Wirkung zu erzielen. Zudem lagen neue Erkenntnisse vor, dass Midostaurin auch bei täglicher Gabe gut verträglich ist.
#4 15.12.2010 N=549	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Fallzahl und der Power der Studie und Planung der entsprechenden statistischen Analysen • Neuer sekundärer Endpunkt: Vergleich des Gesamtüberlebens mit Zensierung zum Zeitpunkt der SZT 	<p>Basierend auf der ursprünglichen Fallzahlschätzung waren insgesamt 514 Patienten zu rekrutieren und 374 Ereignisse (Todesfälle) zu erreichen, um eine Power von 90% für eine HR von 0,71 zu erzielen. Dabei wurde u. a. davon ausgegangen, dass der Anteil an SZT bei 15% liegen würde. Nach einem verblindeten Review der Daten mussten diese Annahmen korrigiert werden und nicht nur von einem deutlich höheren Anteil an SZT von 25% vs. 15%, sondern auch von einer höheren Rate an Patienten mit einer FLT3-TKD-mutierten AML (26% statt 14%) ausgegangen werden, die erwartungsgemäß länger leben als Patienten mit FLT3-ITD-Mutationen. Diese Informationen machten eine Revision der Fallzahlschätzung erforderlich. Demnach wären insgesamt 714 Patienten zu rekrutieren und 509 Ereignisse (Todesfälle) zu erreichen, um eine Power von 84% für eine HR von 0,78 bei einer einseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5% zu erzielen. Bei Patienten ohne SZT ging man weiterhin von einem HR von 0,71 aus. Die geschätzte Studiendauer erhöhte sich von ursprünglich 44 auf 53 Monate.</p> <p>Das Gesamtüberleben mit Zensierung nach Stammzelltransplantation wurde aufgrund der hohen Transplantationsrate zusätzlich als sekundärer Endpunkt definiert.</p>
#10 15.06.2015 N=719	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung, um die finale confirmatorische Analyse mit Datenschnitt vom 1. April 2015 durchführen zu können, ohne dass die zuvor festgelegten 509 Todesfälle eingetreten sind. 	Die Primäranalyse des Gesamtüberlebens war ursprünglich im Mai 2013 nach Auftreten von 509 Ereignissen (Todesfällen) vorgesehen. Tatsächlich sind bis März 2015 allerdings nur 350 Todesfälle aufgetreten, was vermutlich mit der höher als erwarteten

Amendment Datum N ^a	Wesentliche Änderungen	Rationale
	<ul style="list-style-type: none"> • Aufwertung des Endpunktes EFS als zentraler sekundärer Endpunkt. • Definition der Rate von SZT als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt 	<p>Transplantationsrate zusammenhängt. Die geplante Fallzahl wurde zwar erzielt, die ursprünglich avisierte Anzahl von 509 Ereignissen war innerhalb eines realistischen Zeitrahmens jedoch nicht mehr zu erreichen (nur ein einziger Todesfall innerhalb der letzten 6 Monate). Die Primäranalyse wurde daher unabhängig von der erreichten Ereigniszahl auf den Stichtag 1. April 2015 festgelegt. Die Nachbeobachtung betrug zu diesem Zeitpunkt bereits mehr als drei Jahre, was im vorliegenden Anwendungsgebiet als angemessen erachtet wurde. Inzwischen liegen 10-Jahres-Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor; dies wird bei einer aggressiven Erkrankung wie der AML zur Beurteilung eines kurativen Effekts als hinreichend angesehen.</p> <p>Der Endpunkt EFS wurde aufgrund seines besonderen klinischen Stellenwerts als zentraler sekundärer Endpunkt eingestuft, da der Endpunkt den Effekt von Midostaurin auf den natürlichen Verlauf der AML gut abbildet. Zudem wird das EFS definitionsgemäß nicht durch SZT oder sogenannte Salvage-Therapien beeinflusst und bezieht sich auf die Gesamtpopulation.</p> <p>Die Rate an SZT wurde aufgrund der hohen Anzahl an transplantierten Patienten als sekundärer Endpunkt ergänzt.</p>
<p>a: Anzahl der randomisierten Patienten zum Zeitpunkt der Änderung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

4.3.1.2.1.6 Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt bestand die Studienpopulation aus 717 Patienten, die im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert wurden. Das Durchschnittsalter betrug rund 45 Jahre. In den Kontrollarm waren etwas mehr Frauen (59,4%) als Männer (40,6%) eingeschlossen. Circa 90% der Patienten wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Rund 75% der Patienten zeigten eine FLT3-ITD-Mutation, knapp die Hälfte davon in einem Allelverhältnis von 0,7 und höher.

Die Studienpopulation besteht zu über 40% aus in Deutschland rekrutierten Patienten und ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland. Dies wird zudem davon gestützt, dass alle der in der Studie **RATIFY** eingeschlossenen Patienten aus OECD-Ländern stammten. Der G-BA hat die Übertragbarkeit bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung insgesamt bestätigt [18].

Für Patienten ab 60 Jahren und älter liegen keine vergleichenden Daten aus einer RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin vor. Die Evidenz zeigt inzwischen jedoch, dass der in der **RATIFY**-Studie für Patienten unter 60 Jahren ermittelte Zusatznutzen auch für ältere Patienten gilt. Hierzu ist anzumerken, dass die in der **RATIFY**-Studie angewendete Altersbeschränkung auf den zum Zeitpunkt der Planung und Rekrutierung üblichen Therapieentscheidungen beruhte. Eine Standardchemotherapie für ältere Patienten war zu jener Zeit nicht etabliert, was sich auch in den zu diesem Zeitpunkt gültigen ELN-Empfehlungen von 2010 widerspiegelt [62]. Die mit der Zulassung von Midostaurin im Jahr 2018 aktualisierten Leitlinien sehen keine strikte obere Altersgrenze mehr vor und empfehlen für alle erwachsenen Patienten geschlechts- und altersunabhängig Midostaurin. Vielmehr entscheidet der allgemeine Gesundheitszustand, vergleichbar mit dem biologischen Alter, über die Eignung zur Standardchemotherapie [6, 83]. Dies führt dazu, dass im Versorgungsalltag aktuell auch deutlich ältere Patienten mit einer Standardchemotherapie behandelt und transplantiert werden. Der Wandel der Therapielandschaft hin zu einer intensiven Therapie auch bei älteren Patienten wird anhand der Jahresberichte des Zentralen Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) deutlich: Im Jahr 2002 wurden für etwa 100 Patienten im Alter von über 60 Jahren Suchanfragen für einen Spender gestellt, wovon kein Patient älter als 70 Jahre war. Innerhalb von 19 Jahren hat sich die Zahl der Anfragen für ältere Patienten um mehr als das 15-fache auf ca. 1.600 Anfragen erhöht. Gerade bei den 61-80-Jährigen war eine Zunahme der Anfragen zu verzeichnen. Der Großteil der Spendersuchen bezieht sich auf AML-Patienten [89, 90]. Nach einer Analyse der SEER (Surveillance, Epidemiology, and EndResults)-Datenbank von über 8.000 AML-Patienten im Alter von mindestens 66 Jahren hat sich der Anteil der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, von 35% im Jahr 2000 auf 50% im Jahr 2009 erhöht [91]. Zwar zeigt sich, dass ältere Patienten häufiger ein ungünstiges zytogenetisches Risikoprofil oder einen komplexeren Karyotyp aufweisen als jüngere Patienten [92]. Diese Unterschiede sind vor allem bei Patienten zu beobachten, die für eine Standardchemotherapie nicht in Frage kommen. Bei den Behandlungsoptionen für Patienten, die prinzipiell für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wird nicht zwischen jüngeren und älteren Patienten unterschieden [93]. Bei älteren “fitten“ Patienten in gutem Allgemeinzustand wird unabhängig

vom chronologischen Alter von einer ähnlichen biologischen und klinischen Konstitution ausgegangen und es gelten inzwischen keine absoluten oberen Altersgrenzen mehr.

Hinzu kommt, dass für Midostaurin geeignete Patienten durch das zwingende Vorhandensein einer FLT3-Mutation in ihren AML-Eigenschaften altersunabhängig ähnlich definiert sind. Nach neuesten Erkenntnissen schließen sich das Vorhandensein einer FLT3-Mutation und komplexe zytogenetische Muster mit einer schlechten Prognose weitestgehend gegenseitig aus [94]. Die Prognose wird demnach auch bei älteren Patienten entscheidend durch das Vorhandensein der FLT3-Mutation bestimmt. Komplexe zytogenetische Muster werden bei vorhandener FLT3-Mutation selten beobachtet. Tatsächlich war dies in der **RATIFY**-Studie nur bei 7,1% der Fall [3].

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) der EMA bestätigt in dem öffentlichen Bewertungsbericht zu Midostaurin bei AML, dass die Ergebnisse der **RATIFY**-Studie bei Patienten unter 60 Jahren auch auf ältere Patienten übertragbar sind [95]. Dementsprechend war auch die Zulassung von Midostaurin von Anfang an nicht auf Patienten unter 60 Jahren beschränkt. Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung hat der G-BA mit Beschluss zum 5. April 2018 einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Erwachsenen ohne Altersbeschränkung festgestellt [4]. Die inzwischen vorliegenden Ergebnisse der unterstützend dargestellten **AMLSG 16-10**-Studie zeigen, dass Midostaurin (+ Standardchemotherapie) gefolgt von einer Erhaltungstherapie auch bei über 60-Jährigen bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe (HR [95%-KI]: 0,57 [0,47; 0,68]; $p < 0,001$) signifikant verlängert. Vor dem Hintergrund, dass die Studie **AMLSG 16-10** erstmals die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Midostaurin (+Standardchemotherapie) speziell auch bei älteren Patienten untersucht hat, werden die Ergebnisse der Studie ergänzend dargestellt und ausschließlich zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie **RATIFY** auf ältere Patienten herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3). Durch weitere vorliegende Studienergebnisse und die Erfahrungen mit Midostaurin im Versorgungsalltag konnten Unsicherheiten bei der Behandlung älterer Patienten mit Midostaurin in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie adressiert und weitestgehend ausgeräumt werden. Der Hinweis in der Fachinformation von Midostaurin auf begrenzte Erfahrungen bei älteren AML-Patienten im Alter von 60 Jahren und älter konnte in Absprache mit der EMA entfernt werden [96].

Die Ergebnisse der **RATIFY**-Studie sind demnach auch auf über 60-jährige FLT3-positive AML-Patienten in Deutschland übertragbar, die laut behandelndem Arzt für eine Standardchemotherapie in Frage kommen. Erwachsene Patienten werden seit der Einführung von Midostaurin in der Versorgungsrealität altersunabhängig damit behandelt. Midostaurin ist der etablierte Therapiestandard.

4.3.1.2.1.7 Analysepopulationen

Tabelle 4-19: Übersicht über die Analysepopulationen der Studie **RATIFY** - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RATIFY				
Analysepopulation	Definition	Endpunkte	Anzahl (% randomisierter) Patienten pro Studienarm	
			Midostaurin	Vergleichstherapie
FAS^a	Das FAS wird nach dem ITT-Prinzip definiert. Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten mit einer unterzeichneten Einverständniserklärung, denen bei der Randomisierung ein Behandlungsarm zugewiesen wurde. Die Patienten wurden nach dem Behandlungsarm und dem Stratum analysiert, dem sie bei der Randomisierung zugewiesen wurden.	<ul style="list-style-type: none"> • OS • EFS • DFS • CR • Remissionsdauer • SZT 	360 (100)	357 (100)
Safety Set^b	Das Safety Set umfasst alle Patienten mit einer unterzeichneten Einverständniserklärung, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Midostaurin/Placebo) erhalten haben. Patienten, die in einen Arm randomisiert wurden, aber während der Studie nur das Studienmedikament des anderen Arms erhalten haben, werden in dem Arm analysiert, in dem sie das Studienmedikament erhalten haben. Patienten, die während der Studie mindestens eine Dosis ihres randomisierten Studienmedikaments erhalten haben, werden in ihrem randomisierten Behandlungsarm ausgewertet. Randomisierungsfehler werden anhand von Protokollabweichungen ermittelt.	Sicherheit und Verträglichkeit von Midostaurin	343 (95,3)	337 (94,4)

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

RATIFY				
Analysepopulation	Definition	Endpunkte	Anzahl (% randomisierter) Patienten pro Studienarm	
			Midostaurin	Vergleichstherapie
<p>a: Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, aber von der Auswertung ausgeschlossen (n=2/719), da keine ordnungsgemäße Einwilligungserklärung vorlag und auch nicht bereitgestellt werden konnte. Die Daten dieser beiden Patienten wurden infolgedessen gelöscht und konnten nicht ausgewertet werden.</p> <p>b: Zwei Patienten erhielten Midostaurin, obwohl sie in den Placebo-Arm randomisiert wurden. Diese Patienten werden für die Sicherheitsanalysen im Midostaurin-Behandlungsarm analysiert.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

4.3.1.2.1.8 Datenschnitte

Tabelle 4-20: Übersicht über die Datenschnitte der Studie **RATIFY** - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenschnitt	Grund für den Datenschnitt
Juni 2012	Präspezifizierte Interimsanalyse zum primären Endpunkt Gesamtüberleben, nachdem 50% der erwarteten Ereignisse (Todesfälle) aufgetreten sind
01. April 2015	Präspezifizierte Primäranalyse (unabhängig von der Ereignisrate gemäß Amendment 10 des Studienprotokolls vom 15.06.2015 ^a), nachdem der zuletzt randomisierte Patient (15.10.2011) mindestens 3,5 Jahre nachbeobachtet worden ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Endpunkte des Datenschnitts: <ul style="list-style-type: none"> • CR • UE
07. März 2016	Nicht präspezifizierter Datenschnitt für die Publikation der RATIFY -Studie im New England Journal of Medicine [3]
05. September 2016	Nicht präspezifizierter Datenschnitt im Rahmen der Zulassung, der teilweise im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht wurde ^b
26. März 2022	Präspezifizierte supportive (finale) Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben nach 10 Jahren bezogen auf den Zeitpunkt der Randomisierung oder nachdem 509 Patienten verstorben waren, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintrat (gemäß Amendment 10 des Studienprotokolls vom 15.06.2015 ^a). Für die Nutzenbewertung relevante Endpunkte des Datenschnitts: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (präspezifiziert, primärer Endpunkt) • Patientenrelevante sekundäre Wirksamkeitsendpunkte ausgenommen CR
<p>a: Das Amendment 10 wurde am 15.06.2015 veröffentlicht und der Datenschnitt auf den 1. April 2015 festgelegt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Daten noch nicht bekannt und der Database-Lock hat erst am 23. November 2015 stattgefunden.</p> <p>b: Die RATIFY-Studie wurde in Nordamerika unabhängig von Novartis durch die CALGB-Studiengruppe durchgeführt, die hier Datenhoheit hatte.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Interimsanalyse zum primären Endpunkt Gesamtüberleben im Juni 2012

Die präspezifizierte Interimsanalyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben fand wie geplant im Juni 2012 statt. Bis zum Zeitpunkt der Primäranalyse hatten lediglich die Mitglieder des Komitees zur Überwachung der Daten und der Sicherheit (*Data and Safety Monitoring Board*, DSMB) und der nicht verblindete Statistiker Kenntnis von den Ergebnissen der Interimsanalyse, um die Integrität der Studie zu gewährleisten. Das unabhängige Daten-Überwachungskomitee DSMB entschied auf Basis der Ergebnisse, dass die Studie wie geplant fortgesetzt werden kann. Die Interimsanalyse wird als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft.

1. Datenschnitt vom 1. April 2015 (Primäranalyse)

Die zulassungsrelevante Primäranalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte wie in Amendment 10 des Studienprotokolls und im statistischen Analyseplan präspezifiziert zum

Datenschnitt vom 1. April 2015 unabhängig von der Ereignisrate (Todesfälle). Der Zeitpunkt für den Datenschnitt wurde durch das Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) vorgegeben. Das CTEP koordiniert die klinischen Entwicklungsprogramme der zuständigen Bundesbehörde in den USA (National Cancer Institute). Nach der gängigen statistischen Praxis wurde die primäre Analyse vorgezogen, da aufgrund der geringen Ereignisrate die Studie unverhältnismäßig lange hätte fortgeführt werden müssen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die Nachbeobachtung bei allen randomisierten Patienten mindestens 3,5 Jahre, sodass der Datenschnitt die Endpunkte *CR* und Sicherheit abbildet. Bei der Analyse der *CR* (Sensitivitätsanalyse) und Sicherheit wurden Ereignisse bis zu 30 Tage nach der letzten Behandlung berücksichtigt. Daher wird der primäre Datenschnitt vom 1. April 2015 für die Endpunkte *CR* und *UE* als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft.

2. Datenschnitt vom 26. März 2022 (finale Analyse)

Der 10-Jahres-Datenschnitt vom 26. März 2022 war für den primären Endpunkt Gesamtüberleben gemäß Amendment 10 des Studienprotokolls präspezifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte ausgenommen *CR* zum finalen Datenschnitt vom 26. März 2022 ausgewertet. Zur Bewertung der Wirksamkeit (ausgenommen *CR*) wird der Analysezeitpunkt vom 26. März 2022 als relevant eingestuft, da dieser Datenschnitt aufgrund der längsten Beobachtungszeit die meisten Informationen enthält.

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 4-21: 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			
RATIFY	ja	ja	ja	ja	ja ^a	ja	niedrig
<p>a: Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, aber von der Auswertung ausgeschlossen (n=2/719), da keine ordnungsgemäße Einwilligungserklärung vorlag und auch nicht bereitgestellt werden konnte. Die Daten dieser beiden Patienten wurden infolgedessen gelöscht und konnten nicht ausgewertet werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie **RATIFY** ist eine randomisierte doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung adäquat verdeckt, und Patienten wie Behandler und Untersucher waren verblindet. Alle relevanten Endpunkte wurden berichtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Andere endpunktübergreifende Verzerrungsrisiken wurden nicht festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft. Das geringe Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung bestätigt [18].

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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Ereignis-freies Überleben	Krank-heitsfreies Überleben	Komplett-remission	Remis-sionsdauer	Stammzell-transplan-tation	Uner-wünschte Ereignisse
RATIFY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15% der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
RATIFY	Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT (Primärer Endpunkt)
CPKC412 A2301	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache.
	<p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Für eine Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen siehe Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.4.1. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen. Die Per-Protokoll-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [51].</p> <p>Auswertungspopulation</p> <p>Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt.</p> <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Angegeben wird der KM-Schätzer für das 5- bzw. 10-Jahres-Überleben und die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutation: FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnete HR. Der zweiseitige p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test stratifiziert nach den FLT3-Strata ermittelt. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben und die KM-Kurven dargestellt.</p> <p>Zensierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Vitalstatus des Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vorlag.</p> <p>Alle Auswertungen zum Gesamtüberleben beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 26. März 2022.</p> <p>Erhebungszeitpunkte und Erhebungsdauer</p> <p>Die Patienten wurden in den ersten beiden Jahren nach Abschluss der Behandlung alle zwei Monate, für weitere zwei Jahre alle drei Monate und anschließend jährlich über bis zu 10 Jahre bezogen auf den Studieneintritt oder bis zum Auftreten eines Rezidivs hinsichtlich ihres Vitalstatus nachbeobachtet, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst auftrat. Bei Patienten, die nicht mehr behandelt wurden und nicht mehr regelmäßig zu den Visiten erschienen sind, wurde der Vitalstatus während eines regulären Arztbesuchs, oder wenn ein solcher nicht anstand, per Telefonanruf festgestellt. Alle Patienten wurden über bis zu 10 Jahre bezogen auf den Studieneintritt nachbeobachtet, es sei denn, sie sind aus der Nachbeobachtung gefallen (Entzug der Einverständniserklärung, Lost-to-Follow-up oder Tod).</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RATIFY	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT	niedrig	ja	ja	Ja	nein	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Intention to Treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet und es waren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte festzustellen. Das Verzerrungspotenzial wird für die Hauptanalyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* insgesamt als niedrig eingestuft. Das geringe Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung bestätigt [18].

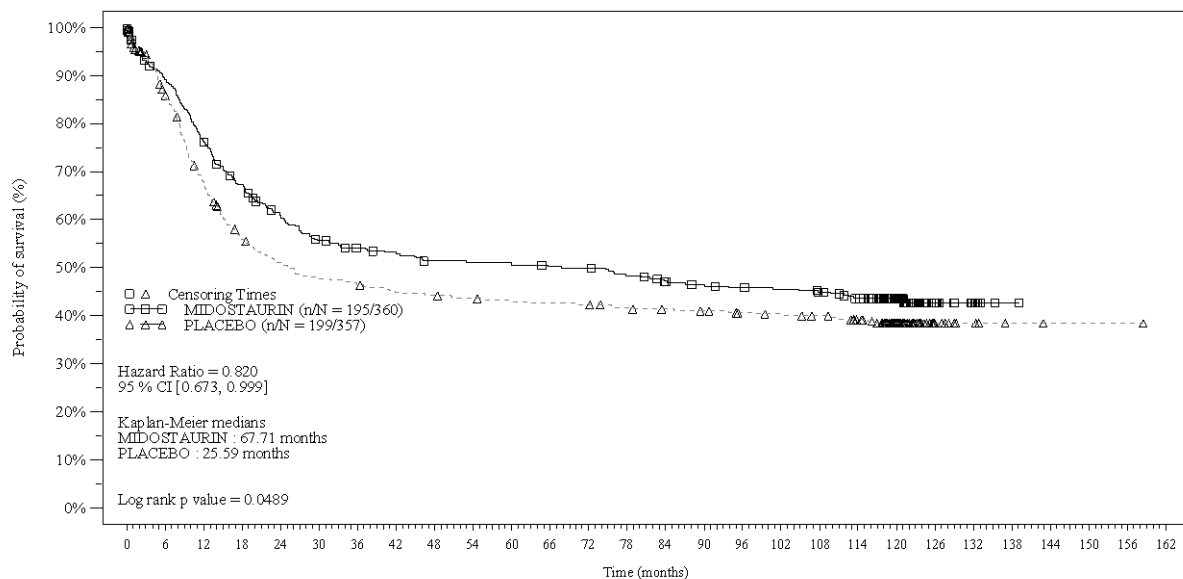
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben ohne Zensurierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)	Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
			HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
Ereignisse – n/N (%)	195/360 (54,2)	199/357 (55,7)		
Zensierte Patienten – n (%)	165 (45,8)	158 (44,3)		
Median in Monaten [95%-KI] ^c	67,71 [31,54; 109,7]	25,59 [18,63; 42,87]		
5-Jahres-Überleben KM-Schätzer [95%-KI] ^d	0,51 [0,46; 0,56]	0,43 [0,38; 0,49]		
10-Jahres-Überleben KM-Schätzer [95%-KI] ^d	0,44 [0,38; 0,49]	0,39 [0,33; 0,44]	0,820 [0,673; 0,999]	0,0489
Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022				
a: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) gemäß der Randomisierung.				
b: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnet.				
c: Der Median und das 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.				
d: Das 95%-KI des KM-Schätzers wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 2-1.1
Overall survival (Non-censoring at the time of SCT): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

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

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/eff/foskrmncns sas - 18APR2023 14:35

Final version

Abbildung 4: KM-Kurve für Endpunkt Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,820 [0,673; 0,999]; p-Wert: 0,0489). Die mediane Überlebenszeit [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 67,71 Monaten [31,54; 109,7] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 25,59 Monaten [18,63; 42,87]. Die 10-Jahres-Überlebensrate [95%-KI] liegt im Midostaurin-Arm bei 44% [38%; 49%] und im Vergleichsarm bei 39% [33%; 44%].

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind gleichgerichtet und zeigen einen numerischen Vorteil von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen. Die Per-Protokoll-Analyse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [51].

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.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung nur eine RCT eingeschlossen wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6. Beides gilt analog für alle folgenden Endpunkte.

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 Ereignisfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts EFS

Studie	Operationalisierung
RATIFY	<p>EFS ohne Zensierung nach SZT</p> <p>Das EFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Ausbleiben einer CR in den ersten 60 Tagen nach Therapiebeginn (= Therapieversagen), bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache (es wird der Zeitpunkt des zuerst eintretenden Ereignisses gewertet).</p> <p>Die Definition des 60-Tage-Fensters beruht auf der Annahme, dass die Induktionsphase maximal 60 Tage dauert und per Studiendesign eine CR erreicht sein muss, um mit der möglichen Konsolidierungsphase zu beginnen. Ist also innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht, wurde dies als initiales Versagen der Induktionstherapie gewertet werden.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Für eine Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen siehe Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.4.1. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen. Die Per-Protokoll-Analyse für den Endpunkt EFS ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [51].</p> <p>Auswertungspopulation</p> <p>Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt.</p> <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Angegeben wird der KM-Schätzer für die mediane ereignisfreie Zeit sowie die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutation: FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnete HR. Der zweiseitige p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p>Zensierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Status des Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vorlag.</p> <p>Alle Auswertungen zum Endpunkt EFS beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 26. März 2022.</p> <p>Definition von CR und Rezidiv:</p> <p>Eine CR galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens 1.000 Neutrophile und mindestens 100.000 Thrombozyten je μL zu finden waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Die Zahl der Erythrozyten musste sich so weit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war. Die Zellularität im Knochenmark musste angemessen sein, es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und der Blastenanteil musste unter 5% liegen. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar sein. CRi wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Ein Rezidiv lag vor, wenn nach einer CR zirkulierende Blasten festzustellen waren, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der myelosuppressiven Therapie zu erklären waren. Ebenso galt die Entwicklung extramedullärer Manifestationen als Rezidiv sowie ein erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf über 5% als Rezidiv, sofern dies keine anderen erkennbaren Ursachen hatte.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *EFS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RATIFY	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EFS ohne Zensierung nach SZT	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle Auswertungen des Endpunkts gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte festzustellen waren. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EFS* insgesamt als niedrig eingestuft.

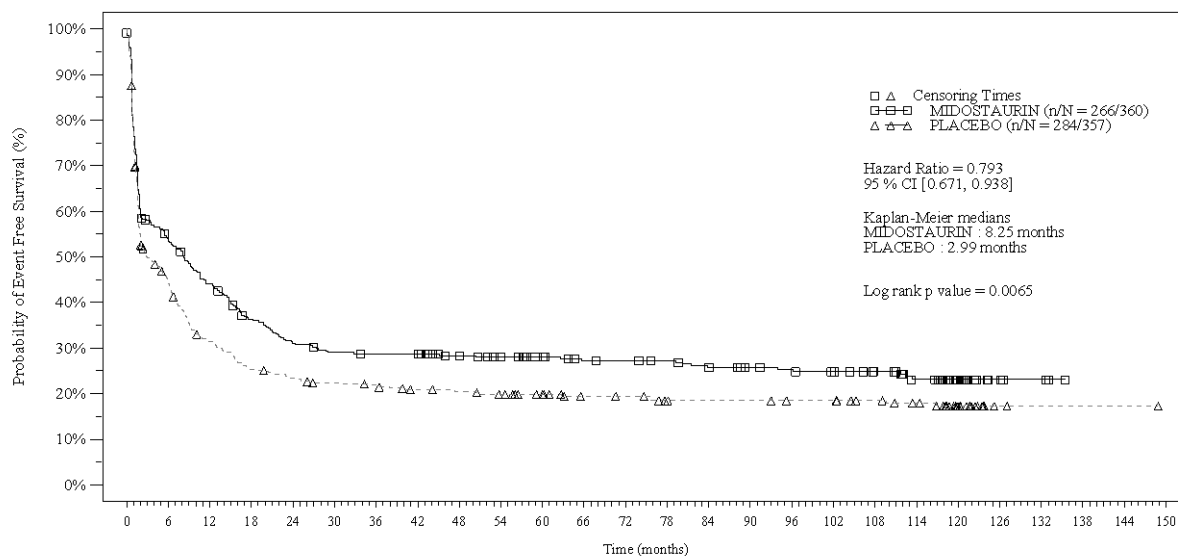
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt EFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)	Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
			HR [95%-KI] ^a	p- Wert ^b
Ereignisse – n/N (%)	266/360 (73,9)	284/357 (79,6)		
Therapieversagen ^c	146 (40,6)	166 (46,5)		
Rückfall	94 (26,1)	90 (25,2)		
Tod	26 (7,2)	28 (7,8)		
Zensierte Patienten - n (%)	94 (26,1)	73 (20,4)		
Median in Monaten [95%-KI] ^c	8,25 [5,45; 11,07]	2,99 [1,91; 5,91]		
Ereignisfrei nach 10 Jahren KM-Schätzer [95%-KI] ^d	0,23 [0,19; 0,28]	0,17 [0,13; 0,22]	0,793 [0,671; 0,938]	0,0065
Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022				
a: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) gemäß der Randomisierung.				
b: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnet.				
c: Der Median und das 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.				
d: Das 95%-KI des KM-Schätzers wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 2-2.1
Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start (Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event (Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

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

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/eff/fsc60dkmfas.sas - 18APR2023 14:41

Final version

Abbildung 5: KM-Kurve für Endpunkt EFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Für den Endpunkt *EFS ohne Zensierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,793 [0,671; 0,938]; p-Wert: 0,0065). Das mediane EFS [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 8,25 Monaten [5,45; 11,07] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,99 Monaten [1,91; 5,91]. Nach 10 Jahren sind 23% [95%-KI: 19%; 28%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe ohne Ereignis, im Vergleichsarm liegt der Anteil bei 17% [95%-KI: 13%; 22%].

Mit Ausnahme einer Analyse (Berücksichtigung aller Rezidive mit unklarem Zeitpunkt mit Zensierung nach SZT) sind die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Midostaurin und bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen. Die Per-Protokoll-Analyse für den Endpunkt *EFS* ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [51].

4.3.1.3.3 Krankheitsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts DFS

Studie	Operationalisierung
RATIFY CPKC412 A2301	<p>DFS ohne Zensierung nach SZT</p> <p>Das DFS war definiert als die Zeit vom Erreichen der CR bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der Ursache (es wird der Zeitpunkt des zuerst eintretenden Ereignisses gewertet). Die Analyse schließt nur Patienten ein, die innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn eine CR erreicht hatten. Die Definition des 60-Tage-Fensters beruht auf der Annahme, dass die Induktionsphase maximal 60 Tage dauert und per Studiendesign eine CR erreicht sein muss, um mit der möglichen Konsolidierungsphase zu beginnen. Ist also innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht, wurde dies als initiales Versagen der Induktionstherapie gewertet werden.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Für eine Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen siehe Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.4.1. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen.</p> <p>Auswertungspopulation</p> <p>Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt.</p> <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Angegeben wird der KM-Schätzer für den Anteil der nach fünf und zehn Jahren krankheitsfreien Patienten und für die mediane krankheitsfreie Zeit sowie die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutation: (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnete HR. Der zweiseitige p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p>Zensierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Status des Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vorlag.</p> <p>Alle Auswertungen zum Endpunkt DFS beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 26. März 2022.</p> <p>Definition von CR und Rezidiv:</p> <p>Eine CR galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens 1.000 Neutrophile und mindestens 100.000 Thrombozyten je μL zu finden waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Die Zahl der Erythrozyten musste sich so weit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war. Die Zellularität im Knochenmark musste angemessen sein, es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und der Blastenanteil musste unter 5% liegen. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar sein. CR mit inkompletter hämatologischer Erholung (CRp) wurden nicht berücksichtigt. Eine CRp war als CR mit unvollständiger Erholung der Thrombozyten (<100.000/μL) definiert, ohne dass Bluttransfusionen erforderlich waren.</p> <p>Ein Rezidiv lag vor, wenn nach einer CR zirkulierende Blasten festzustellen waren, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der myelosuppressiven Therapie zu erklären waren. Ebenso als Rezidiv galten die Entwicklung extramedullärer Manifestationen sowie ein erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf über 5%, sofern dies keine anderen erkennbaren Ursachen hatte.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RATIFY	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
DFS ohne Zensierung nach SZT	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Für alle Auswertungsvarianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte festzustellen waren. Eine relevante Verletzung des ITT-Prinzips liegt nicht vor, da die Patienten für den Arm ausgewertet wurden, für den sie randomisiert wurden. Zudem ist bei Vergleich der Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn kein Unterschied zwischen Patienten festzustellen, welche im Studienverlauf eine CR innerhalb von 60 Tagen erreicht haben und allen Studienpatienten, inklusive solchen mit einem Therapieversagen (siehe Anhang 4-G.3). Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *DFS* insgesamt als niedrig eingestuft.

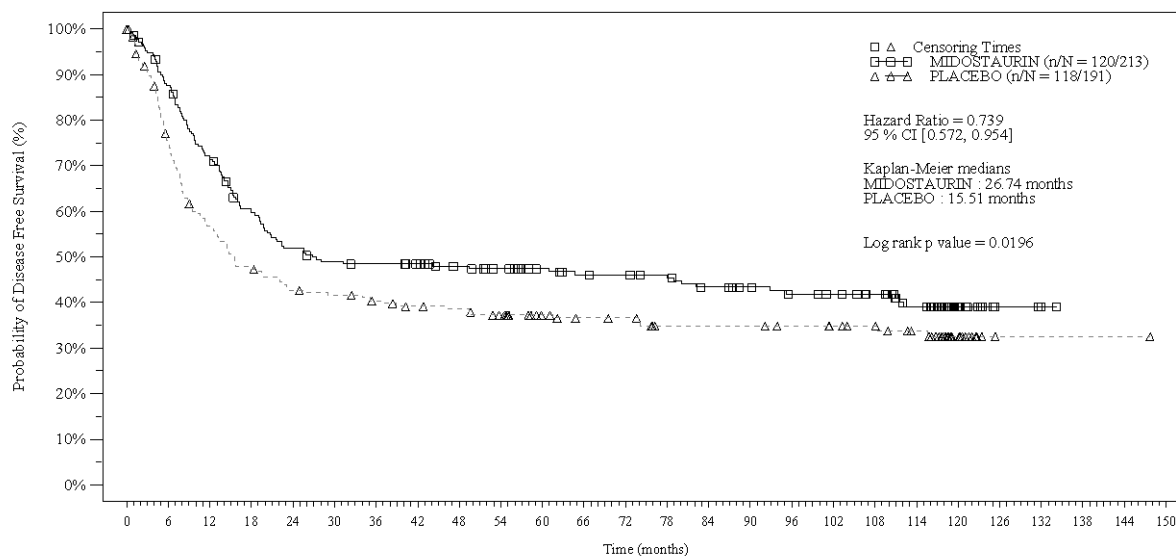
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt DFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichs- therapie (N = 357)	Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
			HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
Ereignisse – n/N' (%) ^c	120/213 (56,3)	118/191 (61,8)		
Rezidiv	94 (44,1)	90 (47,1)		
Tod	26 (12,2)	28 (14,7)		
Zensierte Patienten - n (%)	93 (43,7)	73 (38,2)		
Median in Monaten [95%-KI] ^c	26,74 [19,78; 92,81]	15,51 [11,33; 23,46]		
Krankheitsfrei nach 5 Jah- ren; KM-Schätzer [95%- KI] ^d	0,47 [0,40; 0,54]	0,37 [0,30; 0,44]		
Krankheitsfrei nach 10 Jah- ren; KM-Schätzer [95%- KI] ^d	0,39 [0,32; 0,46]	0,33 [0,25; 0,40]	0,739 [0,572; 0,954]	0,0196
Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022				
a: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) gemäß der Randomisierung.				
b: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnet.				
c: Der Median und das 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.				
d: Das 95%-KI des KM-Schätzers wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 2-3.1
Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of
study treatment start (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	213	184	149	122	106	99	97	94	88	83	76	72	71	68	63	59	55	53	49	39	13	3	2	0	0	0
PLACEBO	191	137	102	85	76	72	68	64	62	57	49	45	44	38	38	38	36	34	32	27	12	1	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/eff/fdurkm60dfas.sas - 18APR2023 14:29

Final version

Abbildung 6: KM-Kurve- für Endpunkt DFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Für den Endpunkt *DFS ohne Zensierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,739 [0,572; 0,954]; p-Wert: 0,0196). Das mediane DFS [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 26,74 Monaten [19,78; 92,81] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 15,51 Monaten [11,33; 23,46]. Nach 10 Jahren sind 39% [95%-KI: 32%; 46%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe am Leben und ohne Rezidiv, im Vergleichsarm liegt der Anteil bei 33% [95%-KI: 25%; 40%].

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse und zeigen bei den Analysen ohne Zensierung nach SZT einen signifikanten und bei den Analysen mit Zensierung nach SZT einen numerischen Vorteil zugunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen.

4.3.1.3.4 Komplettremission – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts CR

Studie	Operationalisierung
RATIFY CPKC412 A2301	<p>Hauptanalysen</p> <p>Der Endpunkt CR war definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn erreicht hatten. Die Definition des 60-Tage-Fensters beruht auf der Annahme, dass die Induktionsphase maximal 60 Tage dauert und per Studiendesign eine CR erreicht sein muss, um mit der möglichen Konsolidierungsphase zu beginnen. Ist also innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht, wurde dies als initiales Versagen der Induktionstherapie gewertet werden.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Für eine Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen siehe Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.4.1. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen.</p> <p>Auswertungspopulation</p> <p>Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt.</p> <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Dargestellt wird die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird als Differenz der Anteile mit Wald-95%-KI angegeben, wobei auf das FLT3-Stratum (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis $\geq 0,7$) adjustiert wurde. Es werden das RR und die OR jeweils mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert mittels Wald-Test dargestellt (ohne Adjustierung auf das FLT3-Stratum).</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der primäre Datenschnitt vom 1. April 2015 herangezogen.</p> <p>Definition von CR</p> <p>Eine CR galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens 1.000 Neutrophile und mindestens 100.000 Thrombozyten je μL zu finden waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Die Zahl der Erythrozyten musste sich so weit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war. Die Zellularität im Knochenmark musste angemessen sein, es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und der Blastenanteil musste unter 5% liegen. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar sein. CR mit inkompletter hämatologischer Erholung (CRp) wurden nicht berücksichtigt. Ein CRp war als CR mit unvollständiger Erholung der Thrombozyten (<100.000/μL) definiert, ohne dass Bluttransfusionen erforderlich waren.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt CR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RATIFY	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CR wurde in der Studie **RATIFY** daher als niedrig eingeschätzt. Das geringe Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CR wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung bestätigt [18].

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 4-34: Ergebnisse für Endpunkt CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichs- therapie (N = 357)	Midostaurin vs. Vergleichstherapie		
			Differenz der Anteile [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^c	OR [95%-KI] ^a p-Wert ^c
CR – n/N (%)	213/360 (59,2)	191/357 (53,5)	0,06 [-0,02; 0,13] 0,126	1,10 [0,97; 1,25] 0,147	1,24 [0,93; 1,67] 0,146
im ersten Induktionszyklus	187 (51,9)	154 (43,1)	0,09 [0,02; 0,16]		-
im zweiten Induktionszyklus	14 (3,9)	26 (7,3)	-0,03 [-0,07; -0,00]		-
in der Konsoli- dierungsphase	5 (1,4)	4 (1,1)	0,00 [-0,01; 0,02]		-

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichs- therapie (N = 357)	Midostaurin vs. Vergleichstherapie		
			Differenz der Anteile [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^c	OR [95%-KI] ^a p-Wert ^c
nach Behandlungs- ende	7 (1,9)	7 (2,0)	-0,00 [-0,02; 0,02]		-
Primärer Datenschnitt vom 1. April 2015 a: Wald-KI b: Zweiseitiger p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach FLT3-Stratum (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) gemäß der Randomisierung. c: Zweiseitiger p-Wert mittels Wald-Test (nicht adjustiert) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für den Endpunkt *CR* zeigt sich ein numerischer Vorteil von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (RR [95%-KI]: 1,10 [0,97; 1,25]; p-Wert: 0,147).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent zur Hauptanalyse. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen.

4.3.1.3.5 Remissionsdauer – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Remissionsdauer

Studie	Operationalisierung
RATIFY	<p>Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit vom Erreichen der CR bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum AML-bedingten Tod des Patienten (es wird der Zeitpunkt des zuerst eintretenden Ereignisses gewertet). Die Analyse schließt nur Patienten ein, die innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn eine CR erreicht hatten. Die Definition des 60-Tage-Fensters beruht auf der Annahme, dass die Induktionsphase maximal 60 Tage dauert und per Studiendesign eine CR erreicht sein muss, um mit der möglichen Konsolidierungsphase zu beginnen. Ist also innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht, wurde dies als initiales Versagen der Induktionstherapie gewertet werden.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Für eine Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen siehe Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.4.1. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen.</p> <p>Auswertungspopulation</p> <p>Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt.</p> <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Angegeben wird der KM-Schätzer für den Anteil der nach fünf und zehn Jahren noch in Remission befindlichen Patienten und für die mediane Remissionsdauer sowie die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutation: FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnete HR. Der zweiseitige p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p>Zensurierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Status des Patienten zum 26. März 2022 (finaler Datenschnitt) vorlag. Patienten, die aufgrund anderer Ursachen als AML verstarben, wurden zensiert.</p> <p>Alle Auswertungen zum Endpunkt CR beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 26. März 2022.</p> <p>Definition von CR und Rezidiv</p> <p>Eine CR galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens 1.000 Neutrophile und mindestens 100.000 Thrombozyten je μL zu finden waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Die Zahl der Erythrozyten musste sich so weit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war. Die Zellularität im Knochenmark musste angemessen sein, es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und der Blastenanteil musste unter 5% liegen. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar sein. CR mit inkompletter hämatologischer Erholung (CRp) wurden nicht berücksichtigt. Ein CRp war als CR mit unvollständiger Erholung der Thrombozyten (<100.000/μL) definiert, ohne dass Bluttransfusionen erforderlich waren.</p> <p>Ein Rezidiv lag vor, wenn nach einer CR zirkulierende Blasten festzustellen waren, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der myelosuppressiven Therapie zu erklären waren. Ebenso galt die Entwicklung extramedullärer Manifestationen als Rezidiv sowie ein erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf über 5%, sofern dies keine anderen erkennbaren Ursachen hatte.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Remissionsdauer in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RATIFY	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Remissionsdauer ohne Zensierung nach SZT	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Für alle Auswertungsvarianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte festzustellen waren. Eine relevante Verletzung des ITT-Prinzips liegt nicht vor, da die Patienten für den Arm ausgewertet wurden, für den sie randomisiert wurden. Zudem ist bei Vergleich der Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn kein Unterschied festzustellen zwischen Patienten, welche im Studienverlauf eine CR innerhalb von 60 Tagen erreicht haben, und allen Studienpatienten, inklusive solchen mit einem Therapieversagen (siehe Anhang 4-G.3). Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Remissionsdauer* insgesamt als niedrig eingestuft.

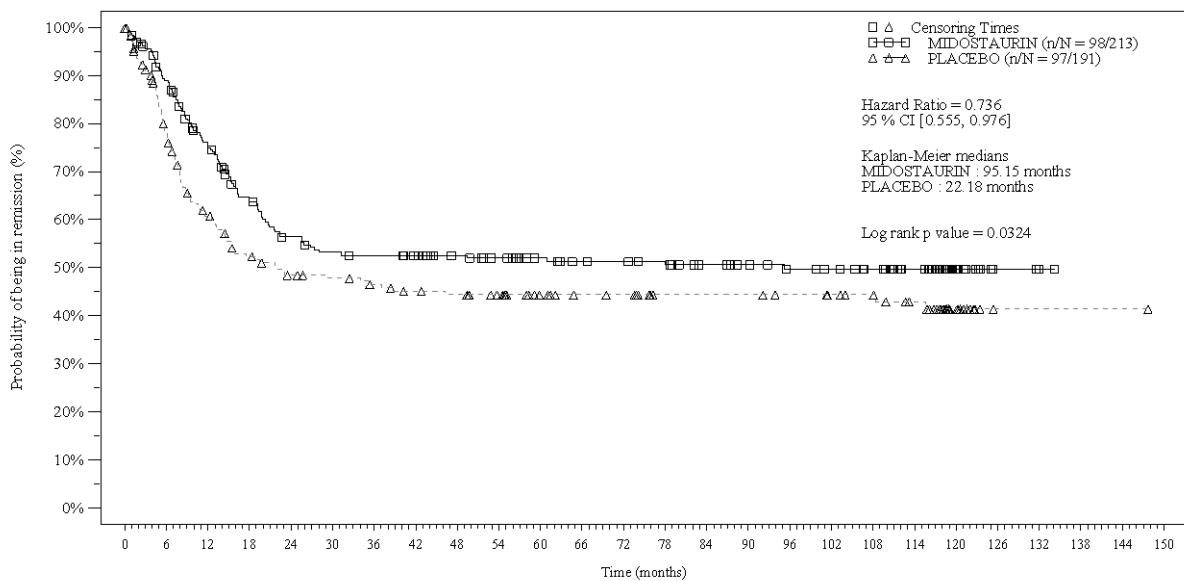
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer ohne Zensurierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichs- therapie (N = 357)	Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
			HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
Ereignisse – n/N ^c (%)	98/213 (46,0)	97/191 (50,8)		
Rezidiv	94 (44,1)	90 (47,1)		
AML-bedingter Tod	4 (1,9)	7 (3,7)		
Zensierte Patienten - n (%)	115 (54,0)	94 (49,2)		
Median in Monaten [95%-KI] ^c	95,15 [22,41; n. b.]	22,18 [14,13; 115,6]		
In Remission nach 5 Jahren; KM-Schätzer [95%-KI] ^d	0,52 [0,45; 0,59]	0,44 [0,37; 0,52]		
In Remission nach 10 Jahren; KM-Schätzer [95%-KI] ^d	0,50 [0,42; 0,57]	0,41 [0,33; 0,49]	0,736 [0,555; 0,976]	0,0324
Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022				
a: HR mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) gemäß der Randomisierung.				
b: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Stratifizierungsfaktor FLT3-Mutation (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) berechnet.				
c: Der Median und das 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.				
d: Das 95%-KI des KM-Schätzers wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 2-5.1
Remission Duration, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event (Full Analysis Set)



No. of patients still at risk	
Time (months)	
0	213
6	184
12	149
18	122
24	106
30	99
36	97
42	94
48	88
54	83
60	76
66	72
72	71
78	68
84	63
90	59
96	55
102	53
108	49
114	39
120	13
126	3
132	2
138	0
144	0
150	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/eff/fimkmcns.sas - 18APR2023 14:40

Final version

Abbildung 7: KM-Kurve für Endpunkt Remissionsdauer ohne Zensurierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Für den Endpunkt *Remissionsdauer ohne Zensurierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,736 [0,555; 0,976]; p-Wert: 0,0324). Das mediane RFS [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 95,15 Monaten [22,41; n. b.] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 22,18 Monaten [14,13; 115,6]. Nach 10 Jahren sind 50% [95%-KI: 42%; 57%] der Patienten der Midostaurin -Gruppe in Remission und nicht an der AML verstorben gegenüber 41% [95%-KI: 33%; 49%] der Patienten der Vergleichsgruppe.

Die Auswertung mit Zensurierung nach SZT ist konsistent zur Hauptanalyse und zeigt einen numerischen Vorteil von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (siehe Anhang 4-G.4).

4.3.1.3.6 Stammzelltransplantationen – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts SZT

Studie	Operationalisierung
RATIFY	<p>Häufigkeit von SZT (insgesamt) Es wird der Anteil an Patienten berichtet, die eine SZT erhalten hatten.</p> <p>Zeit bis zur SZT (insgesamt) Es wird die Zeit von der Randomisierung bis zur SZT (insgesamt) berichtet.</p> <p>Sensitivitätsanalysen Für eine Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen siehe Tabelle 4-6 in Abschnitt 4.2.5.4.1. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen.</p> <p>Auswertungspopulation Die Analyse wurde basierend auf dem FAS durchgeführt.</p> <p>Statistische Auswertungen Dargestellt wird die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Es wird das OR anhand logistischer Regression adjustiert nach FLT3-Stratum (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD mit den zugehörigen 95%-KI und dem p-Wert (Wald Test für Kontrast Behandlung) berichtet. Des Weiteren werden das RR und die absolute RD jeweils mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test dargestellt, wobei auf die FLT3-Strata (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) adjustiert wurde. Für den Endpunkt Zeit bis zur SZT werden der Mittelwert mit Standardabweichung sowie der Median mit Minimum und Maximum in Tagen angegeben. Alle Auswertungen zum Endpunkt SZT beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 26. März 2022.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SZT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RATIFY	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SZT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde für die Auswertung der Gesamthäufigkeit der SZT und der Zeit bis zur SZT insgesamt adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Das Verzerrungspotenzial für die Auswertung der SZT insgesamt wurde in der Studie **RATIFY** daher als niedrig eingeschätzt. Das geringe Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *SZT* wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung bestätigt [18].

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 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Häufigkeit von SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichs- therapie (N = 357)	Midostaurin vs. Vergleichstherapie		
			OR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^c	RD [95%-KI] ^a p-Wert ^c
Häufigkeit von SZT insgesamt					
SZT insgesamt, n/N (%)	219/360 (60,8)	198/357 (55,5)	1,25 [0,93; 1,68] 0,145	1,10 [0,97; 1,24] 0,145	0,05 [-0,02; 0,13] 0,145
Allogene SZT, verwandt	96 (26,7)	67 (18,8)			
Allogene SZT, nicht verwandt	93 (25,8)	109 (30,5)			
Autologe SZT	2 (0,6)	1 (0,3)			

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichs- therapie (N = 357)	Midostaurin vs. Vergleichstherapie		
			OR [95%-KI] ^a p-Wert ^b	RR [95%-KI] ^a p-Wert ^c	RD [95%-KI] ^a p-Wert ^c
Nabelschnurblut	12 (3,3)	9 (2,5)			
Andere	16 (4,4)	12 (3,4)			
Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022					
a: Wald-KI					
b: p-Wert aus der logistischen Regression					
c Zweiseitiger p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach FLT3-Stratum (FLT3-TKD vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis <0,7 vs. FLT3-ITD-Allelverhältnis ≥0,7) gemäß der Randomisierung.					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Der Anteil der Patienten, die eine SZT erhalten hatten, unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,97; 1,24]; p-Wert: 0,145). Die Transplantationsrate beträgt 60,8% im Midostaurin-Arm und 55,5% im Vergleichsarm.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **RATIFY**

Studie RATIFY	Midostaurin (N = 360)	Vergleichstherapie (N = 357)
Zeit bis zur SZT in Tagen (Berücksichtigung von CR innerhalb von 60 Tagen)		
n	219	198
Mittelwert (SD)	275,9 (343,98)	221,0 (219,42)
Median (Min; Max)	158,0 (52; 3.055)	140,0 (23; 1.522)
Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Zeit bis zur SZT ist in den Behandlungsgruppen weitestgehend ähnlich.

In der Auswertung der SZT nach Rezidiv ist die Zeit bis zur Transplantation im Midostaurin-Arm numerisch länger als im Vergleichsarm. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen.

4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts UE

Studie	Operationalisierung
RATIFY	<p>Zur Untersuchung der Sicherheit bzw. Verträglichkeit wurden alle UE, UE getrennt nach Schweregrad und SUE erfasst.</p> <p>In Nordamerika wurden UE unabhängig vom CTCAE-Schweregrad bei 13 vordefinierten UE erfasst:</p> <p>Neutrophile/Granulozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, febrile Neutropenie, Ataxie (Koordinationsstörungen), Ausschlag / Hautabschuppung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Keratitis, Ermüdung (Fatigue), linksventrikuläre systolische Dysfunktion und Mukositis/Stomatitis.</p> <p>Alle anderen UE wurden bei CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert.</p> <p>In Zentren außerhalb Nordamerikas wurden alle UE stets unabhängig vom CTCAE-Schweregrad dokumentiert.</p> <p>UE konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht.</p> <p>UE wurden vom Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Dosis erfasst. Für den Fall, dass ein UE innerhalb eines Zyklus intermittierend oder wiederholt auftrat, musste lediglich der schwerste CTCAE-Grad angegeben werden, der für dieses Ereignis in diesem Zyklus beobachtet wurde. Trat ein und dasselbe UE mehrmals auf, ging es nur einmal in die Analyse ein.</p> <p>Die Ergebnisse zu UE werden gesamthaft betrachtet, d. h. nicht getrennt nach Behandlungsphase (Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie). UE wurden gemäß MedDRA Version 25.0 kodiert und gemäß CTCAE Version 3.0 in Schweregrade aufgeteilt.</p> <p>Auswertungspopulation</p> <p>Die Analyse wurde basierend auf dem Safety Set durchgeführt.</p> <p>AESI</p> <p>Die Operationalisierung der einzelnen AESI erfolgte auf Basis einer „Case retrieval strategy“ unter Verwendung von MedDRA in der Version 25.1. Die Operationalisierung der einzelnen AESI ist im separaten Anhang 4-G.2 dokumentiert. Folgende AESI waren prädefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierentoxizität (akutes Nierenversagen), • hämatologische Toxizität (Anämie, Thrombozytopenie), • kardiale Toxizität (Arrhythmie, Herzversagen, Kardiomyopathie), • Verlängerung des QT-Intervalls, • Blutungen, • gastrointestinale Toxizität (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Darmblutungen), • Lebertoxizität, • Hyperthyroidismus, • Infektionen, • Lungentoxizität (Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenödem), • Reproduktionstoxizität,

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Hauttoxizität <p>Im Dossier werden UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE dargestellt. Zusätzlich wurden UE nach SOC/PT und Schweregrad ausgewertet, die folgende Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. • UE, die zum Therapieabbruch führen <p>Folgende Auswertungen zu AESI werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen AESI (jeglicher Schweregrad) • Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen AESI (CTCAE-Grad 1-2) • Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) • Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen AESI (schwerwiegend) <p>Aufgrund der schwierigen spezifischen Abgrenzung zwischen unerwünschten und krankheits- bzw. progressionsbezogenen Ereignissen bei der Indikation AML, wird auf eine Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit ohne die möglichen, aber nicht eindeutig zuordenbaren krankheits- bzw. progressionsbezogenen unerwünschten Ereignisse verzichtet.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation). Aufgrund der eingeschränkten Erfassung in Nordamerika wurde in den Auswertungen nach Regionen (Nordamerika und alle anderen Regionen) unterschieden. Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 wurden für alle Zentren ausgewertet, Ereignisse aller Grade wurden für alle Zentren außer Nordamerika ausgewertet.</p> <p>Für den Endpunkt UE wurden Ereigniszeitanalysen bezogen auf den gesamten Berichtszeitraum für UE berechnet (d. h. nicht getrennt nach Behandlungsphase). Patienten ohne das jeweilige Unerwünschte Ereignis wurden zum Zeitpunkt 30 Tage nach der letzten Behandlung oder zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Angegeben werden Median und HR, inkl. zugehörigem 95%-KI.</p> <p>Für UE nach SOC und PT werden Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied im Hauptteil dieses Dossiers dargestellt. AESI werden unabhängig von der statistischen Signifikanz im Hauptteil berichtet.</p> <p>KM-Kurven werden dargestellt für alle UE-Gesamtraten. Für AESI werden KM-Kurven mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Alle übrigen Auswertungen inklusive der KM-Kurven sind dem Anhang 4-G.6 und dem Anhang 4-G.7 zu entnehmen.</p> <p>Der primäre Datenschnitt vom 1. April 2015 bildet die Grundlage der Auswertungen, da die Nachbeobachtung zu diesem Zeitpunkt bereits vollständig war. Die Datenbasis, auf deren Grundlage die erste Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach Markteinführung erfolgte, ist somit die gleiche wie für die vorliegende Nutzenbewertung. Der Datentransfer und die Datenbereinigung der RATIFY-Studie dauerten nach Vorliegen des primären Studienberichts vom 5. Juli 2016 noch an. Daher war ein Amendment (8. Dezember 2016) zum Studienbericht erforderlich (Protokollverletzungen, UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten). Der Datenschnitt des primären Studienberichts und des Amendments ist identisch (1. April 2015). Bedingt durch die Datenbereinigung können sich die Inzidenzen jedoch geringfügig zwischen dem primären Studienbericht und den hier nach Amendment vorliegenden Auswertungen unterscheiden.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Ereigniszeitanalysen durchgeführt, die der G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin als wünschenswert erachtet hat.</p>

Studie	Operationalisierung
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

RATIFY	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet. Die Analyse der UE („as-treated“) wird als angemessen erachtet und eine ITT-Analyse würde dem Ziel einer Sicherheitsanalyse widersprechen. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren haben keine Auswirkungen auf die Gesamtbewertung. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Analysen daher als niedrig eingestuft. Das geringe Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung bestätigt [18].

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.

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

4.3.1.3.7.1 Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt UE (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation) – Studie **RATIFY**

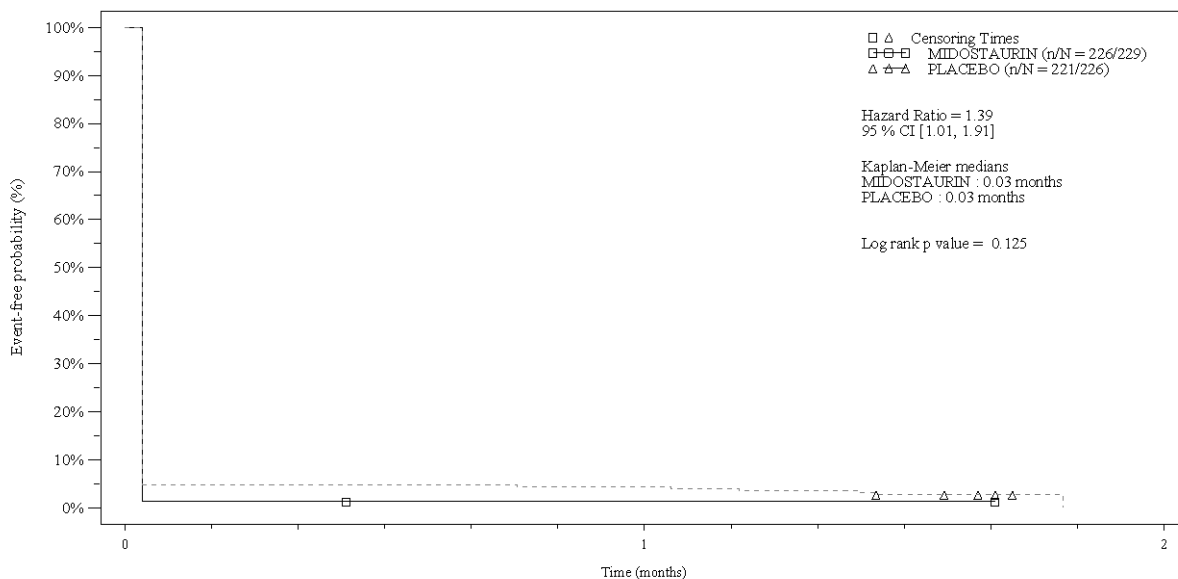
RATIFY UE bis 30 Tage nach Behand- lungsende	Studien- zentren (Region)	Midostaurin				Vergleichstherapie				Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p- Wert ^d
UE jeglichen Schweregrads	Alle außer Nordamerika	229	226 (98,7)	1 (0,4) 2 (0,9)	0,03 [n. b.; n. b.]	226	221 (97,8)	0 5 (2,2)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,39 [1,01; 1,91]	0,125
UE jeglichen Schweregrads	Nordamerika ^e	116	115 (99,1)	0 1 (0,9)	0,03 [n. b.; n. b.]	109	108 (99,1)	0 1 (0,9)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,82 [0,58; 1,16]	0,232
Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3)	Alle	345	340 (98,6)	1 (0,3) 4 (1,2)	0,03 [n. b.; n. b.]	335	329 (98,2)	0 6 (1,8)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,06 [0,85; 1,31]	0,851
SUE	Alle außer Nordamerika	229	106 (46,3)	1 (0,4) 122 (53,3)	7,26 [2,69; n. b.]	226	109 (48,2)	2 (0,9) 115 (50,9)	5,26 [2,46; 16,13]	0,91 [0,70; 1,20]	0,506
SUE	Nordamerika ^e	116	65 (56,0)	1 (0,9) 50 (43,1)	2,96 [2,14; 4,99]	109	56 (51,4)	2 (1,8) 51 (46,8)	4,57 [2,96; 5,03]	1,14 [0,80; 1,63]	0,455
Therapieab- bruch wegen UE	Alle außer Nordamerika	229	21 (9,2)	8 (3,5) 200 (87,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	226	13 (5,8)	11 (4,9) 202 (89,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,42 [0,71; 2,83]	0,324
Therapieab- bruch wegen UE	Nordamerika ^e	116	10 (8,6)	5 (4,3) 101 (87,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	7 (6,4)	9 (8,3) 93 (85,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,22 [0,46; 3,21]	0,694

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

RATIFY	Studienzentren (Region)	Midostaurin				Vergleichstherapie				Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende											
<p>Primärer Datenschnitt vom 1. April 2015</p> <p>a: Zensierungsgründe: Patient ohne UE verstorben (1. Wert) oder kein UE innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (2. Wert), wobei das jeweils zuerst eingetretene Ereignis berücksichtigt wurde.</p> <p>b: Das mediane Überleben mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.</p> <p>c: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell.</p> <p>d: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet.</p> <p>e: Die Berichterstattung unterschied sich zwischen den Zentren in Nordamerika und den übrigen Studienzentren. Die nordamerikanischen Zentren berichteten ausschließlich schwere UE (Grad 3 und 4). Davon ausgenommen waren 13 vordefinierte UE, die unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet wurden. Alle übrigen Studienzentren berichteten alle UE.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>											

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 4-1.1a
Any AE: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)



No. of patients still at risk	Time (months)		
	0	1	2
MIDOСТАURIN	229	2	0
PLACEBO	226	10	0

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

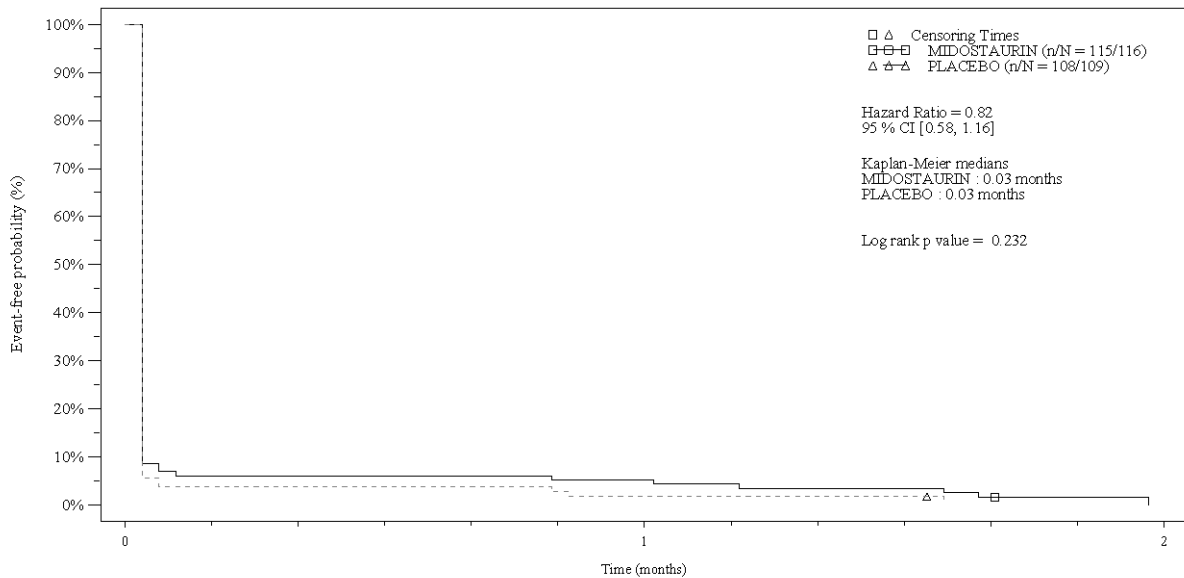
/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/f4_11a.sas - 18APR2023 15:47

Final version

Abbildung 8: KM-Kurve für Endpunkt UE jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 4-1.1b
Any AE: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)



No. of patients still at risk	Time (months)	0	1	2
MIDOSTAURIN	116	6	0	0
PLACEBO	109	2	0	0

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

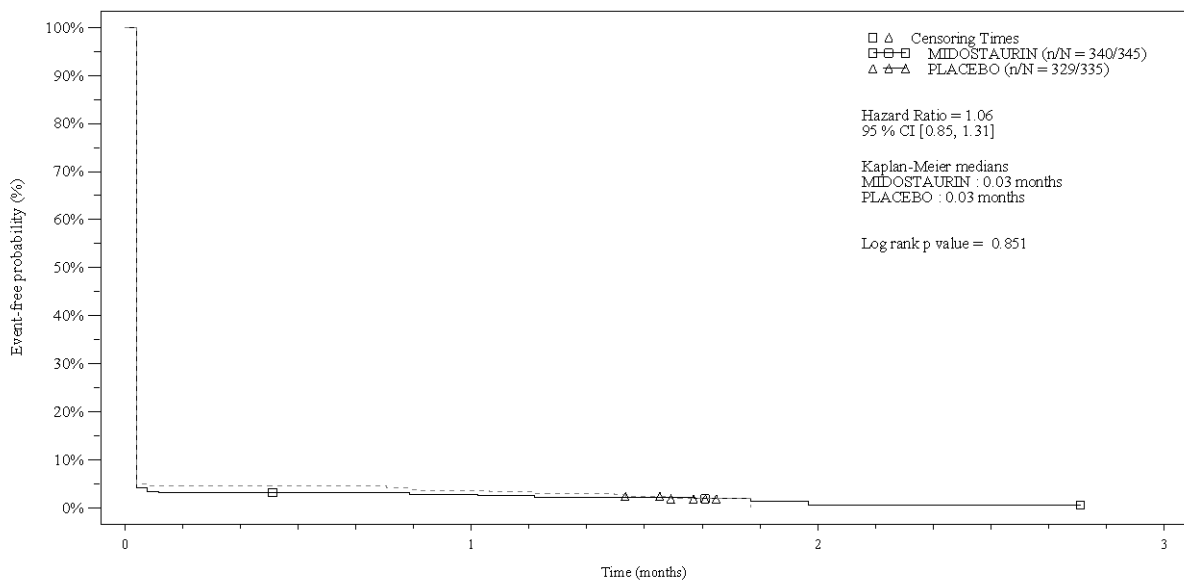
/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/f4_11b.sas - 18APR2023 15:48

Final version

Abbildung 9: KM-Kurve für Endpunkt UE jeglichen Schweregrads (Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 4-2.1
Grade ≥ 3 AE: Kaplan Meier plot
(Safety Set)



No. of patients still at risk	Time (months)	1	2	3
MIDOСТАURIN	345	9	1	0
PLACEBO	335	12	0	0

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

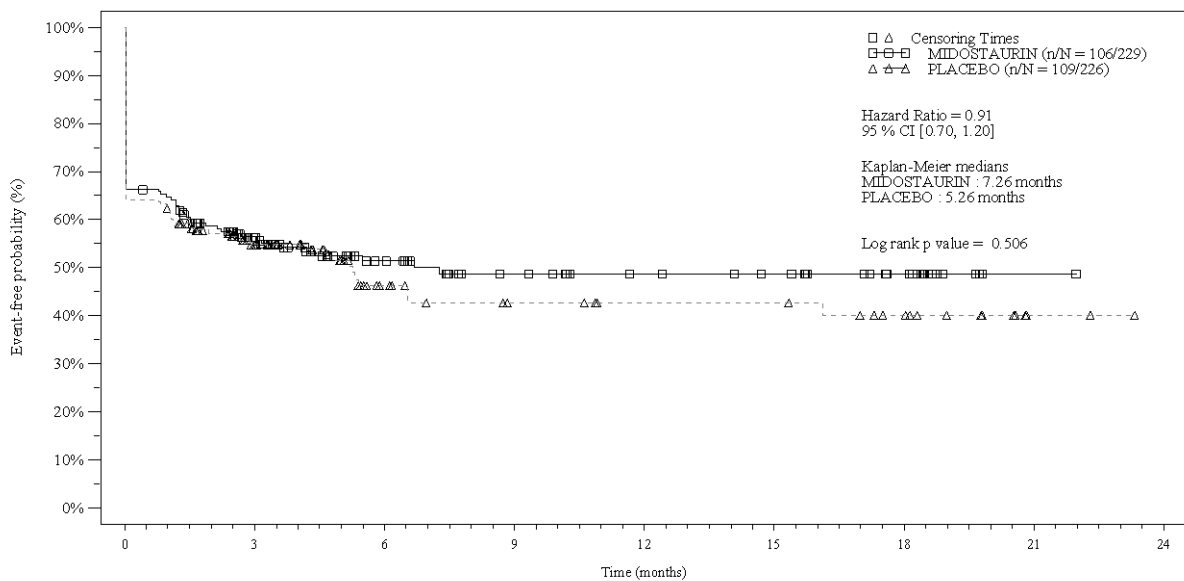
/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa/f4_21.sas - 18APR2023 15:51

Final version

Abbildung 10: KM-Kurve für Endpunkt Schwere UE (CTCAE \geq Grad 3) (alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 4-3.1a
SAE: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)



No. of patients still at risk	Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24
MIDOСТАURIN	229	229	94	45	31	25	22	14	1	0
PLACEBO	226	226	65	29	20	17	17	12	2	0

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

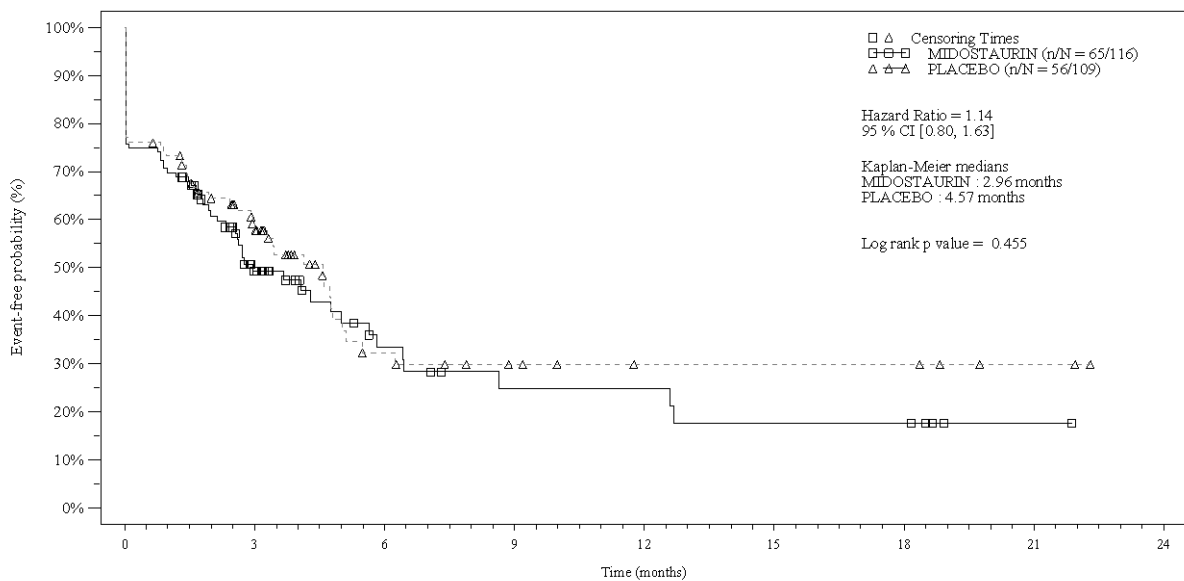
/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/04_31a.sas - 18APR2023 15:53

Final version

Abbildung 11: KM-Kurve für Endpunkt SUE (alle außer Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 4-3.1b
SAE: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)



No. of patients still at risk	Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24
MIDOСТАURIN	116	34	13	7	7	5	5	5	1	0
PLACEBO	109	41	13	8	5	5	5	2	0	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/sa/f4_31b.sas - 18APR2023 16:18

Final version

Abbildung 12: KM-Kurve für Endpunkt SUE (Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

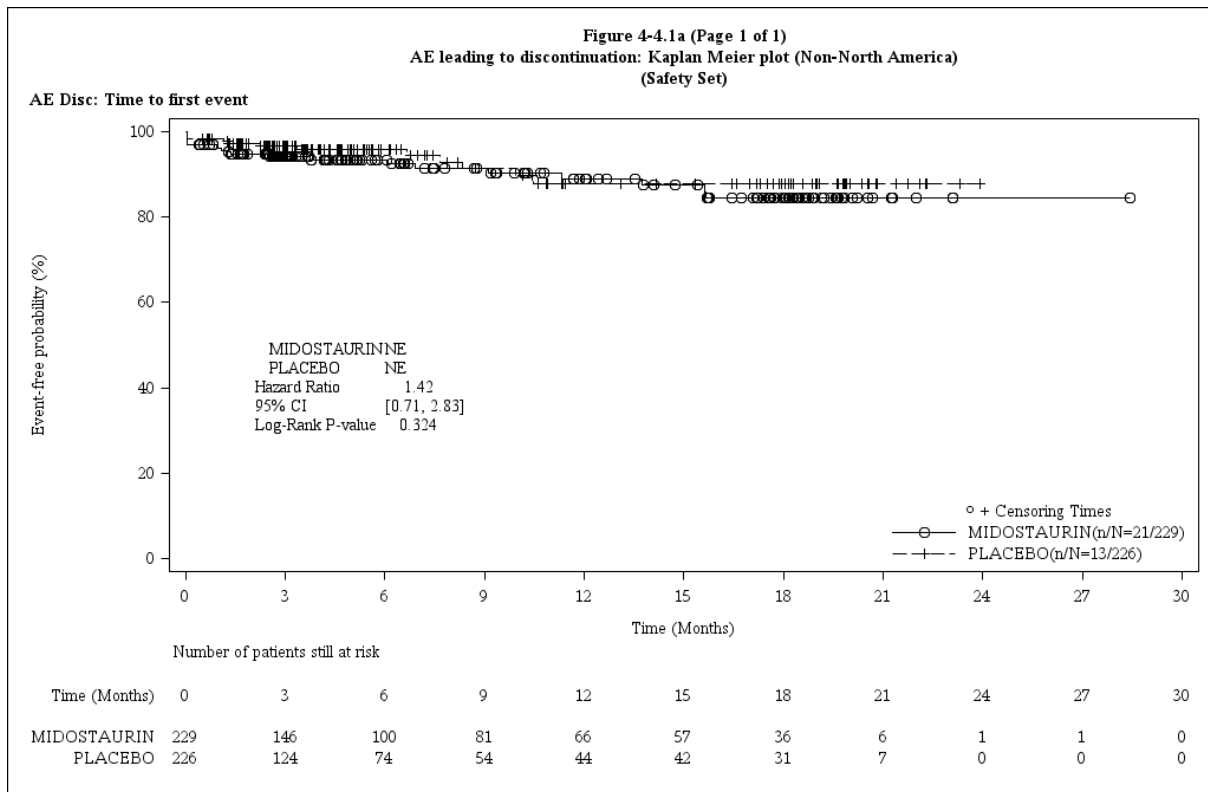


Abbildung 13: KM-Kurve für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (alle außer Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

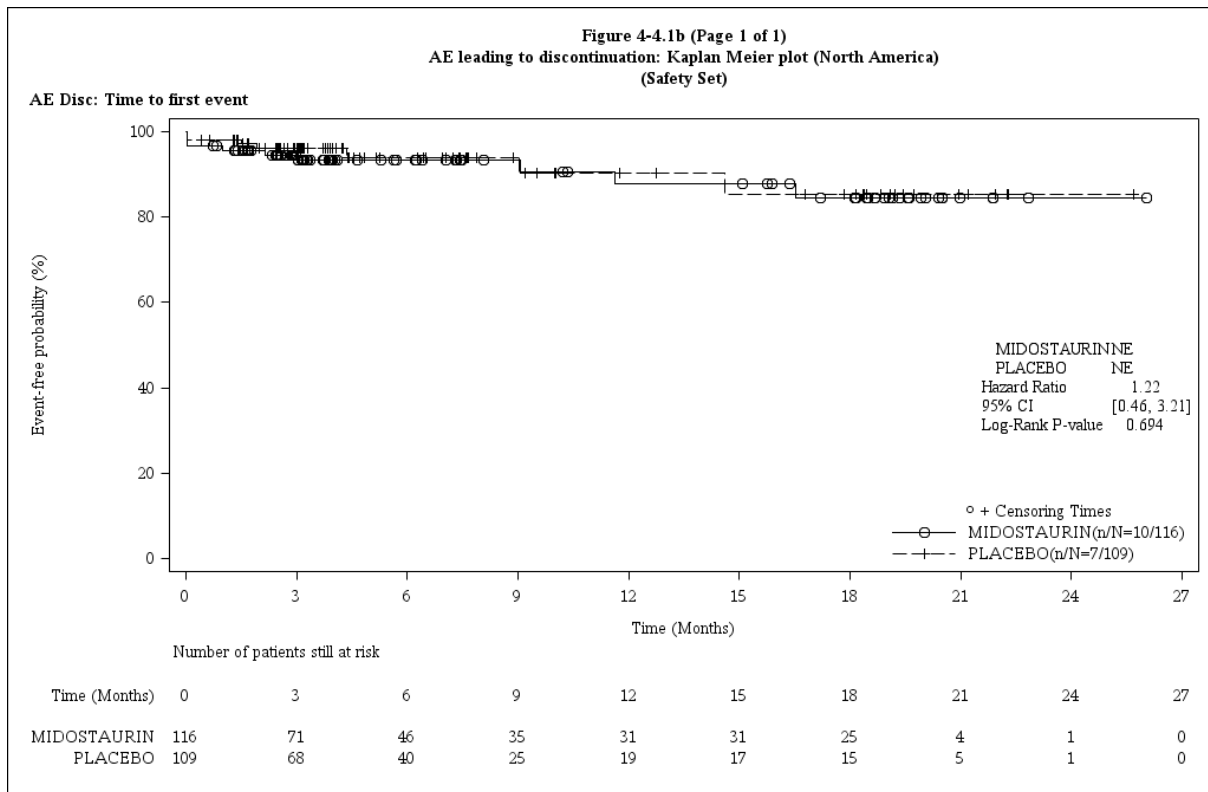


Abbildung 14: KM-Kurve für Endpunkt Therapieabbruch wegen UE (Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

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

4.3.1.3.7.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem InteresseTabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt AESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation, alle Studienzentren) – Studie **RATIFY**

RATIFY UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Midostaurin				Vergleichstherapie				Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Nierentoxizität										
Jeglicher Schweregrad	345	18 (5,2)	10 (2,9) 317 (91,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	10 (3,0)	19 (5,7) 306 (91,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,71 [0,79; 3,70]	0,172
CTCAE-Grad 1-2	345	3 (0,9)	15 (4,3) 327 (94,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	1 (0,3)	21 (6,3) 313 (93,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,88 [0,30; 27,68]	0,338
CTCAE-Grad ≥3	345	16 (4,6)	10 (2,9) 319 (92,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	9 (2,7)	19 (5,7) 307 (91,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,68 [0,74; 3,80]	0,211
Schwerwiegend	345	9 (2,6)	11 (3,2) 325 (94,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	4 (1,2)	19 (5,7) 312 (93,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,16 [0,66; 7,01]	0,191
Hämatologische Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	345	340 (98,6)	1 (0,3) 4 (1,2)	0,03 [n. b.; n. b.]	335	329 (98,2)	0 6 (1,8)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,06 [0,85; 1,32]	0,778
CTCAE-Grad 1-2	345	188 (54,5)	14 (4,1) 143 (41,4)	4,30 [3,12; 5,49]	335	177 (52,8)	14 (4,2) 144 (43,0)	3,91 [3,42, 4,86]	1,00 [0,82; 1,23]	0,927
CTCAE-Grad ≥3	345	340 (98,6)	1 (0,3) 4 (1,2)	0,03 [n. b.; n. b.]	335	329 (98,2)	0 6 (1,8)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,06 [0,85; 1,31]	0,851
Schwerwiegend	345	81 (23,5)	10 (2,9) 254 (73,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	80 (23,9)	13 (3,9) 242 (72,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,94 [0,69; 1,28]	0,672
Kardiale Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	345	93 (27,0)	14 (4,1) 238 (69,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	86 (25,7)	20 (6,0) 229 (68,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,00 [0,74; 1,34]	0,973

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

RATIFY UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Midostaurin				Vergleichstherapie				Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
CTCAE-Grad 1-2	345	78 (22,6)	14 (4,1) 253 (73,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	69 (20,6)	20 (6,0) 246 (73,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,04 [0,75; 1,44]	0,777
CTCAE-Grad ≥3	345	29 (8,4)	14 (4,1) 302 (87,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	24 (7,2)	21 (6,3) 290 (86,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,12 [0,65; 1,92]	0,680
Schwerwiegend	345	16 (4,6)	14 (4,1) 315 (91,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	17 (5,1)	21 (6,3) 297 (88,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,88 [0,44; 1,73]	0,711
QT-Intervall Verlängerung										
Jeglicher Schweregrad	345	71 (20,6)	14 (4,1) 260 (75,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	65 (19,4)	20 (6,0) 250 (74,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,01 [0,72; 1,42]	0,929
CTCAE-Grad 1-2	345	46 (13,3)	15 (4,3) 284 (82,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	40 (11,9)	21 (6,3) 274 (81,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,05 [0,68; 1,60]	0,812
CTCAE-Grad ≥3	345	35 (10,1)	15 (4,3) 295 (85,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	30 (9,0)	21 (6,3) 284 (84,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,09 [0,67; 1,77]	0,736
Schwerwiegend	345	10 (2,9)	14 (4,1) 321 (93,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	14 (4,2)	20 (6,0) 301 (89,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,66 [0,30; 1,50]	0,323
Blutungen										
Jeglicher Schweregrad	345	170 (49,3)	7 (2,0) 168 (48,7)	3,94 [2,63; n. b.]	335	155 (46,3)	11 (3,3) 169 [50,4]	4,90 [3,94; n. b.]	1,08 [0,86; 1,34]	0,563
CTCAE-Grad 1-2	345	146 (42,3)	11 (3,2) 188 (54,5)	n. b. [3,98; n. b.]	335	138 (41,2)	14 (4,2) 183 (54,6)	13,80 [4,90; n. b.]	1,03 [0,81; 1,30]	0,853
CTCAE-Grad ≥3	345	42 (12,2)	9 (2,6) 294 (85,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	31 (9,3)	18 (5,4) 286 (85,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,29 [0,81; 2,06]	0,281
Schwerwiegend	345	17 (4,9)	11 (3,2) 317 (91,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	18 (5,4)	17 (5,1) 300 (89,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,87 [0,45; 1,69]	0,668

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

RATIFY UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Midostaurin				Vergleichstherapie				Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Gastrointestinale Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	345	325 (94,2)	4 (1,2) 16 (4,6)	0,03 [n. b.; n. b.]	335	300 (89,6)	1 (0,3) 34 (10,1)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,15 [0,97; 1,38]	0,024
CTCAE-Grad 1-2	345	320 (92,8)	6 (1,7) 19 (5,5)	0,03 [n. b.; n. b.]	335	293 (87,5)	3 (0,9) 39 (11,6)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,21 [1,01; 1,44]	0,009
CTCAE-Grad ≥ 3	345	82 (23,8)	8 (2,3) 255 (73,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	81 (24,2)	15 (4,5) 239 (71,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,95 [0,70; 1,29]	0,714
Schwerwiegend	345	15 (4,3)	14 (4,1) 316 (91,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	19 (5,7)	19 (5,7) 297 (88,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,74 [0,37; 1,45]	0,369
Hepatotoxizität										
Jeglicher Schweregrad	345	158 (45,8)	7 (2,0) 180 (52,2)	5,16 [4,01; n. b.]	335	144 (43,0)	12 (3,6) 179 (53,4)	11,20 [5,88; n. b.]	1,07 [0,85; 1,34]	0,532
CTCAE-Grad 1-2	345	122 (35,4)	13 (3,8) 210 (60,9)	n. b. [8,90; n. b.]	335	126 (37,6)	14 (4,2) 195 (58,2)	n. b. [10,48; n. b.]	0,92 [0,72; 1,18]	0,500
CTCAE-Grad ≥ 3	345	80 (23,2)	8 (2,3) 257 (74,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	63 (18,8)	17 (5,1) 255 (76,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,19 [0,85; 1,65]	0,286
Schwerwiegend	345	20 (5,8)	12 (3,5) 313 (90,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	12 (3,6)	20 (6,0) 303 (90,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,52 [0,74; 3,12]	0,242
Hyperthyroidismus										
Jeglicher Schweregrad	345	3 (0,9)	15 (4,3) 327 (94,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	4 (1,2)	21 (6,3) 310 (92,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,65 [0,15; 2,93]	0,576
CTCAE-Grad 1-2	345	2 (0,6)	15 (4,3) 328 (95,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	2 (0,6)	21 (6,3) 312 (93,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,80 [0,11; 5,73]	0,826
CTCAE-Grad ≥ 3	345	1 (0,3)	15 (4,3) 329 (95,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	2 (0,6)	21 (6,3) 312 (93,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,49 [0,04; 5,35]	0,546

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

RATIFY UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Midostaurin				Vergleichstherapie				Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwerwiegend	345	-	-	-	335	-	-	-	-	-
Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	345	240 [69,6]	3 (0,9) 102 (29,6)	1,41 [0,95; 1,77]	335	228 (68,1)	4 (1,2) 103 (30,7)	1,08 [0,82; 1,54]	0,95 [0,79; 1,14]	0,550
CTCAE-Grad 1-2	345	141 (40,9)	14 (4,1) 190 (55,1)	8,21 [5,68, 17,87]	335	135 (40,3)	16 (4,8) 184 (54,9)	7,10 [4,67; n. b.]	0,91 [0,71; 1,15]	0,426
CTCAE-Grad ≥3	345	184 (53,3)	5 (1,4) 156 (45,2)	3,32 [2,56; 4,21]	335	174 (51,9)	11 (3,3) 150 (44,8)	3,29 [2,79; 4,17]	0,99 [0,80; 1,21]	0,886
Schwerwiegend	345	106 (30,7)	5 (1,4) 234 (67,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	92 (27,5)	9 (2,7) 234 (69,9)	n. b. [12,35; n. b.]	1,08 [0,82; 1,43]	0,581
Pulmonale Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	345	44 (12,8)	9 (2,6) 292 (84,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	40 (11,9)	17 (5,1) 278 (83,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,03 [0,67; 1,58]	0,900
CTCAE-Grad 1-2	345	17 (4,9)	14 (4,1) 314 (91,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	18 (5,4)	20 (6,0) 297 (88,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,86 [0,44; 1,68]	0,664
CTCAE-Grad ≥3	345	26 (7,5)	11 (3,2) 308 (89,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	23 (6,9)	18 (5,4) 294 (87,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,07 [0,61; 1,88]	0,816
Schwerwiegend	345	21 (6,1)	11 (3,2) 313 (90,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	15 (4,5)	19 (5,7) 301 (89,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,32 [0,68; 2,57]	0,408
Reproduktionstoxizität										
Jeglicher Schweregrad	345	1 (0,3)	15 (4,3) 329 (95,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	3 (0,9)	21 (6,3) 311 (92,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,30 [0,03; 2,86]	0,265
CTCAE-Grad 1-2	345	0	15 (4,3) 330 (95,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	3 (0,9)	21 (6,3) 311 (92,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	<0,01 [0,00; n. b.]	0,078

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

RATIFY UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Midostaurin				Vergleichstherapie				Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%) ^a	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] ^c	p-Wert ^d
CTCAE-Grad ≥3	345	1 (0,3)	15 (4,3) 329 (95,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	0	21 (6,3) 314 (93,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	>999,99 [0,00; n. b.]	0,400
Schwerwiegend	345	0	15 (4,3) 330 (95,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	1 (0,3)	21 (6,3) 313 (93,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	<0,01 [0,00; n. b.]	0,309
Hauttoxizität										
Jeglicher Schweregrad	345	245 (71,0)	11 (3,2) 89 (25,8)	0,03 [n. b.; n. b.]	335	241 (71,9)	7 (2,1) 87 (26,0)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,96 [0,80; 1,15]	0,568
CTCAE-Grad 1-2	345	222 (64,3)	11 (3,2) 112 (32,5)	1,08 [0,03; 1,51]	335	230 (68,7)	7 (2,1) 98 (29,3)	0,03 [0,03; 0,99]	0,85 [0,71; 1,03]	0,097
CTCAE-Grad ≥3	345	60 (17,4)	14 (4,1) 271 (78,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	36 (10,7)	20 (6,0) 279 (83,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,67 [1,10; 2,52]	0,015
Schwerwiegend	345	18 (5,2)	15 (4,3) 312 (90,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	10 (3,0)	21 (6,3) 304 (90,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,71 [0,79; 3,70]	0,172
Primärer Datenschnitt vom 1. April 2015 a: Zensierungsgründe: Patient ohne UE verstorben (1. Wert) oder kein UE innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (2. Wert), wobei das jeweils zuerst eingetretene Ereignis berücksichtigt wurde. b: Das mediane Überleben mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt. c: HR mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell. d: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.										

Die KM-Kurven für AESI mit statistisch signifikantem Unterschied werden nachfolgend dargestellt. Die KM-Kurven zu allen AESI sind im separaten Anhang 4-G.6 dargestellt.

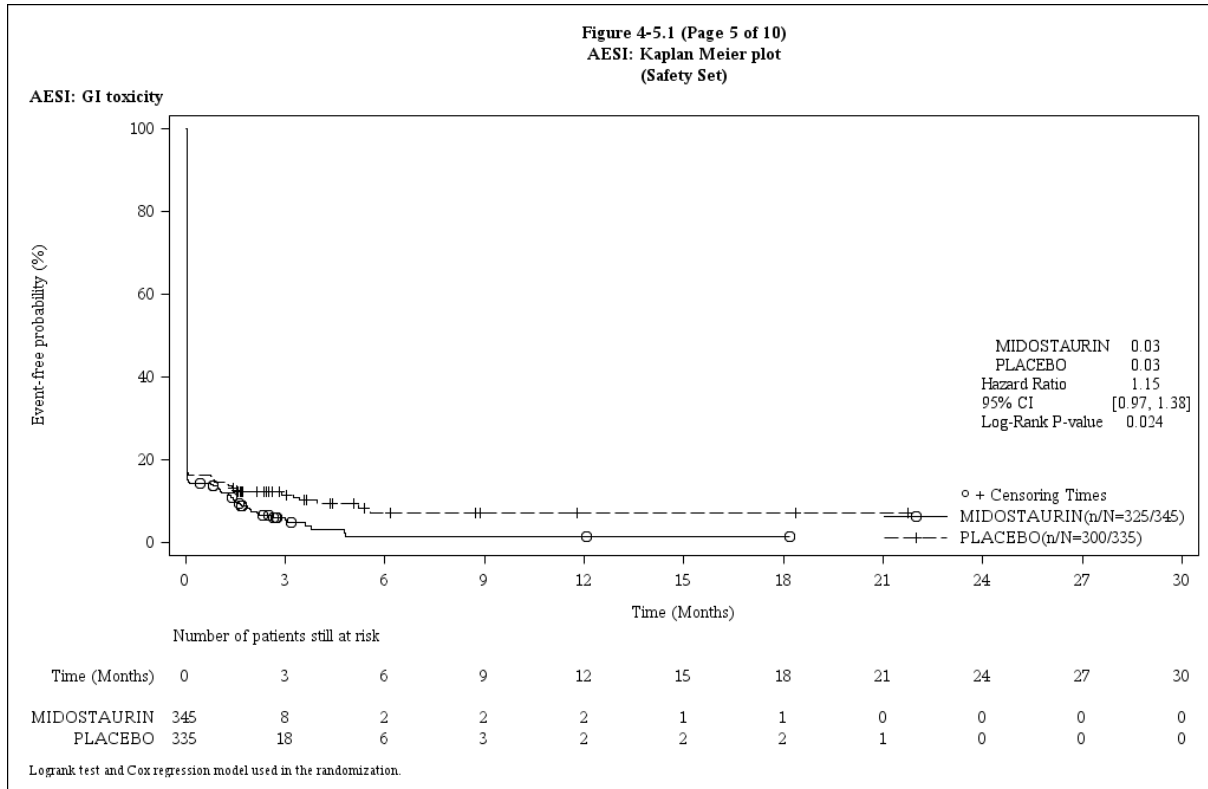


Abbildung 15: KM-Kurve für Endpunkt AESI Gastrointestinale Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

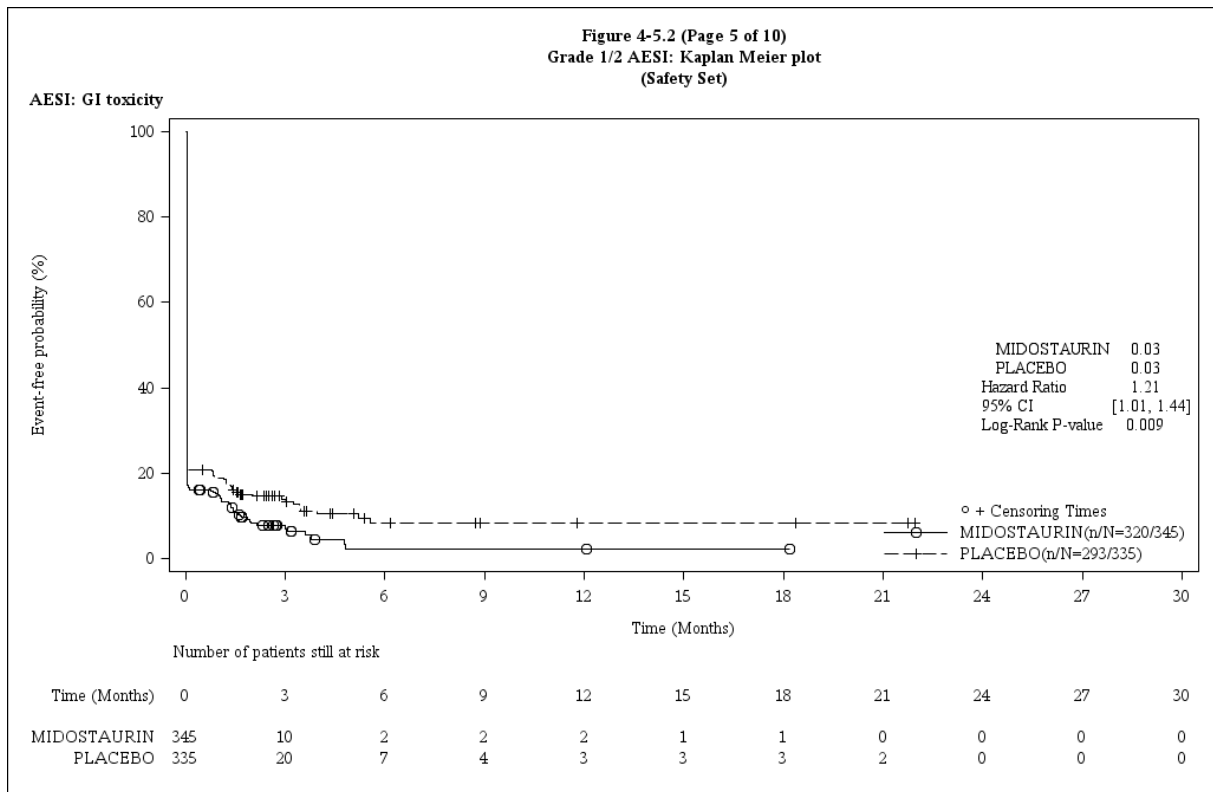


Abbildung 16: KM-Kurve für Endpunkt AESI Gastrointestinale Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

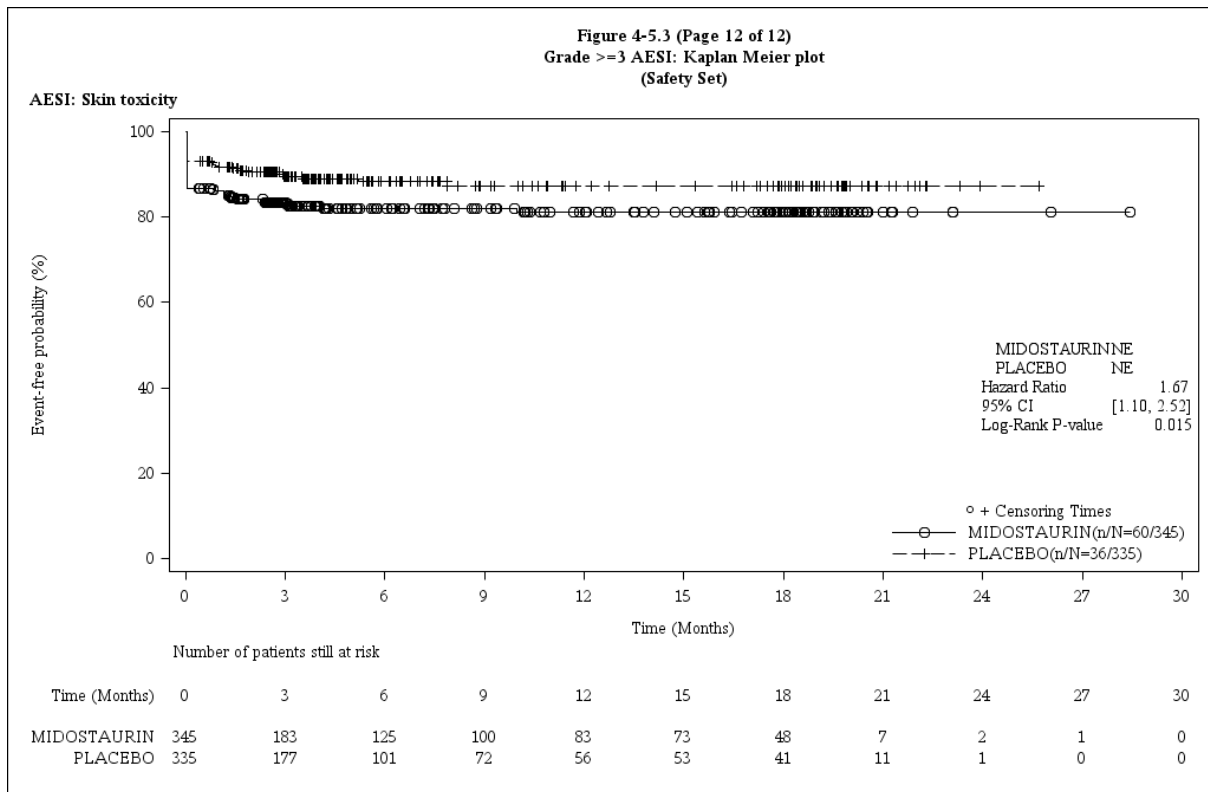


Abbildung 17: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hauttoxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

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

4.3.1.3.7.3 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Dargestellt werden diejenigen UE getrennt nach SOC und PT, die den laut Dossievorlage festgelegten Häufigkeitskriterien der jeweiligen UE-Kategorie entsprechen (siehe Tabelle 4-42) und sich signifikant zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden. Ein vollständiger Überblick über die durchgeführten Analysen der UE getrennt nach SOC/PT inklusive KM-Kurven ist in Anhang 4-G.7 dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (**RATIFY**) – Zeit bis zum ersten Auftreten des ersten UE getrennt nach SOC und PT

RATIFY UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Studien- zentren (Region) ^b	Midostaurin			Vergleichstherapie			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
Jegliches UE nach SOC/PT^a									
PT Übelkeit	Alle außer Nordamerika	229	188 (82,1)	0,0 [n. b.; n. b.]	226	155 (68,6)	0,0 [n. b.; n. b.]	1,36 [1,09; 1,70]	0,002
PT Stomatitis	Alle außer Nordamerika	229	49 (21,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	226	31 (13,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,59 [1,01; 2,49]	0,041
PT Hyperhidrose	Alle außer Nordamerika	229	33 (14,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	226	17 (7,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,91 [1,06; 3,43]	0,027
PT Depression	Alle außer Nordamerika	229	11 (4,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	226	21 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,44 [0,21; 0,92]	0,025
PT Neutropene Sepsis	Nordamerika	116	10 (8,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	1 (0,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	9,87 [1,26; 77,11]	0,007
PT Appetit vermindert	Nordamerika	116	9 (7,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	23 (21,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,34 [0,16; 0,73]	0,004
Schwere UE(CTCAE-Grad ≥3) nach SOC/PT^f									
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alle	345	57 (16,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	32 (9,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,79 [1,16; 2,76]	0,009

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

RATIFY UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Studien- zentren (Region) ^b	Midostaurin			Vergleichstherapie			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
PT Exfoliative Dermatitis	Alle	345	46 (13,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	23 (6,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,00 [1,21; 3,30]	0,006
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Alle	345	16 (4,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	29 (8,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,51 [0,28; 0,94]	0,027
PT Strahlenmukositis	Alle	345	12 (3,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	23 (6,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,49 [0,25; 0,99]	0,041
PT Hämoglobin erniedrigt	Alle	345	319 (92,5)	0,0 [n. b.; n. b.]	335	291 (86,9)	0,0 [n. b.; n. b.]	1,29 [1,08; 1,53]	0,002
PT Übelkeit	Alle	345	20 (5,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	33 (9,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,57 [0,32; 0,99]	0,041
PT Neutropene Sepsis	Alle	345	12 (3,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	335	1 (0,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	11,06 [1,44; 85,08]	0,004
SUE nach SOC/PT^f									
PT Neutropene Sepsis	Nordamerika	116	7 (6,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	0,009

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

RATIFY UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	Studien- zentren (Region) ^b	Midostaurin			Vergleichstherapie			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
Primärer Datenschnitt vom 1. April 2015 a: Eine SOC oder spezifisches UE werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftreten. b: Die Zentren aus Nordamerika erhoben alle Schweregrade (CTCAE 1-5) nur für die vordefinierten AESI; siehe Abschnitt 4.3.1.3.7 und für alle übrigen UE wurden nur schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) erhoben. c: Das mediane Überleben mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt. d: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell. e: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet. f: Eine SOC oder PT wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm oder Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftreten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									

4.3.1.3.7.4 Ergebnisbeschreibung

Gesamtraten UE

Für keine der bewertungsrelevanten Gesamtraten UE (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE, Therapieabbruch wegen UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Midostaurin und der Vergleichstherapie. Dies gilt gleichermaßen für die Subpopulationen Nordamerika sowie Zentren außerhalb Nordamerikas, die bedingt durch die unterschiedliche Erfassung der UE getrennt ausgewertet wurden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Midostaurin gegenüber Vergleichstherapie hinsichtlich des AESI Gastrointestinale Toxizität für jeglichen Schweregrad (HR [95%-KI]: 1,15 [0,97; 1,38]; p-Wert: 0,024) und für nicht-schwere UE von CTCAE-Grad 1-2 (HR [95%-KI]: 1,21 [1,01; 1,44]; p-Wert: 0,009). Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse war von CTCAE-Grad 1-2, wohingegen schwere Ereignisse seltener und schwerwiegende Ereignisse nur sehr selten auftraten.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich des AESI Hauttoxizität von CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%- KI]: 1,67 [1,10; 2,52]; p-Wert: 0,015). Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse war von CTCAE-Grad 1-2, während schwerwiegende Ereignisse nur selten auftraten.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse zu den AESI werden gesamthaft in Verbindung mit den Analysen nach SOC/PT diskutiert. Hinsichtlich der ansonsten berichteten AESI ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insbesondere ergeben sich keine Hinweise darauf, dass Midostaurin die myelosuppressiven Nebenwirkungen der Chemotherapie verstärkt oder die Infektanfälligkeit der Patienten erhöht.

UE getrennt nach SOC und PT

Hinsichtlich der ausgewerteten UE nach SOC und PT zeigen sich im Wesentlichen konsistente Ergebnisse zu den a priori definierten AESI (siehe Abschnitt 4.3.1.3.7.2). Ein vollständiger Überblick über die durchgeführten Analysen der UE getrennt nach SOC/PT inklusive KM-Kurven ist in Anhang 4-G.7 dargestellt. Im Folgenden werden die statistisch signifikanten Ergebnisse nach SOC und PT, insbesondere hinsichtlich schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE, zusammengefasst und gesamthaft in Verbindung mit den statistisch signifikanten Ergebnissen zu den AESI diskutiert.

Gastrointestinale Toxizität (AESI Gastrointestinale Toxizität / SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts / PT Übelkeit)

Hinsichtlich der UE des Gastrointestinaltrakts zeigen sich sowohl statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten als auch zugunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie. Ergebnisse zuungunsten von Midostaurin werden sowohl bei den AESI als auch den Auswertungen nach SOC/PT beobachtet (AESI Gastrointestinale Toxizität: Jeglicher

Schweregrad, CTCAE-Grad 1-2; PT Übelkeit Jeglicher Schweregrad; PT Stomatitis Jeglicher Schweregrad). Diese machen jedoch nur bei einzelnen Patienten einen Abbruch der Behandlung erforderlich¹⁸ und sie sind meist nicht schwerwiegend¹⁹. Weder auf der Ebene der AESI noch der SOC/PT war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) oder SUE statistisch signifikant zu Ungunsten von Midostaurin. Für den PT schwere Übelkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie.

Gastrointestinale Nebenwirkungen sind für Midostaurin bekannt und dementsprechend in der Fachinformation als sehr häufige Nebenwirkung von Midostaurin angegeben [96]. Gleichzeitig sind UE des Gastrointestinaltrakts erwartbare Nebenwirkungen einer intensiven Chemotherapie, auf die jeder Hämatologe und Onkologe vorbereitet ist. Dementsprechend erhielten auch die Patienten der **RATIFY**-Studie eine patientenindividuell bestmögliche unterstützende Behandlung, wozu auch eine Antiemese gehörte [97]. Durch eine optimale antiemetische Prophylaxe kann das Erbrechen nach einer emetogenen Chemotherapie bei der Mehrzahl der Patienten verhindert werden, wohingegen die Kontrolle der Übelkeit problematisch bleibt [97]. Somit ist es als Vorteil zu bewerten, dass schwere und unter Umständen schlecht behandelbare Übelkeit unter Midostaurin seltener auftrat als unter der Vergleichstherapie. Die zumeist milden, nicht schweren und nicht schwerwiegenden gastrointestinalen UE, bei denen sich ein Nachteil von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie zeigt, sind heutzutage in der Regel gut kontrollierbar.

In der Gesamtschau steht den Ergebnissen zuungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich gastrointestinaler UE jeglichen Schweregrads und nicht-schwerer UE ein Vorteil bei schwerer Übelkeit von CTCAE-Grad ≥ 3 gegenüber. Gastrointestinale UE sind lange bekannt, unter einer intensiven Chemotherapie mit oder ohne Midostaurin zu erwarten und im klinischen Alltag in aller Regel gut handhabbar. Trotz der erreichten Fortschritte hinsichtlich der Antiemese bleibt die Übelkeit für die Patienten belastend und somit ist der Vorteil im PT schwere Übelkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) patientenrelevant.

Hauttoxizität (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes / PT exfoliative Dermatitis / AESI Hauttoxizität)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, das maßgeblich durch die Ereignisse des PT Exfoliative Dermatitis getrieben wurde. Dieses

¹⁸ Therapieabbruch wegen SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Zentren alle außer Nordamerika: n=4 (1,7%) Midostaurin vs. n=1 (0,4%) Vergleichstherapie. Therapieabbruch wegen SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Zentren Nordamerikas: n=1 (0,9%) Midostaurin vs. n=2 (1,8%) Vergleichstherapie

¹⁹ SUE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Zentren alle außer Nordamerika: n=23 (10,0%) Midostaurin vs. n=26 (11,5%) Vergleichstherapie. SUE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Zentren Nordamerikas: n=10 (8,6%) Midostaurin vs. n=15 (13,8%) Vergleichstherapie

Ergebnis spiegelt sich auch in den Auswertungen der AESI wider, bei denen ein statistisch signifikanter Nachteil von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich des AESI Hauttoxizität (CTCAE-Grad ≥ 3) beobachtet wurde. Eine exfoliative Dermatitis (CTCAE-Grad ≥ 3) ist bei 13,3% vs. 6,9% der Patienten der Midostaurin- bzw. Vergleichsgruppe aufgetreten. Nur bei vier Patienten erforderte die exfoliative Dermatitis ein komplettes Absetzen der Medikation (siehe Anhang 4-G.7.11 und Anhang 4-G.7.12) und eine schwerwiegende exfoliative Dermatitis ist nicht aufgetreten. Als exfoliative Dermatitis (Erythrodermie) wird eine Hautreaktion bezeichnet, bei der es zu einer generalisierten Rötung und einem Abschälen der Haut kommt, wobei das Hautinfektionsrisiko erhöht ist. Das Komplikationsrisiko kann durch Behandlung mit Antibiotika und durch Wasser- und Elektrolytsubstitution reduziert werden [98]. Eine schwere, CTCAE-Grad ≥ 3 exfoliative Dermatitis trat nahezu ausschließlich während der Induktions- und Konsolidierungsphase auf. Während der Erhaltungstherapie mit Midostaurin hat nur ein Patient eine schwere exfoliative Dermatitis von CTCAE-Grad ≥ 3 entwickelt, und die Gesamtrate an exfoliativer Dermatitis war unter Placebo höher als unter Midostaurin [99].

Die exfoliative Dermatitis von CTCAE-Grad ≥ 3 klang bei den Patienten der Vergleichsgruppe signifikant schneller ab als bei den Patienten der Midostaurin-Gruppe (siehe Tabelle 4-47). Die exfoliative Dermatitis von CTCAE-Grad ≥ 3 dauerte bei den Patienten der Midostaurin- bzw. Vergleichsgruppe im Median 1,53 [95%-KI: 1,31; 1,64] bzw. 1,31 [95%-KI: 1,12; 1,48] Monate an. Somit ist der Unterschied hinsichtlich der medianen Dauer der exfoliativen Dermatitis zwischen den Behandlungsgruppen zwar statistisch signifikant, aber absolut betrachtet gering. Bei fast allen Patienten (89,1%) der Midostaurin-Gruppe und bei allen Patienten der Vergleichsgruppe bildete sich die exfoliative Dermatitis von CTCAE-Grad ≥ 3 vollständig oder auf einen milden Schweregrad (CTCAE-Grad ≤ 3) zurück (siehe Tabelle 4-47).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zum Abklingen der Exfoliativen Dermatitis CTCAE-Grad ≥ 3 – **RATIFY**-Studie

RATIFY	Midostaurin			Vergleichstherapie			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a								
PT Exfoliative Dermatitis CTCAE-Grad ≥ 3	46	41 (89,1)	1,53 [1,31; 1,64]	23	23 (100,0)	1,31 [1,12; 1,48]	0,55 [0,33; 0,94]	0,028
Primärer Datenschnitt vom 1. April 2015								

RATIFY	Midostaurin			Vergleichstherapie			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a								
<p>Ein UE galt als abgeklungen, wenn die letzte Episode des UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 vollständig oder auf CTCAE-Grad < 3 abgeklungen war, vorausgesetzt, es war nicht zu einer weiteren Verschlechterung gekommen (CTCAE-Grad ≥ 3) und das gleiche UE war nicht zu einem späteren Zeitpunkt erneut aufgetreten.</p> <p>a: Alle Studienzentren b.: Die Analysen beziehen sich auf Patienten, bei denen das betreffende UE aufgetreten ist. c: Der Median und die zugehörigen 95%-KI wurde nach der KM-Methode ermittelt. d: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell. e: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

In der Gesamtschau zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich Hauttoxizität. Die Unterschiede sind maßgeblich durch die Ereignisse des PT Exfoliative Dermatitis getrieben. Exfoliative Dermatitis ist eine bekannte Nebenwirkung von Midostaurin und ist dementsprechend auch in der Fachinformation als sehr häufige Nebenwirkung von Midostaurin angegeben [96]. Sie gilt als durch therapeutische Maßnahmen kontrollierbar. Das UE Exfoliative Dermatitis ist somit im Versorgungsalltag erwartbar, bekannt und handhabbar. Zudem handelt es sich um ein vorübergehendes UE, das sich in der Regel vollständig oder auf einen milden Schweregrad (CTCAE-Grad < 3) zurückbildet und während der Erhaltungstherapie praktisch nicht mehr auftritt.

Hämoglobinwert erniedrigt (PT Hämoglobin erniedrigt)

Die unter Midostaurin und der Vergleichstherapie erniedrigten Hämoglobinwerte sind vor dem Hintergrund zu betrachten, dass ein Mangel an Erythrozyten und Anämien nicht nur typisch für die Erkrankung AML sind, sondern gleichzeitig eine fast unvermeidliche Folge der knochenmarksschädigenden Hochdosis-Chemotherapie darstellen [32]. Die mangelhafte Bildung funktionierender Blutzellen und die Unterdrückung der Blutbildung durch die Chemotherapie oder Kombinationen betrifft bei der Mehrzahl der AML-Patienten auch die Erythrozyten (und damit einhergehend den Hämoglobinwert). Demzufolge wurden Anämien bereits bei der Studienplanung der **RATIFY** als AESI vordefiniert und erniedrigte Hämoglobinspiegel zählten zu den insgesamt 13 erwartbaren UE in Nordamerika. Wie unter einer myelosuppressiven Hochdosis-Chemotherapie zu erwarten war, traten bei fast allen Patienten der **RATIFY**-Studie unabhängig von der Behandlungsgruppe erniedrigte Hämoglobinwerte auf. Der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist vor dem Hintergrund zu bewerten, dass nahezu alle Patienten im Verlauf einer intensiven Chemotherapie von dieser Nebenwirkung betroffen sind. Eine schon zuvor bestehende Anämie

verschlimmert sich in aller Regel durch eine Chemotherapie. Im klinischen Alltag ist es daher von untergeordneter Bedeutung, ob diese bei fast allen Patienten erwartbare Nebenwirkung durch die Chemotherapie allein bedingt oder gegebenenfalls durch eine Kombination noch verstärkt wird.

Der mediane Hämoglobinwert lag bereits vor der Behandlung in beiden Gruppen der **RATIFY**-Studie in einem Bereich (etwa 90 g/L [51]), der als anämisch gilt (<13 g/dL bei Männern und <12 g/dL bei Frauen [32]). Der Anteil an Patienten, bei denen erniedrigte Hämoglobinspiegel während der Behandlung neu aufgetreten sind oder sich auf CTCAE-Grad ≥ 3 verschlechterten, ist zwischen den Behandlungsgruppen sehr ähnlich (73,8% vs. 73,0% jeglicher Schweregrad bzw. 77,9% vs. 77,1% CTCAE-Grad ≥ 3 [51]). Das UE erforderte nur bei einem Patienten den Abbruch der Behandlung (siehe Anhang 4-G.7.11 und Anhang 4-G.7.12).

Während der Erhaltungsphase wurde das UE Hämoglobin erniedrigt bei 61,7% (Midostaurin) bzw. 68,2% (Placebo) der Patienten berichtet und nur eines dieser Ereignisse wurde als schwer bewertet (Grad ≥ 3) [51]. Da die Patienten während der Erhaltung keine zytotoxischen Therapien erhielten und das UE unter Placebo numerisch häufiger auftrat, ist davon auszugehen, dass es sich bei diesen UE überwiegend um Symptome der AML und nicht UE in Zusammenhang mit der Studienbehandlung handelt. Die während der Induktion und Konsolidierung erniedrigten Hämoglobinwerte sind somit erwartungsgemäß hauptsächlich auf die zytotoxische Wirkung der Chemotherapie oder der Kombination und die Grunderkrankung zurückzuführen.

Myelosuppressionen werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbar. Diese Laborbefunde werden für die Patienten erst dann spürbar, wenn sie symptomatisch werden oder es zu Folgekomplikationen kommt. Typische Symptome einer Anämie sind beispielsweise Fatigue, Schwindel und Atemnot [100]. Diesbezüglich ergeben sich in der **RATIFY**-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Anhang 4-G.7). Nur bei zwei Patienten der Vergleichsgruppe wurde eine Anämie als UE berichtet [99]. Erniedrigte Hämoglobinwerte bzw. Anämien können vermehrte Transfusionen erforderlich machen, die für die Patienten zusätzlich belastend und damit patientenrelevant sein können. Fast alle Teilnehmer der **RATIFY**-Studie erhielten im Verlauf der Chemotherapie Transfusionen mit Erythrozyten-Konzentraten und der Transfusionsbedarf war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen [51].

In der Gesamtschau zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich erniedrigtem Hämoglobinwert. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bezogen auf den Hämoglobinwert traten nahezu ausschließlich während der Phasen der intensiven Chemotherapie auf. Erniedrigte Hämoglobinwerte sind eine erwartbare und lange bekannte Nebenwirkung der intendierten Myelosuppression durch eine intensive Chemotherapie oder Kombinationen und sind dementsprechend in der Fachinformation von Midostaurin (+ Chemotherapie) [96] als sehr häufige Nebenwirkung angegeben. Die Patienten werden während der Chemotherapie allein oder in Kombination stationär behandelt oder engmaschig überwacht, je nach Bedarf werden Transfusionen

verabreicht oder die Therapien werden vorübergehend ausgesetzt, bis sich die Blutwerte wieder stabilisiert haben. Somit handelt es sich bei dem betrachteten Ereignis um ein für die AML typisches Symptom (Verschlechterung der Blutwerte) und gleichzeitig um eine im Versorgungsalltag bekannte, erwartbare und in der Regel gut handhabbare Nebenwirkung von zytotoxischen Chemotherapien und Kombinationen.

Neutropene Sepsis (*PT Neutropene Sepsis*)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie für den PT Neutropene Sepsis (Midostaurin vs. Vergleichstherapie: Jeglicher Schweregrad (Nordamerika) 10 (8,6%) vs. 1 (0,9%) Patienten; schwere CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren) 12 (3,5%) vs. 1 (0,3%) Patienten; SUE (Nordamerika) 7 (6,0%) vs. 0 (0,0%) Patienten). Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund einzuordnen, dass Nebenwirkungen, die das blutbildende System betreffen, lange bekannte und in der Regel kontrollierbare Nebenwirkungen einer intensiven Chemotherapie oder von Kombinationen sind [32].

AML-Patienten haben aufgrund der Neutro- und Lymphopenie als Folge der blastären Knochenmarkinfiltration ein erhöhtes Infektionsrisiko. Anstelle von funktionierenden Blutzellen, einschließlich Neutrophilen, werden Blasten gebildet [6, 32]. Die bei AML-Patienten krankheitsbedingt hohe Infektanfälligkeit wird durch die zytotoxischen Chemotherapien noch verstärkt [32]. Die Induktion führt gerade bei AML-Patienten zu unter Umständen lang andauernder Neutropenie [101]. Bei AML-Patienten, deren Immunsystem durch die Erkrankung per se geschwächt ist, kann die Neutropenie mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden mit der Gefahr septischer Verläufe einhergehen. Diese Zusammenhänge sind lange bekannt, und dementsprechend gibt es Leitlinienempfehlungen, u. a. von der DGHO, um die Risiken, insbesondere schwerer Verläufe, bei neutropenen Patienten unter Chemotherapie zu minimieren [102]. Bei Patienten in CR, die durch das Fehlen einer Neutropenie gekennzeichnet ist, ist davon auszugehen, dass sich das Risiko von Infektionen sowie deren septischer Verläufe normalisiert. Während der Erhaltungstherapie bei Patienten in CR ist somit nicht von einem erhöhten Infektionsrisiko durch die Therapie auszugehen.

Das UE Neutropene Sepsis ist bei den Patienten der Midostaurin- im Vergleich zur Vergleichsgruppe signifikant häufiger aufgetreten, ein vollständiger Abbruch der Behandlung war jedoch bei keinem Patienten notwendig. Alle Fälle sind während der Induktion und Konsolidierung in Kombination mit der Hochdosis-Chemotherapie aufgetreten [99]. Bei rund 82% der Patienten ist, unabhängig von der Gruppenzuteilung, eine schwere febrile Neutropenie aufgetreten (siehe Anhang 4-G.7). Auch bei Betrachtung aller Grad ≥ 3 Infektionen (AESI) zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-45). Aufgrund des erwartungsgemäß sehr hohen Anteils an Patienten mit febriler Neutropenie ist anzunehmen, dass bei vielen Patienten, bei denen eine Sepsis als UE dokumentiert wurde, gleichzeitig eine u. U. schwere Neutropenie vorlag. Die neutropene Sepsis (CTCAE-Grad ≥ 3) dauerte in der Midostaurin-Gruppe im Median 1,46 [95%-KI: 1,18; 2,07] Monate an. Da nur ein Patient der

Vergleichsgruppe davon betroffen war, ist der Vergleich der Behandlungsgruppen nicht aussagekräftig. Bei der neutropenen Sepsis handelt es sich zwar um ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis, diese war aber bei allen bis auf einen Patienten handhabbar und vollständig reversibel (siehe Tabelle 4-48). Ein Patient mit neutropener Sepsis, der zusätzlich u. a. ein akutes Atemnotsyndrom entwickelt hat, ist verstorben [51].

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zum Abklingen der Neutropenen Sepsis CTCAE-Grad ≥ 3 - **RATIFY**-Studie

RATIFY	Midostaurin			Vergleichstherapie			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d	p-Wert ^e
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a								
PT Neutropene Sepsis CTCAE-Grad ≥ 3	12	11 (91,7)	1,46 [1,18; 2,07]	1	1 (100,0)	2,69 [n. b.; n. b.]	2,64 [0,32; 21,82]	0,354

Primärer Datenschnitt vom 1. April 2015

Ein UE galt als abgeklungen, wenn die letzte Episode des UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 vollständig oder auf CTCAE-Grad < 3 abgeklungen war, vorausgesetzt, es war nicht zu einer weiteren Verschlechterung gekommen (CTCAE-Grad ≥ 3) und das gleiche UE war nicht zu einem späteren Zeitpunkt erneut aufgetreten.

a: Alle Studienzentren.

b: Die Analysen beziehen sich auf Patienten, bei denen das betreffende UE aufgetreten ist.

c: Der Median und die zugehörigen 95%-KI wurde nach der KM-Methode ermittelt.

d: Hazard-Ratio mit Wald-KI aus einem Cox-Regressionsmodell.

e: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die DGHO hat detaillierte Empfehlungen erarbeitet, welche diagnostischen, therapeutischen und Überwachungsmaßnahmen bei neutropenen Krebspatienten zwingend erforderlich sind [102, 103]. Die Risiken, die mit einer Neutropenie-induzierenden Chemotherapie oder Kombination einhergehen können, sind in Fachkreisen hinlänglich bekannt, ebenso wie die erforderlichen Maßnahmen, um schwere Verläufe einschließlich einer neutropenen Sepsis so weit wie möglich zu verhindern oder zu behandeln. Die febrile Neutropenie, die bei einigen wenigen Patienten zu einer Sepsis führen kann, ist in der Fachinformation als sehr häufige Nebenwirkung von Midostaurin (+ Chemotherapie) angegeben. Es handelt sich bei der neutropenen Sepsis um ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis, aufgrund der allgemein bekannten Risiken werden neutropene Patienten, insbesondere bei Auftreten von Fieber, im Versorgungsalltag allerdings engmaschig überwacht und falls notwendig, unmittelbar geeignete therapeutische Maßnahmen eingeleitet. Die entsprechenden Warnhinweise und Maßnahmen bei Auftreten von schweren Neutropenien und Infektionen sind der Fachinformation von Midostaurin zu entnehmen. Schwere Neutropenien sind im Allgemeinen

reversibel, wenn die Behandlung mit Midostaurin bis zur Erholung ausgesetzt oder abgesetzt wird [96].

In der Gesamtschau zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich der neutropenen Sepsis. Bei der neutropenen Sepsis handelt es sich zwar um ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis, diese war aber bei allen bis auf einen Teilnehmer der **RATIFY**-Studie handhabbar und vollständig reversibel. Die Risiken, die mit einer Neutropenie-induzierenden Chemotherapie oder Kombination einhergehen können, sind in Fachkreisen hinlänglich bekannt und entsprechende Warnhinweise sind auch der Fachinformation von Midostaurin zu entnehmen [96]. Dementsprechend werden neutropene Patienten, insbesondere bei Auftreten von Fieber, engmaschig überwacht und notwendige Maßnahmen unmittelbar eingeleitet, um schwere Verläufe wie die neutropene Sepsis zu verhindern. Diese Risiken sind im Versorgungsalltag somit gut bekannt, erwartbar und in der Regel handhabbar.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, PT schwere Strahlenmukositis)

In der Gesamtschau zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, was maßgeblich durch die Ereignisse des PT schwere Strahlenmukositis getrieben wurde.

Fazit zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

In der Gesamtschau sind alle UE, bei denen sich Nachteile von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie zeigten, im Versorgungsalltag gut bekannt, erwartbar und in der Regel gut handhabbar. Darüber hinaus zeigt sich ein patientenrelevanter Vorteil im PT schwere Übelkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE-Grad ≥ 3), der maßgeblich durch den PT schwere Strahlenmukositis (CTCAE-Grad ≥ 3) getrieben wird.

4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

4.3.1.3.8.1 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie RATIFY

Tabelle 4-49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie **RATIFY**

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytopenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
Mortalität										
Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität										
EFS ohne Zensierung nach SZT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
DFS ohne Zensierung nach SZT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Remissionsdauer ohne Zensierung nach SZT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SZT (Gesamthäufigkeit)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse										
Gesamtraten UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AESI (alle Studienzentren)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE getrennt nach SOC/PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytopenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-50 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.

4.3.1.3.8.2 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie RATIFY

Tabelle 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt - Studie **RATIFY**

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytopogenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
Mortalität										
Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT	0,931	0,923	0,889	0,025	0,669	0,047	0,189	0,383	0,751	0,294
Morbidität										
EFS ohne Zensierung nach SZT	0,700	0,680	0,406	0,772	0,849	0,042	0,169	0,816	0,506	0,455
DFS ohne Zensierung nach SZT	0,249	0,773	0,775	0,578	0,566	0,753	0,615	0,911	0,393	0,282
CR	0,272	0,961	0,817	0,352	0,301	0,348	0,510	0,680	0,536	0,790
Remissionsdauer ohne Zensierung nach SZT	0,185	0,857	0,837	0,977	0,488	0,716	0,762	0,978	0,197	0,606

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

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytopenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
SZT (Gesamthäufigkeit)	0,549	0,619	0,361	0,498	0,350	0,334	0,140	0,107	0,780	0,170
UE^a										
Gesamtraten UE										
UE jeglichen Schweregrads (Alle außer Nordamerika)	1,000	1,000	0,986	0,983	n. a.	0,999	1,000	0,130	0,982	0,344
UE jeglichen Schweregrads (Nordamerika)	0,430	0,669	0,489	0,858	n. a.	0,999	1,000	0,982	1,000	0,222
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Alle)	0,121	0,081	0,040	0,977	0,019	1,000	1,000	0,908	0,829	0,031
SUE (Alle außer Nordamerika)	0,235	0,199	0,086	0,561	n. a.	0,979	0,190	0,807	0,520	0,163
SUE (Nordamerika)	0,981	0,901	0,830	0,465	n. a.	0,685	0,997	0,084	0,312	0,128
UE, die zum Therapieabbruch führten (Alle außer Nordamerika)	0,930	0,755	0,789	0,237	n. a.	0,451	1,000	0,247	0,110	0,655

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

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytogenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
UE, die zum Therapieabbruch führten (Nordamerika)	0,993	0,987	0,991	0,938	n. a.	1,000	0,999	0,618	0,829	0,993
AESI (alle Studienzentren)										
Renale Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,224	0,204	0,354	0,552	0,557	0,991	1,000	0,727	0,981	0,146
CTCAE-Grad 1-2	1,000	1,000	1,000	0,994	1,000	0,996	1,000	0,996	1,000	1,000
CTCAE-Grad ≥ 3	0,116	0,101	0,326	0,246	0,562	0,991	1,000	0,894	0,985	0,144
SUE	0,314	1,000	0,993	0,216	0,313	0,993	0,992	0,394	0,908	0,991
Hämatologische Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,119	0,083	0,039	0,979	0,020	1,000	1,000	0,953	0,835	0,040
CTCAE Grad 1-2	0,524	0,610	0,317	0,605	0,415	0,009	0,677	0,283	0,754	0,837
CTCAE Grad ≥ 3	0,117	0,080	0,038	0,999	0,018	1,000	1,000	0,890	0,817	0,030
SUE	0,765	0,098	0,814	0,269	0,411	0,345	0,301	0,337	0,849	0,387

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

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytogenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
Kardiale Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,088	0,179	0,068	0,057	0,502	0,255	0,769	0,801	0,824	0,722
CTCAE-Grad 1-2	0,050	0,069	0,029	0,027	0,325	0,270	0,963	0,368	0,887	0,304
CTCAE-Grad ≥ 3	0,893	0,349	0,671	0,825	0,964	0,989	0,513	0,529	0,907	0,191
SUE	0,720	0,687	0,424	0,141	0,225	0,986	1,000	0,764	0,559	0,727
QT-Intervall-Verlängerung										
Jeglicher Schweregrad	0,916	0,885	0,966	0,829	0,651	0,247	0,683	0,730	0,460	0,317
CTCAE-Grad 1-2	0,761	0,578	0,535	0,100	0,851	0,260	0,954	0,327	0,752	0,028
CTCAE-Grad ≥ 3	0,704	0,407	0,456	0,162	0,316	0,982	0,696	0,210	0,609	0,120
SUE	0,909	0,323	0,848	0,863	0,630	0,988	1,000	0,955	0,992	0,989
Blutungen										
Jeglicher Schweregrad	0,805	0,761	0,497	0,013	0,807	0,227	0,613	0,282	0,736	0,639
CTCAE-Grad 1-2	0,714	0,857	0,565	0,042	0,778	0,330	0,810	0,127	1,000	0,628
CTCAE-Grad ≥ 3	0,042	0,143	0,202	0,587	0,856	0,640	1,000	0,418	0,946	0,640
SUE	0,192	0,139	0,094	0,094	0,380	0,986	1,000	0,883	0,927	0,419

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

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytogenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
Gastrointestinale Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,251	0,246	0,093	0,943	0,524	0,413	0,946	0,101	0,743	0,972
CTCAE-Grad 1-2	0,470	0,452	0,241	0,907	0,489	0,825	0,958	0,148	0,663	0,787
CTCAE-Grad ≥ 3	0,447	0,332	0,209	0,297	0,552	0,601	0,582	0,420	0,531	0,603
SUE	0,102	0,123	0,307	0,151	0,212	0,830	1,000	0,889	0,528	0,876
Hepatotoxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,777	0,840	0,817	0,764	0,654	0,296	0,723	0,689	0,603	0,693
CTCAE-Grad 1-2	0,260	0,389	0,862	0,168	0,380	0,198	0,689	0,522	0,955	0,682
CTCAE-Grad ≥ 3	0,615	0,788	0,479	0,512	0,970	0,561	0,987	0,583	0,764	0,194
SUE	0,581	0,601	0,314	0,185	0,732	1,000	0,945	0,735	0,955	0,445
Hyperthyroidismus										
Jeglicher Schweregrad	0,975	0,535	1,000	0,505	0,993	1,000	1,000	0,723	1,000	1,000
CTCAE-Grad 1-2	1,000	1,000	1,000	0,996	0,994	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
CTCAE-Grad ≥ 3	1,000	1,000	1,000	0,997	1,000	1,000	1,000	0,996	1,000	1,000
SUE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. a.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytogenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	0,075	0,446	0,468	0,034	0,615	0,095	0,966	0,176	0,971	0,112
CTCAE-Grad 1-2	0,162	0,288	0,518	0,052	0,480	0,430	0,620	0,469	0,916	0,171
CTCAE-Grad ≥ 3	0,104	0,548	0,651	0,101	0,678	0,030	0,251	0,171	0,676	0,026
SUE	0,359	0,561	0,307	0,732	0,292	0,205	0,084	0,306	0,212	0,633
Pulmonale Toxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,702	0,472	0,563	0,755	0,898	0,745	0,829	0,228	0,925	0,178
CTCAE-Grad 1-2	0,682	0,850	0,631	0,503	0,975	0,987	1,000	0,429	1,000	0,430
CTCAE-Grad ≥ 3	0,699	0,337	0,413	0,841	0,930	0,991	0,891	0,634	1,000	0,331
SUE	0,837	0,964	0,990	0,576	0,604	0,615	0,834	0,210	1,000	0,077
Reproduktionstoxizität										
Jeglicher Schweregrad	1,000	1,000	1,000	0,994	0,996	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
CTCAE-Grad 1-2	1,000	1,000	0,999	1,000	0,999	0,999	1,000	0,9999	1,000	0,999
CTCAE-Grad ≥ 3	1,000	1,000	0,999	0,999	1,000	1,000	1,000	0,999	n. d.	1,000
SUE	1,000	1,000	0,999	0,999	0,999	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000

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

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytopenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
Hauttoxizität										
Jeglicher Schweregrad	0,964	0,981	0,869	0,872	0,429	0,071	0,895	0,769	0,775	0,358
CTCAE-Grad 1-2	0,946	0,894	0,860	0,971	0,667	0,088	0,967	0,527	0,515	0,194
CTCAE-Grad ≥ 3	0,444	0,243	0,234	0,897	0,578	0,650	0,961	0,790	0,997	0,751
SUE	0,075	0,180	0,091	0,436	0,444	0,988	1,000	0,963	0,983	0,987
UE getrennt nach SOC und PT^{b,c}										
Jegliches UE nach SOC/PT										
PT Übelkeit (ohne Nordamerika)	0,833	0,810	0,552	0,912	n. a.	0,482	0,550	0,694	0,868	0,939
PT Stomatitis (ohne Nordamerika)	0,655	0,981	0,940	0,103	n. a.	0,438	0,997	0,624	0,826	0,772
PT Hyperhidrose (ohne Nordamerika)	0,845	0,627	0,737	0,356	n. a.	0,989	1,000	0,922	0,990	1,000
PT Depression (ohne Nordamerika)	0,419	0,194	0,186	0,858	n. a.	0,988	1,000	0,644	0,990	0,313

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

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytogenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
PT Neutropene Sepsis (Nordamerika)	1,000	1,000	0,994	0,992	n. a.	0,993	n. d.	0,994	1,000	n. d.
PT Appetit vermindert (Nordamerika)	0,872	0,627	0,818	0,148	n. a.	0,991	0,959	0,150	1,000	0,529
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT										
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,182	0,096	0,070	0,429	0,434	0,852	0,722	0,258	1,000	0,326
PT Exfoliative Dermatitis	0,185	0,088	0,076	0,514	0,255	0,676	0,973	0,763	0,995	0,564
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,839	0,799	0,595	0,298	0,774	0,989	1,000	0,394	1,000	0,447
PT Strahlenmukositis	0,846	0,605	0,912	0,512	0,698	0,991	1,000	0,152	0,996	0,391
PT Hämoglobin erniedrigt	0,813	0,762	0,773	0,772	0,753	0,335	0,087	0,409	0,953	0,151

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

Endpunkt	FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)	FLT3-Mutations-Status 2	FLT3-Mutationstyp	Geschlecht	Region	Vorherige MDS	Zytopenetisches Profil	Leukozytenzahl zu Baseline	Ethnische Zugehörigkeit	ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)
PT Übelkeit	0,970	0,972	0,818	0,324	0,108	0,661	0,644	0,754	0,923	0,206
PT Neutropene Sepsis	1,000	1,000	0,994	0,993	0,993	0,993	n. d.	0,993	1,000	n. d.
SUE nach SOC/PT										
PT Neutropene Sepsis (Nordamerika)	1,000	1,000	1,000	1,000	n. a.	1,000	1,000	1,000	1,000	0,998
<p>Interaktionsterme: Cox-proportionales Hazard-Modell mit Faktoren für die Behandlung, die relevante Subgruppe und die Interaktion aus Behandlung und der relevanten Subgruppe</p> <p>Statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) sind durch Fettdruck gekennzeichnet.</p> <p>a: Ergebnisse zu UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>b: In Nordamerika wurden UE unabhängig vom CTCAE-Schweregrad bei 13 vordefinierten UE erfasst. Alle anderen UE wurden bei CTCAE Grad ≥ 3 dokumentiert. In Zentren außerhalb Nordamerikas wurden alle UE stets unabhängig vom CTCAE-Schweregrad dokumentiert.</p> <p>c: Die UE differenziert nach SOCPT und Schwere werden nach den in Abschnitt 4.2.5.2.3.1 genannten Kriterien berichtet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkte mit statistisch signifikanter Interaktion dargestellt. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen, unabhängig vom Vorliegen einer statistisch signifikanten Interaktion, werden in Anhang 4-G.5 dargestellt.

4.3.1.3.8.3 Subgruppenanalysen für die Studie RATIFY

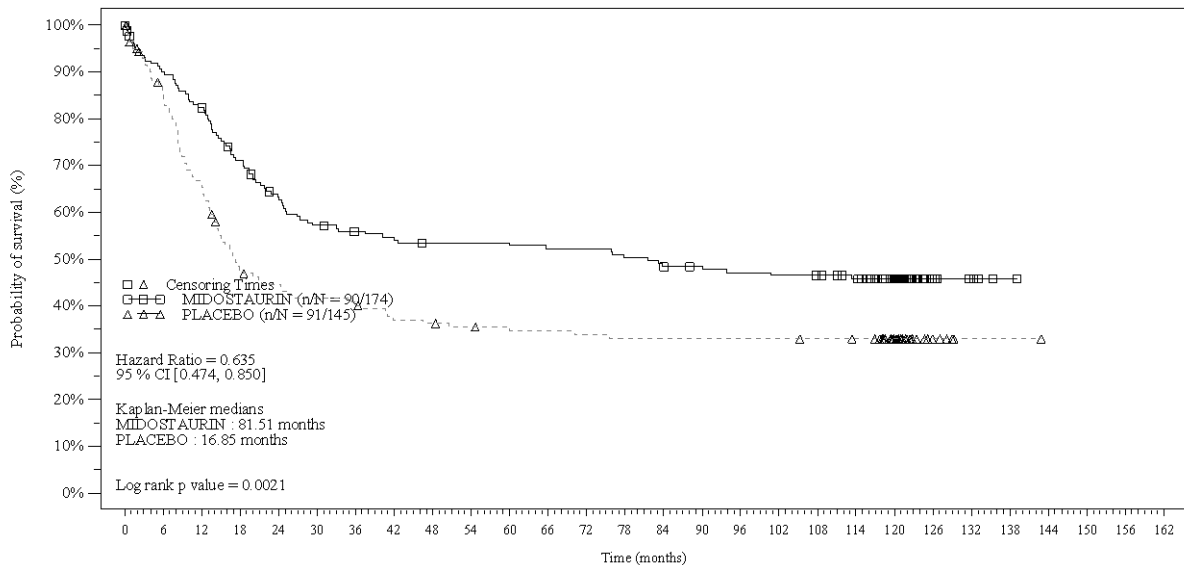
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

RATIFY Analyse Subgruppen	Midostaurin (N=360)			Vergleichstherapie (N=357)			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] ^b	p-Wert ^c
Gesamtüberleben ohne Zensierung nach SZT								
Geschlecht							p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,025	
Männer	174	90 (51,7)	81,51 [28,45; n. b.]	145	91 (62,8)	16,85 [13,90; 26,38]	0,63 [0,47; 0,85]	0,002
Frauen	186	105 (56,5)	46,16 [26,91; 111,8]	212	108 (50,9)	50,66 [22,57; 116,8]	1,01 [0,77; 1,32]	0,938
Vorherige MDS							p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,047	
Ja	14	13 (92,9)	11,32 [2,50; 17,08]	16	12 (75,0)	20,81 [5,13; 98,10]	2,03 [0,90; 4,59]	0,084
Nein	346	182 (52,6)	77,77 [37,45; 121,0]	341	187 (54,8)	26,12 [18,63; 50,50]	0,80 [0,65; 0,98]	0,034
a: Mediane Zeit und zugehörige 95%-KI nach KM b: HR aus einem Cox-proportionalen Hazard-Modell c: Zweiseitiger Log-Rank-Test d: Cox-proportionales Hazard-Modell mit Faktoren für die Behandlung, die relevante Subgruppe und die Interaktion aus Behandlung und der relevanten Subgruppe Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.1.1
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Male)



No. of patients still at risk																												
Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
MIDOSTAURIN	174	153	140	119	104	94	90	88	85	85	85	83	83	80	77	75	73	72	71	67	47	7	4	1	0	0	0	0
PLACEBO	145	117	90	64	59	55	53	48	47	45	44	43	42	41	41	41	41	41	41	40	39	24	5	1	1	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/eff/FS_211.sas - 22MAY2023 10:51

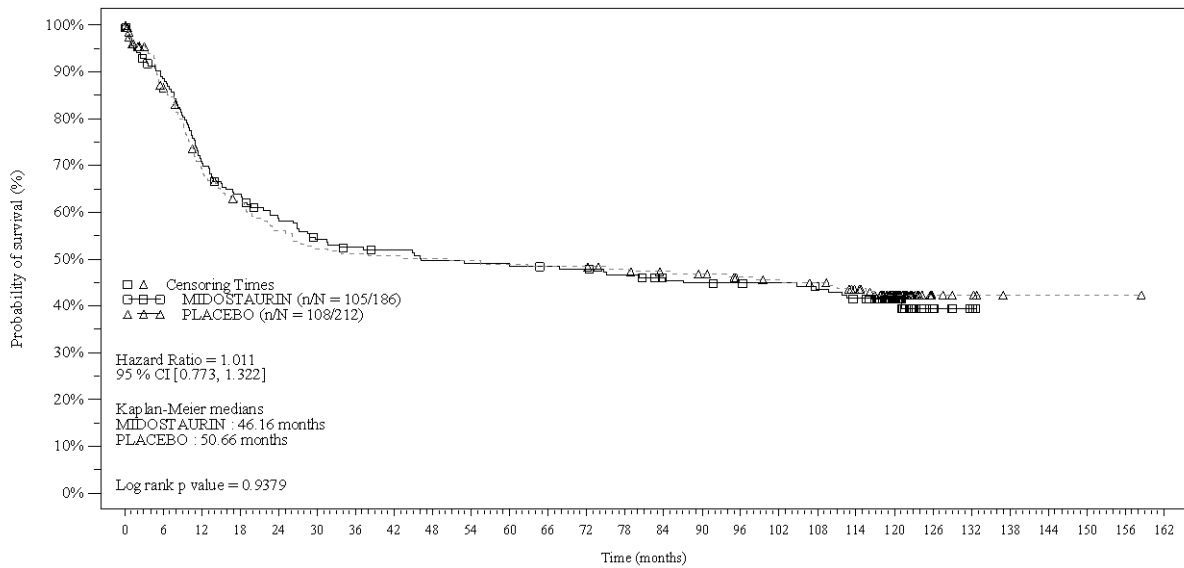
Final version

Abbildung 18: KM-Kurve für den Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Männer) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.1.1
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Female)



No. of patients still at risk																												
Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
MIDOСТАURIN	186	161	129	115	104	95	91	89	85	84	84	82	81	78	74	72	71	70	67	63	39	7	2	0	0	0	0	0
PLACEBO	212	167	131	115	104	97	95	94	93	92	91	90	90	86	83	81	77	75	73	67	42	6	4	1	1	1	1	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/eff/FS_211.sas - 22MAY2023 10:51

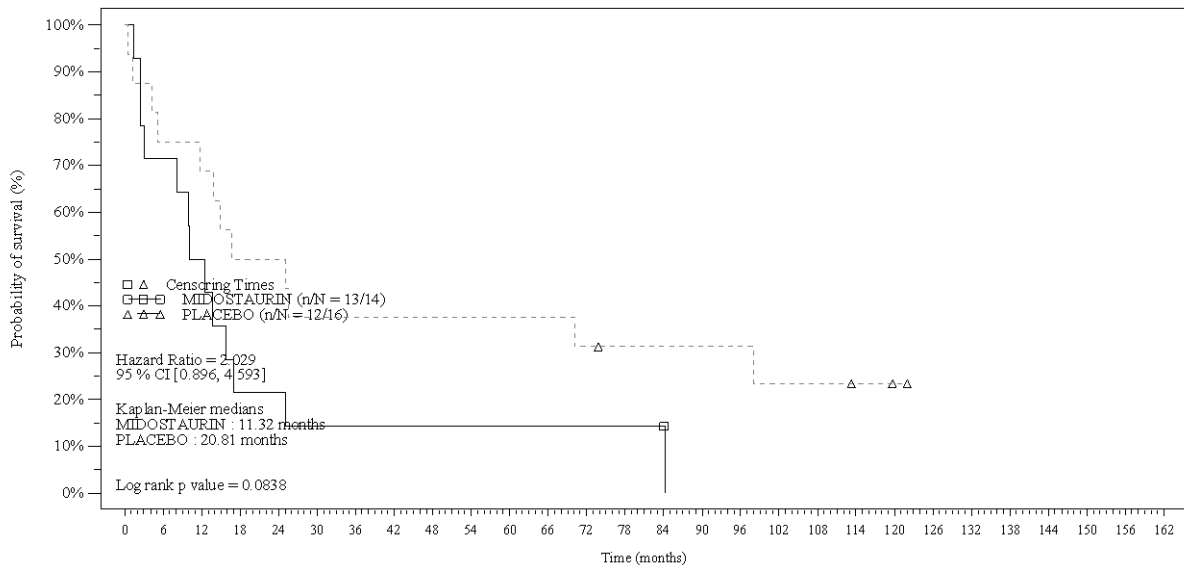
Final version

Abbildung 19: KM-Kurve für den Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Frauen) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.1.1
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (Yes)



No. of patients still at risk		Time (months)																											
Time (months)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
MIDOSTAURIN		14	10	7	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO		16	12	11	8	8	6	6	6	6	6	6	6	5	4	4	4	4	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/eff/f5_211.sas - 22MAY2023 10:51

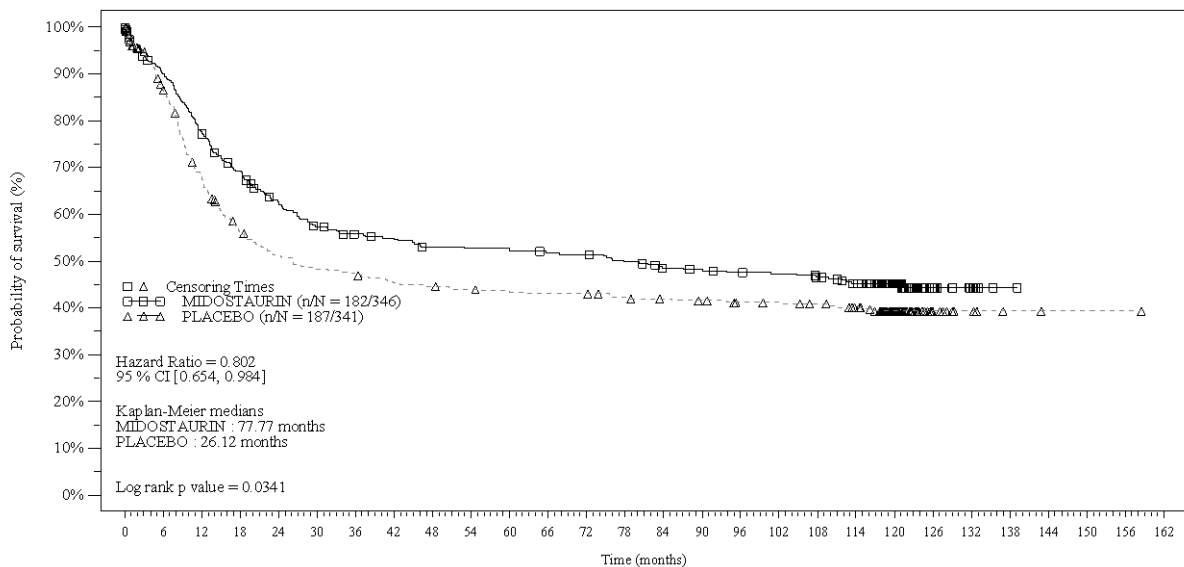
Final version

Abbildung 20: KM-Kurve für den Endpunkt OS ohne Zensurierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Ja) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.1.1
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (No)



No. of patients still at risk																												
Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
MIDOSTAURIN	346	304	262	231	205	187	179	175	168	167	163	162	156	149	147	144	142	138	130	86	14	6	1	0	0	0	0	0
PLACEBO	341	272	210	171	155	146	142	136	134	131	129	127	127	123	120	118	114	113	110	104	65	11	5	2	1	1	1	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/eff/f5_211.sas - 22MAY2023 10:51

Final version

Abbildung 21: KM-Kurve für den Endpunkt OS ohne Zensurierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Nein) – Studie **RATIFY**

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

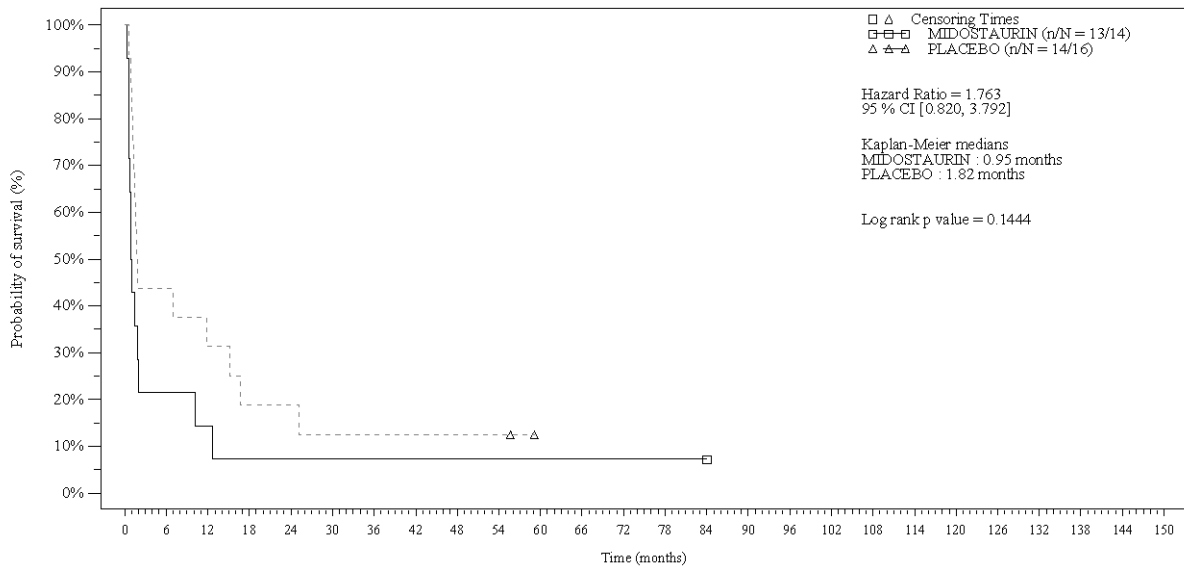
RATIFY Analyse / Subgruppen	Midostaurin (N=360)			Vergleichstherapie (N=357)			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] ^b	p-Wert ^c
EFS ohne Zensierung nach SZT								
Vorherige MDS						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,042		
Ja	14	13 (92,9)	0,95 [0,59; 2,00]	16	14 (87,5)	1,82 [1,18; 15,18]	1,76 [0,82; 3,79]	0,144
Nein	346	253 (73,1)	8,90 [5,88; 12,62]	341	270 (79,2)	3,58 [1,94; 5,91]	0,78 [0,65; 0,92]	0,004
a: Mediane Zeit und zugehörige 95%-KI nach KM b: HR aus einem Cox-proportionalen Hazard-Modell c: Zweiseitiger Log-Rank-Test d: Cox-proportionales Hazard-Modell mit Faktoren für die Behandlung, die relevante Subgruppe und die Interaktion aus Behandlung und der relevanten Subgruppe Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.2.1

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start (Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (Yes)



No. of patients still at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
Time (months)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN		14	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO		16	7	5	3	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

/vcb/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_221.sas - 22MAY2023 11:11

Final version

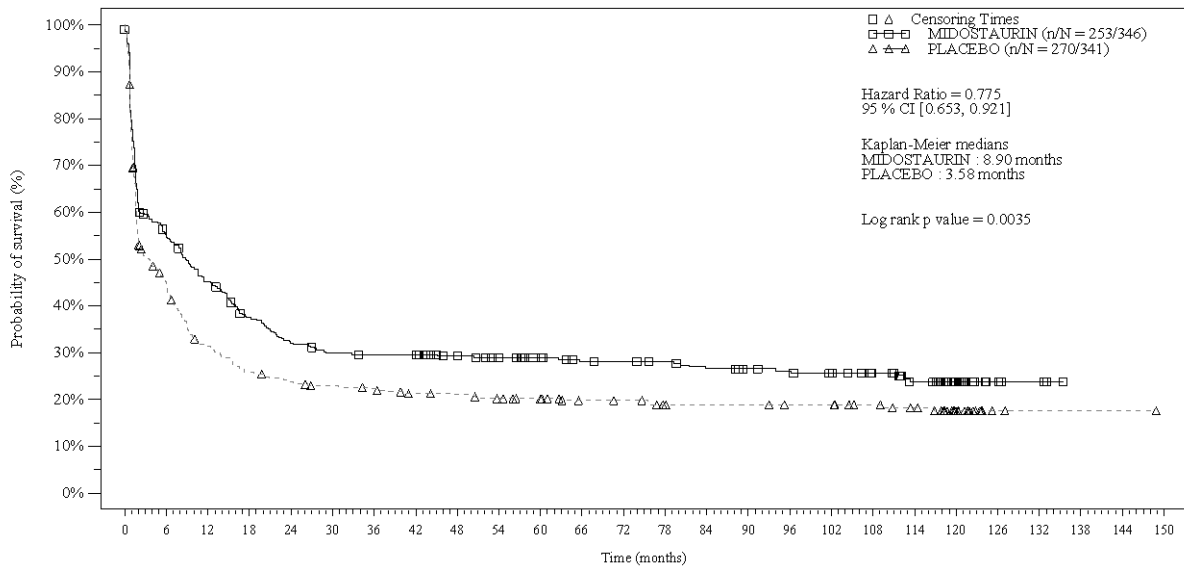
Abbildung 22: KM-Kurve für den Endpunkt EFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Ja) - Studie **RATIFY**

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.2.1

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start (Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (No)



No. of patients still at risk																										
Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	346	188	153	124	106	98	96	96	88	82	77	71	70	68	63	59	57	54	49	39	21	5	3	0	0	0
PLACEBO	341	146	101	83	75	71	68	62	60	56	52	45	44	39	38	38	36	36	32	28	16	2	1	1	1	0

/vcb/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa9f5_221.sas - 22MAY2023 11:11

Final version

Abbildung 23: KM-Kurve für den Endpunkt EFS ohne Zensierung nach SZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Nein) – Studie **RATIFY**

Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE mit statistisch signifikanter Interaktion in der Gesamtpopulation**Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE (Gesamtraten)**

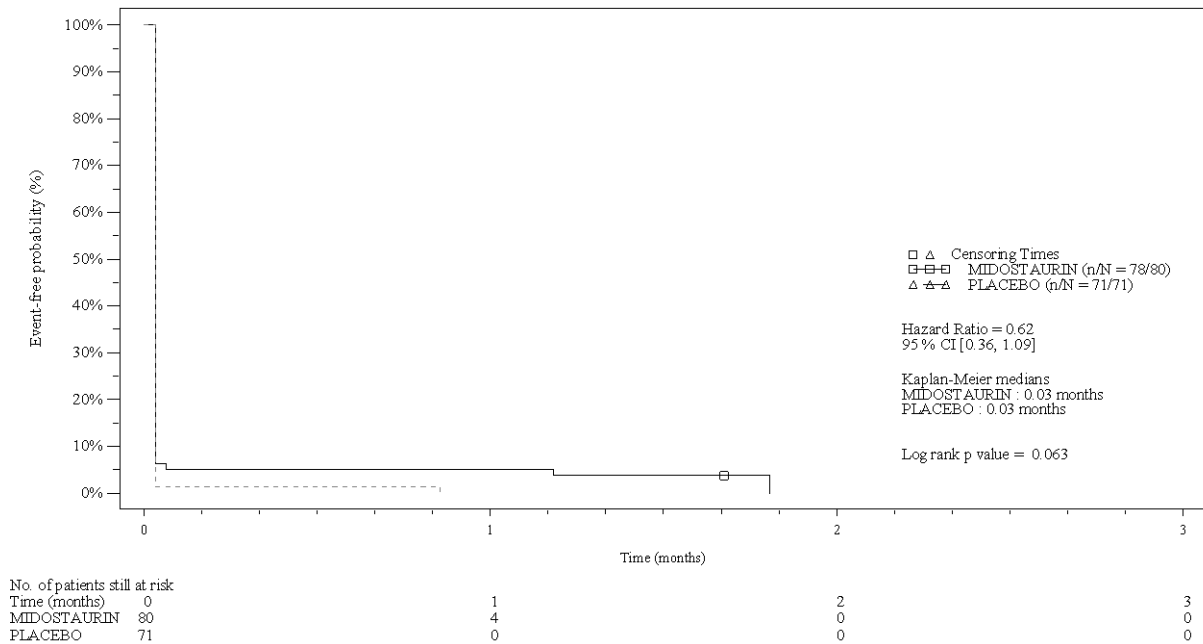
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE jeglichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **RATIFY**

RATIFY Endpunkt / Subgruppe	Midostaurin (N=345)			Vergleichstherapie (N=335)			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren)								
FLT3-Mutationstyp						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,040		
TKD	80	78 (97,5)	0,03 [n. b.; n. b.]	71	71 (100)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,62 [0,36; 1,09]	0,063
ITD	264	261 (98,9)	0,03 [n. b.; n. b.]	262	256 (97,7)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,19 [0,93; 1,53]	0,290
Region						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,019		
Nordamerika	116	114 (98,3)	0,03 [n. b.; n. b.]	109	108 (99,1)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,78 [0,55; 1,11]	0,111
Andere als Nordamerika	229	226 (98,7)	0,03 [n. b.; n. b.]	226	221 (97,8)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,39 [1,01; 1,91]	0,126
ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,031		
0-1	312	309 (99,0)	0,03 [n. b.; n. b.]	293	288 (98,3)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,20 [0,94; 1,52]	0,176
≥ 2	33	31 (93,9)	0,03 [n. b.; n. b.]	42	41 (97,6)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,60 [0,33; 1,12]	0,089
<p>a: Mediane Zeit und zugehörige 95%-KI nach KM</p> <p>b: HR aus einem Cox-proportionalen Hazard-Modell</p> <p>c: Zweiseitiger Log-Rank-Test</p> <p>d: Cox-proportionales Hazard-Modell mit Faktoren für die Behandlung, die relevante Subgruppe und die Interaktion aus Behandlung und der relevanten Subgruppe</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.2.1
Grade ≥ 3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

FLT3 mutation Type : TKD mutated patients



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa9t5_421.sas - 22MAY2023 12:16

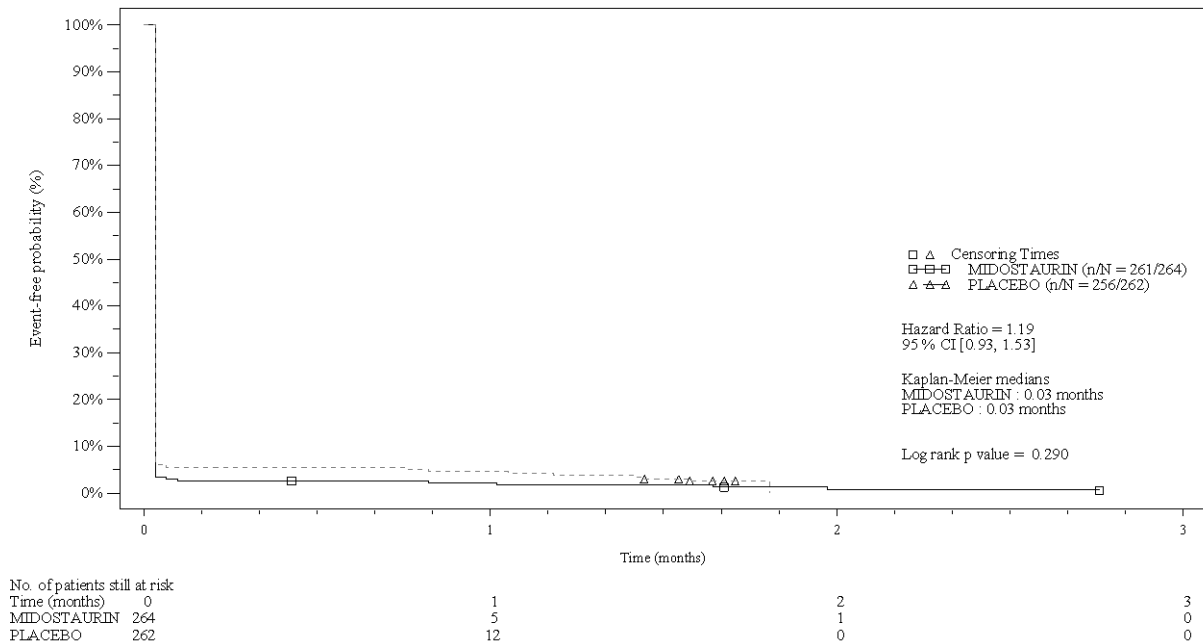
Final version

Abbildung 24: KM-Kurve für den Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: TKD) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.2.1
Grade ≥ 3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

FLT3 mutation Type : ITD mutated patients



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa9t5_421.sas - 22MAY2023 12:16

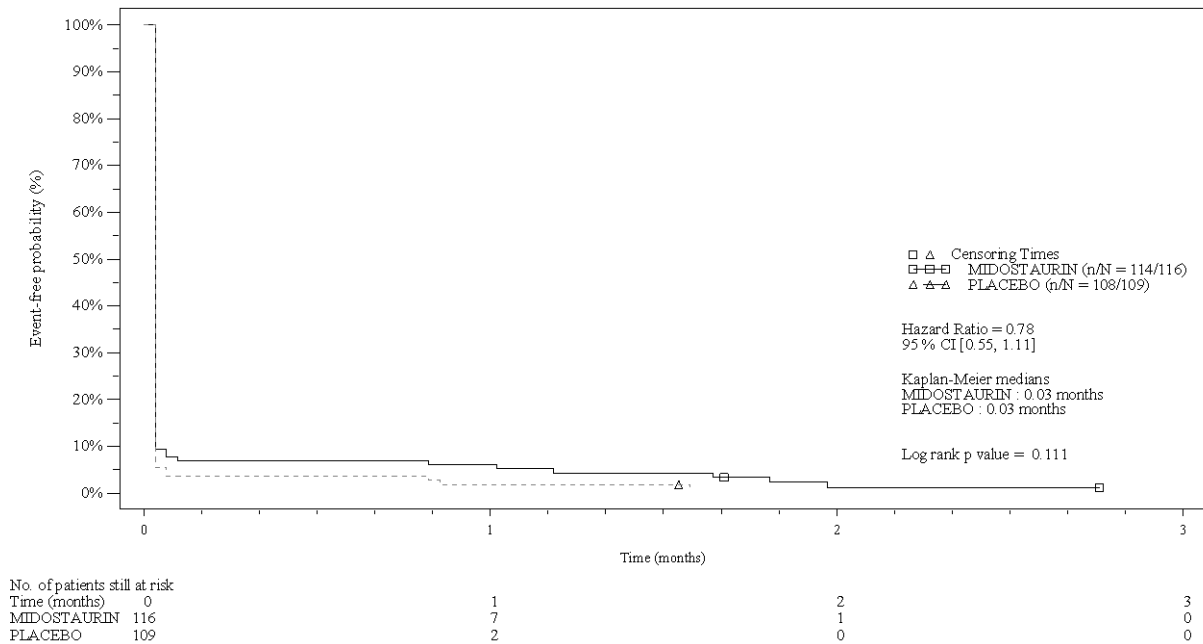
Final version

Abbildung 25: KM-Kurve für Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: ITD) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.2.1
Grade ≥ 3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Region : North America: Yes



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa9f5_421.sas - 22MAY2023 12:16

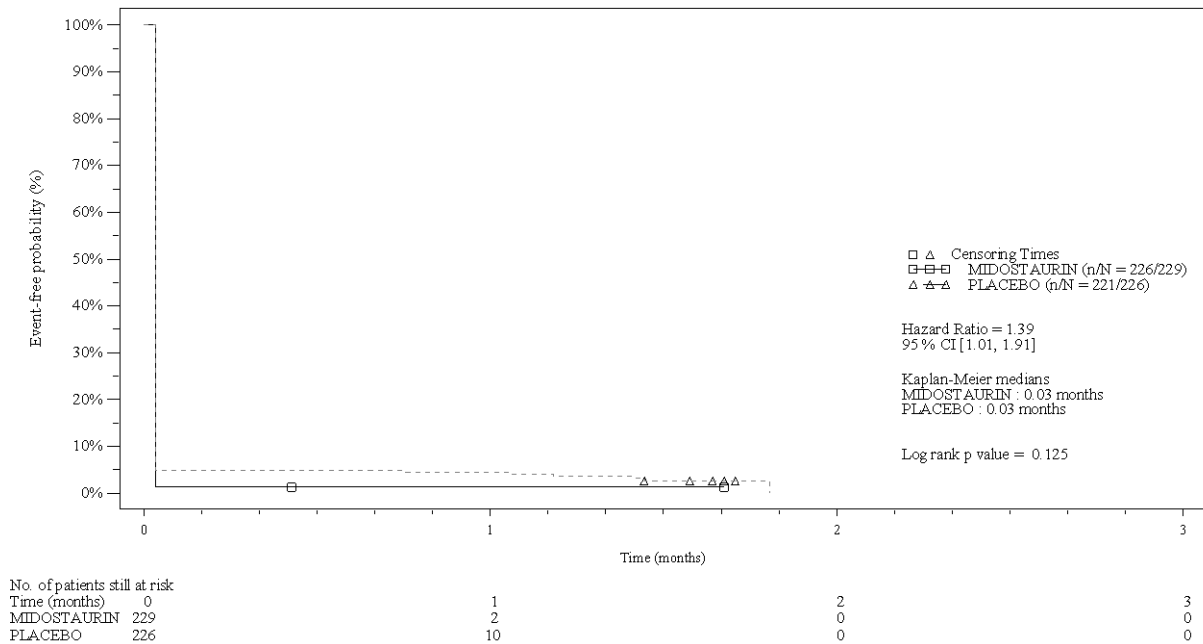
Final version

Abbildung 26: KM-Kurve für Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Nordamerika) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.2.1
Grade ≥ 3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Region : North America: No



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa9f5_421.sas - 22MAY2023 12:16

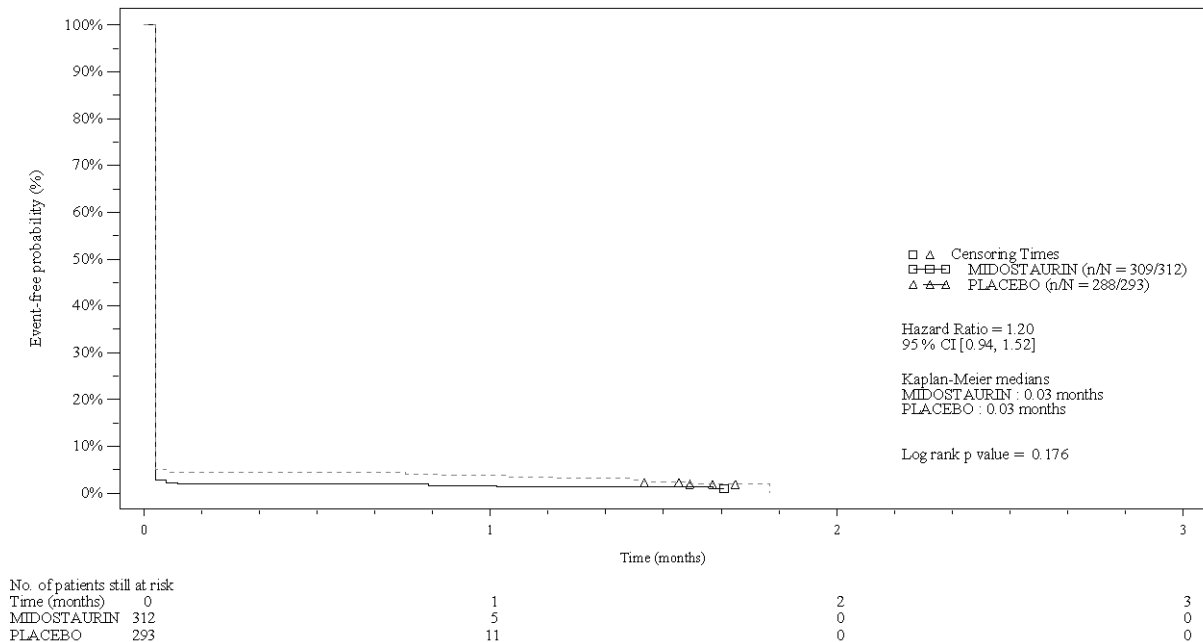
Final version

Abbildung 27: KM-Kurve für Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Andere als Nordamerika) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.2.1
Grade ≥ 3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

ECOG performance category : 0 - 1



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa9f5_421.sas - 22MAY2023 12:16

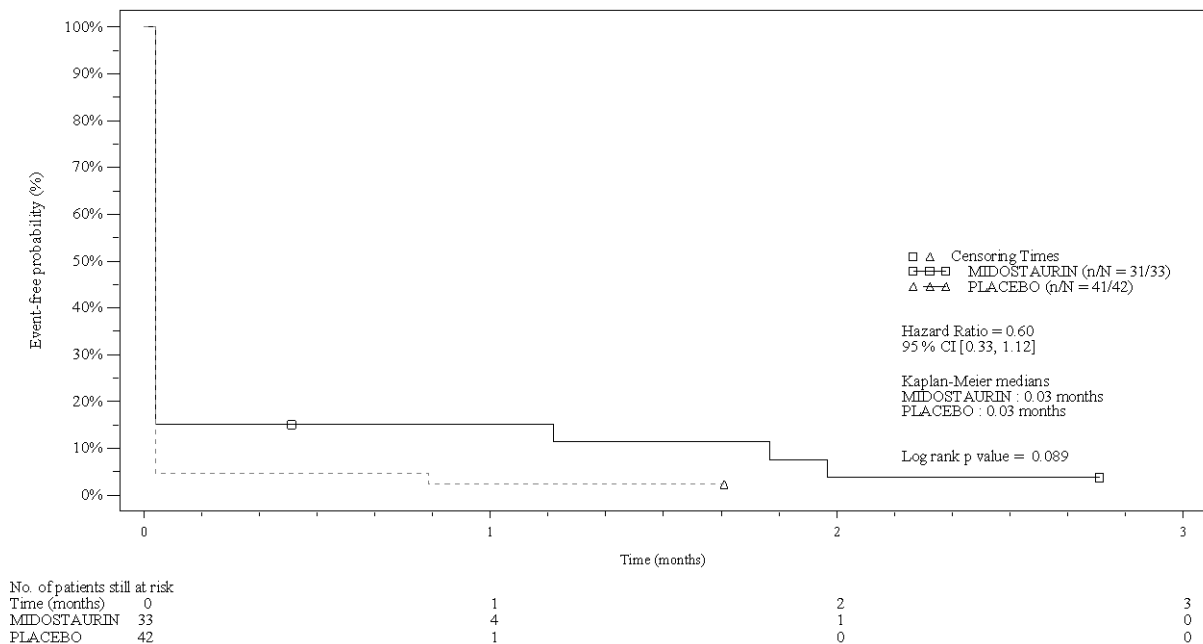
Final version

Abbildung 28: KM-Kurve für Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: 0-1) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.2.1
Grade ≥ 3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

ECOG performance category : ≥ 2



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa9f5_421.sas - 22MAY2023 12:16

Final version

Abbildung 29: KM-Kurve für Endpunkt UE (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: ≥ 2) – Studie **RATIFY**

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Subgruppenanalysen zum Endpunkt AESI

RATIFY Endpunkt / Subgruppe	Midostaurin (N=345)			Vergleichstherapie (N=335)			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
Hämatologische Toxizität: AESI jeglichen Schweregrads								
FLT3-Mutationstyp p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,039								
TKD	80	78 (97,5)	0,03 [n. b.; n. b.]	71	71 (100)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,62 [0,36; 1,09]	0,063
ITD	264	261 (98,9)	0,03 [n. b.; n. b.]	262	256 (97,7)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,19 [0,93; 1,53]	0,290
Region p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,020								
Nordamerika	116	114 (98,3)	0,03 [n. b.; n. b.]	109	108 (99,1)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,78 [0,55; 1,11]	0,129
Andere als Nordamerika	229	226 (98,7)	0,03 [n. b.; n. b.]	226	221 (97,8)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,39 [1,01; 1,91]	0,126
ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala) p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,040								
0-1	312	309 (99,0)	0,03 [n. b.; n. b.]	293	288 (98,3)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,20 [0,94; 1,52]	0,176
≥2	33	31 (93,9)	0,03 [n. b.; n. b.]	42	41 (97,6)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,62 [0,34; 1,14]	0,146

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

RATIFY Endpunkt / Subgruppe	Midostaurin (N=345)			Vergleichstherapie (N=335)			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
Hämatologische Toxizität: CTCAE-Grad 1/2								
Vorherige MDS						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,009		
Ja	14	3 (21,4)	7,36 [5,39; n. b.]	15	11 (73,3)	1,22 [0,03; 8,25]	0,22 [0,06; 0,80]	0,013
Nein	331	185 (55,9)	4,04 [3,09; 5,49]	320	166 [51,9]	4,14 [3,45; 5,19]	1,07 [0,87; 1,32]	0,502
Hämatologische Toxizität: CTCAE-Grad ≥3								
FLT3-Mutationstyp						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,038		
TKD	80	78 (97,5)	0,03 [n. b.; n. b.]	71	71 (100)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,62 [0,36; 1,09]	0,063
ITD	264	261 (98,9)	0,03 [n. b.; n. b.]	262	256 (97,7)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,19 [0,93; 1,53]	0,290
Region						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,018		
Nordamerika	116	114 (98,3)	0,03 [n. b.; n. b.]	109	108 (99,1)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,78 [0,55; 1,11]	0,111
Andere als Nordamerika	229	226 (98,7)	0,03 [n. b.; n. b.]	226	221 (97,8)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,39 [1,01; 1,91]	0,126
ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala)						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,030		
0-1	312	309 (99,0)	0,03 [n. b.; n. b.]	293	288 (98,3)	0,03 [n. b.; n. b.]	1,20 [0,94; 1,52]	0,176
≥2	33	31 (93,9)	0,03 [n. b.; n. b.]	42	41 (97,6)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,60 [0,33; 1,12]	0,089

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

RATIFY Endpunkt / Subgruppe	Midostaurin (N=345)			Vergleichstherapie (N=335)			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
Kardiale Toxizität: CTCAE-Grad 1/2								
FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor)						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,050		
TKD-Mutation	80	16 (20,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	71	22 (31,0)		0,54 [0,28; 1,03]	0,066
ITD-Mutation mit einem Allel-verhältnis <0,7	158	35 (22,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	157	31 (19,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,04 [0,64; 1,68]	0,882
ITD-Mutation mit einem Allel-verhältnis ≥0,7	106	26 (24,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	104	16 (15,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,71 [0,92; 3,20]	0,085
FLT3-Mutationstyp						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,029		
TKD	80	16 (20,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	71	22 (31,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,54 [0,28; 1,03]	0,066
ITD	264	61 (23,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	262	47 (17,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,27 [0,87; 1,86]	0,220
Geschlecht						p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,027		
Männer	169	43 (25,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	139	22 (15,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,62 [0,97; 2,71]	0,059
Frauen	176	35 (19,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	196	47 (24,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,74 [0,48; 1,15]	0,194

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

RATIFY Endpunkt / Subgruppe	Midostaurin (N=345)			Vergleichstherapie (N=335)			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
QT-Intervall-Verlängerung: CTCAE-Grad 1/2								
ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala) p-Wert des Interaktionstests^d: p=0,028								
0-1	312	38 (12,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	293	38 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,87 [0,55; 1,36]	0,556
≥2	33	8 (24,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	42	2 (4,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	5,67 [1,20; 26,73]	0,014
Blutungen: AESI jeglichen Schweregrads								
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests^d: p=0,013								
Männer	169	81 (47,9)	5,75 [1,77; n. b.]	139	46 (33,1)	n. b. [4,90; n. b.]	1,57 [1,09; 2,25]	0,015
Frauen	176	89 (50,6)	3,84 [1,51; n. b.]	196	109 (55,6)	2,40 [1,25; 4,90]	0,87 [0,66; 1,15]	0,281
Blutungen: CTCAE-Grad 1/2								
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests^d: p=0,042								
Männer	169	67 (39,6)	n. b. [5,65; n. b.]	139	41 (29,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,44 [0,97; 2,12]	0,072
Frauen	176	79 (44,9)	6,77 [3,42; n. b.]	196	97 (49,5)	4,57 [2,10; n. b.]	0,86 [0,64; 1,16]	0,303

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

RATIFY Endpunkt / Subgruppe	Midostaurin (N=345)			Vergleichstherapie (N=335)			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
Blutungen: CTCAE-Grad ≥3								
FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor) p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,042								
TKD-Mutation	80	10 (12,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	71	11 (15,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,81 [0,34; 1,90]	0,597
ITD-Mutation mit einem Allel- verhältnis <0,7	158	20 (12,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	157	6 (3,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	3,24 [1,30; 8,08]	0,008
ITD-Mutation mit einem Allel- verhältnis ≥0,7	106	12 (11,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	104	14 (13,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,84 [0,39; 1,81]	0,662
Infektionen: AESI jeglichen Schweregrads								
Geschlecht p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,034								
Männer	169	124 (73,4)	1,22 [0,07; 1,68]	139	88 (63,3)	1,64 [0,82; 2,96]	1,18 [0,90; 1,56]	0,205
Frauen	176	116 (65,9)	1,51 [0,89; 2,56]	196	140 (71,4)	0,99 [0,03; 1,35]	0,80 [0,62; 1,02]	0,064
Infektionen: CTCAE-Grad ≥3								
Vorherige MDS p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,030								
Ja	14	10 (71,4)	1,18 [0,03; 2,56]	15	5 (33,3)	n. b. [0,03; n. b.]	2,68 [0,90; 7,95]	0,060
Nein	331	174 (52,6)	3,61 [2,56; 4,53]	320	169 (52,8)	3,19 [2,69; 4,14]	0,94 [0,76; 1,16]	0,547
ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala) p-Wert des Interaktionstests ^d : p=0,026								

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

RATIFY Endpunkt / Subgruppe	Midostaurin (N=345)			Vergleichstherapie (N=335)			Midostaurin vs. Vergleichstherapie	
	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	N	n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95%-KI] ^a	HR ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
0-1	312	163 (52,2)	3,61 [2,56; 5,09]	293	157 (53,6)	2,96 [2,43; 4,14]	0,91 [0,73; 1,13]	0,372
≥2	33	21 (63,6)	1,81 [0,82; 4,21]	42	17 (40,5)	4,76 [2,86; n. b.]	1,96 [1,03; 3,74]	0,036

a: Mediane Zeit und zugehörige 95%-KI nach KM

b: HR aus einem Cox-proportionalen Hazard-Modell

c: Zweiseitiger Log-Rank-Test

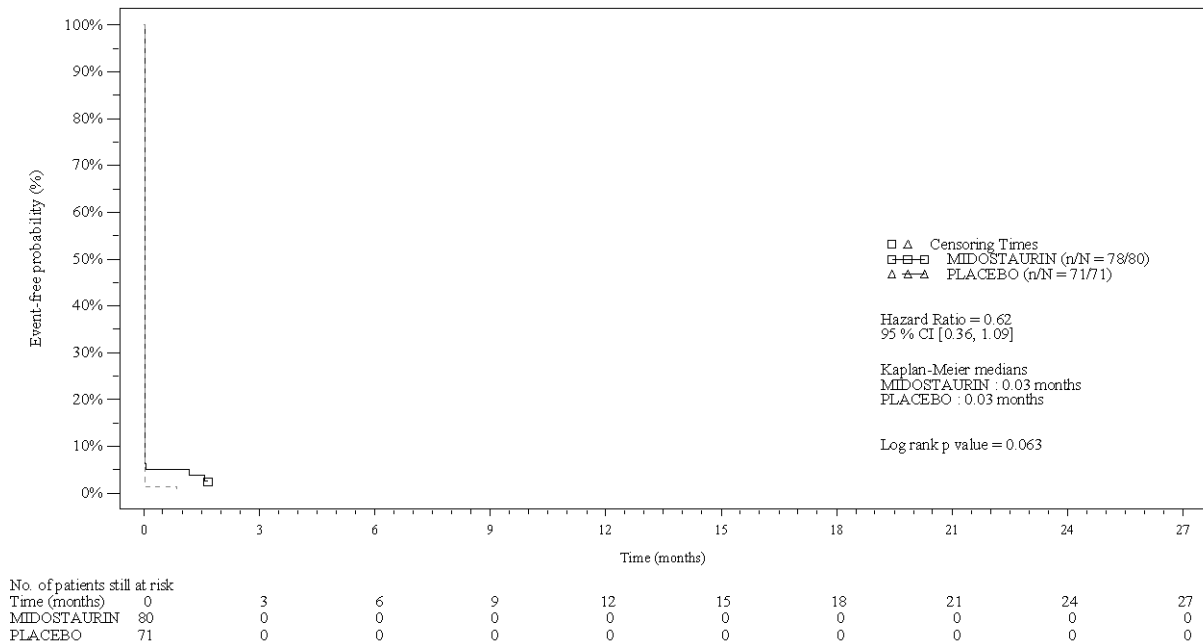
d: Cox-proportionales Hazard-Modell mit Faktoren für die Behandlung, die relevante Subgruppe und die Interaktion aus Behandlung und der relevanten Subgruppe

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
 (Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (TKD mutated patients) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_451.sas - 22MAY2023 13:51

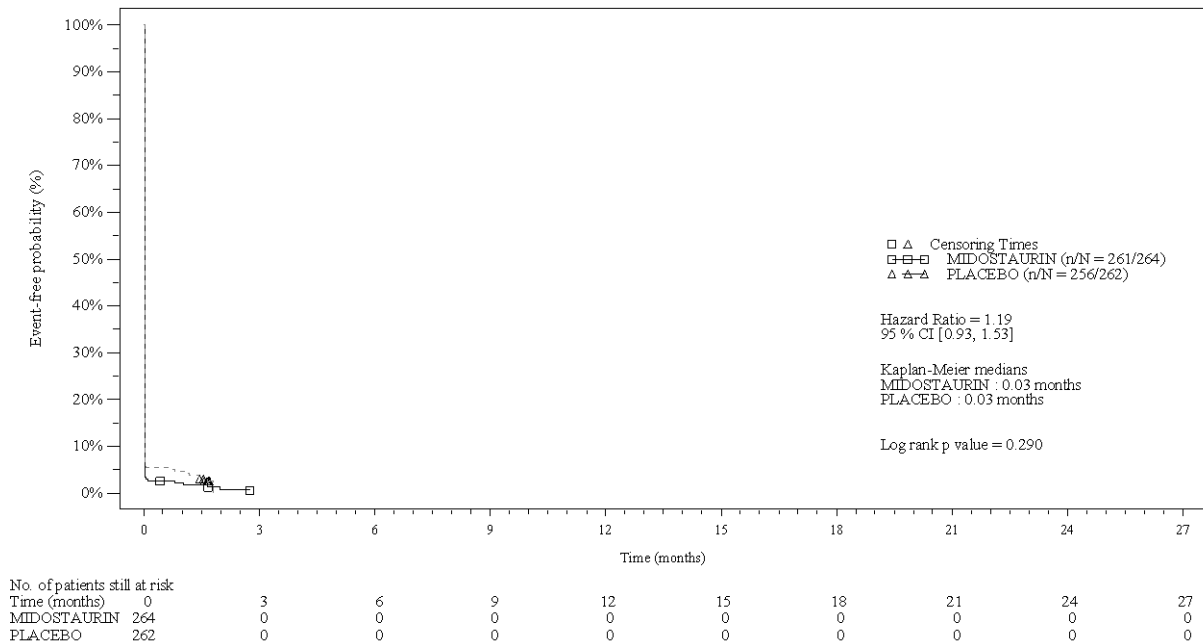
Final version

Abbildung 30: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: TKD) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (ITD mutated patients) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_451.sas - 22MAY2023 13:51

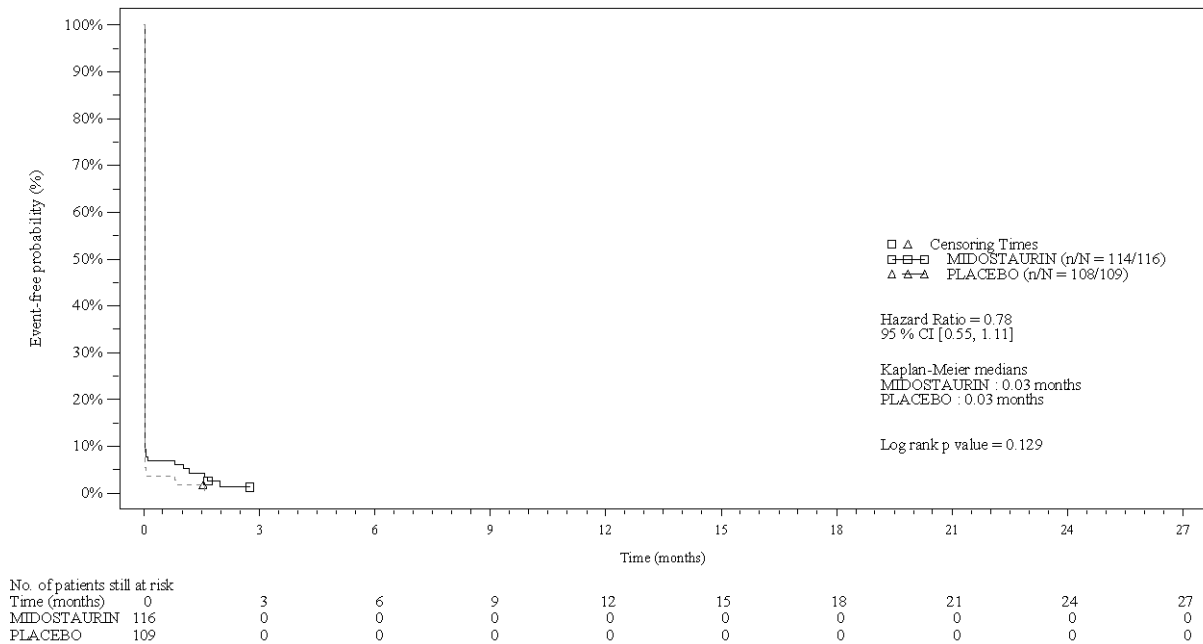
Final version

Abbildung 31: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: ITD) – Studie **RATIFY**

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
 (Safety Set)

Subgroup : Region (North America: Yes) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_451.sas - 22MAY2023 13:51

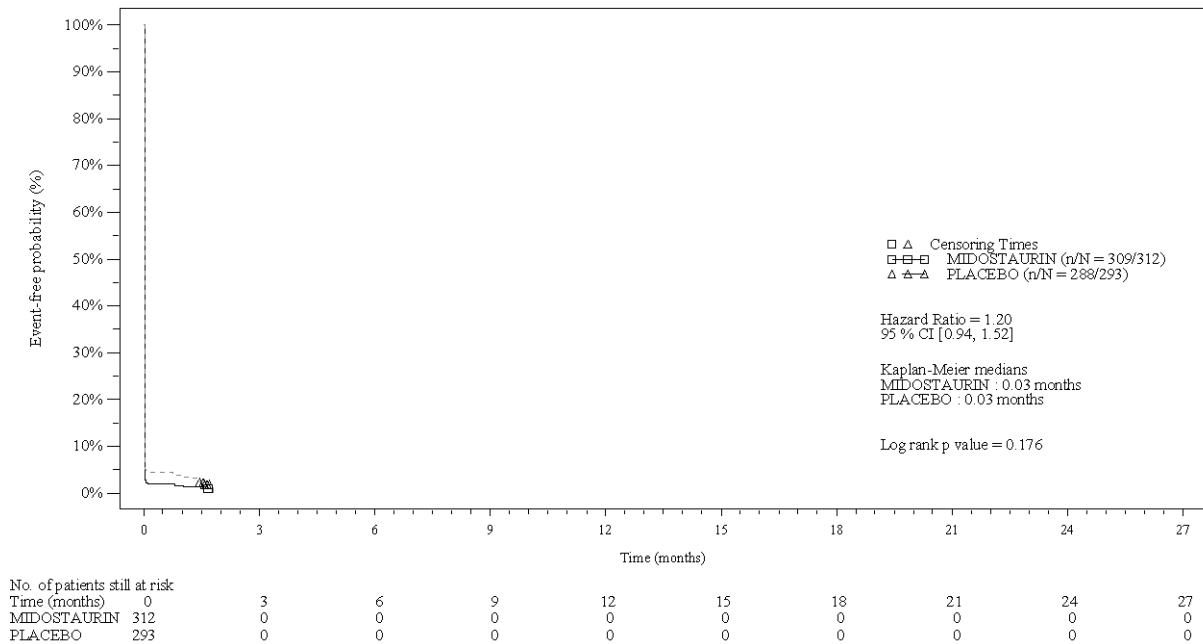
Final version

Abbildung 32: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu bewerten (Subgruppenanalyse Region: Nordamerika) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
 (Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (0 - 1) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_451.sas - 22MAY2023 13:51

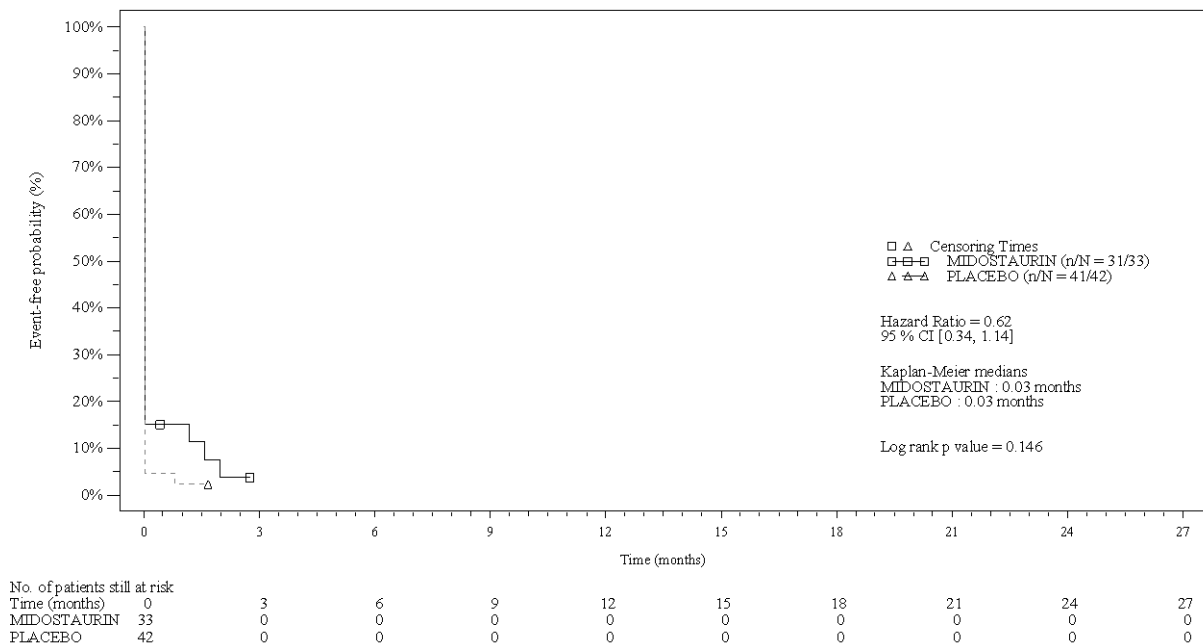
Final version

Abbildung 33: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu bewerten (Subgruppenanalyse ECOG-Status: 0-1) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
 (Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (≥ 2) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_451.sas - 22MAY2023 13:51

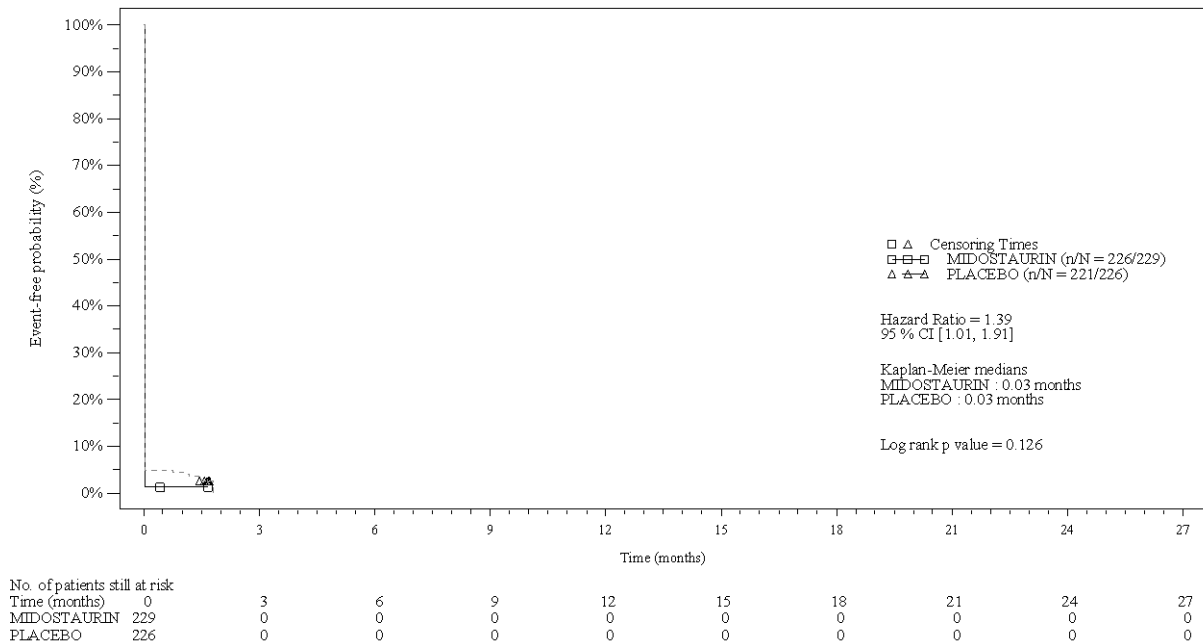
Final version

Abbildung 34: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: ≥ 2) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Region (North America: No) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa9t5_451.sas - 22MAY2023 13:51

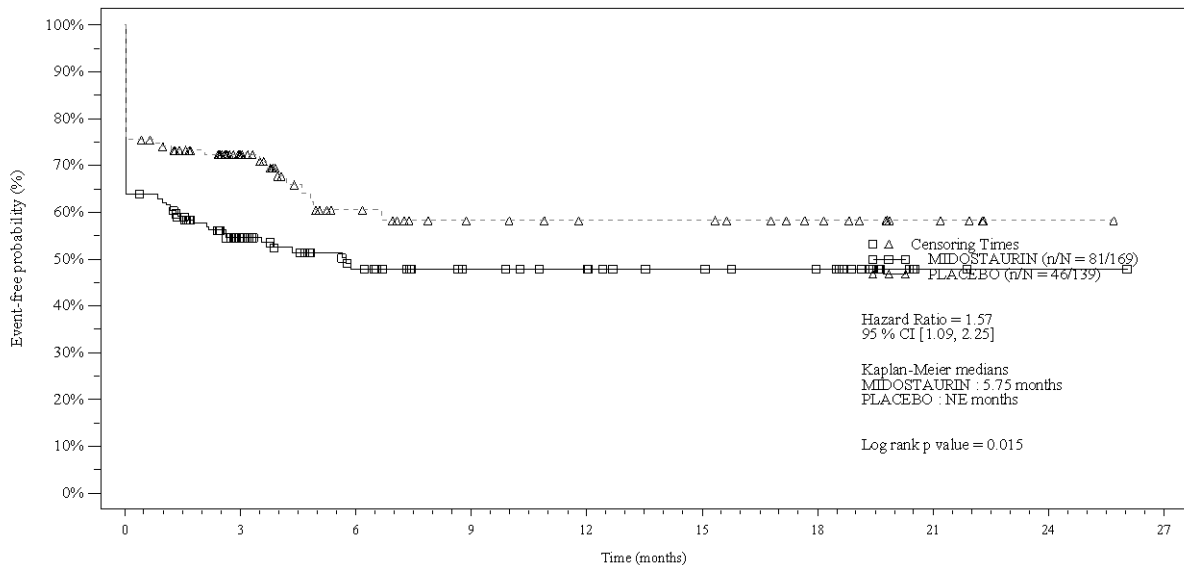
Final version

Abbildung 35: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Andere als Nordamerika) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Gender (Male) : Bleeding



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)										
MIDOSTAURIN	169	61	39	28	25	20	17	2	1	0
PLACEBO	139	57	29	20	17	17	12	5	1	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_451.sas - 22MAY2023 13:51

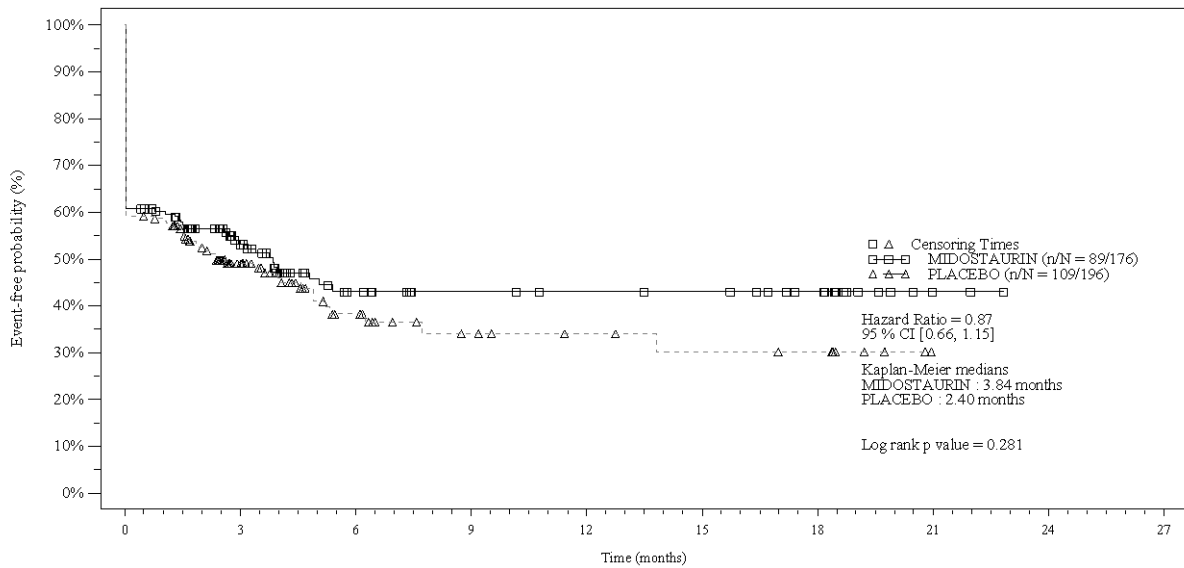
Final version

Abbildung 36: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Männer) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Gender (Female) : Bleeding



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)										
MIDOSTAURIN	176	61	29	22	20	19	14	2	0	0
PLACEBO	196	56	25	13	10	8	7	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_451.sas - 22MAY2023 13:51

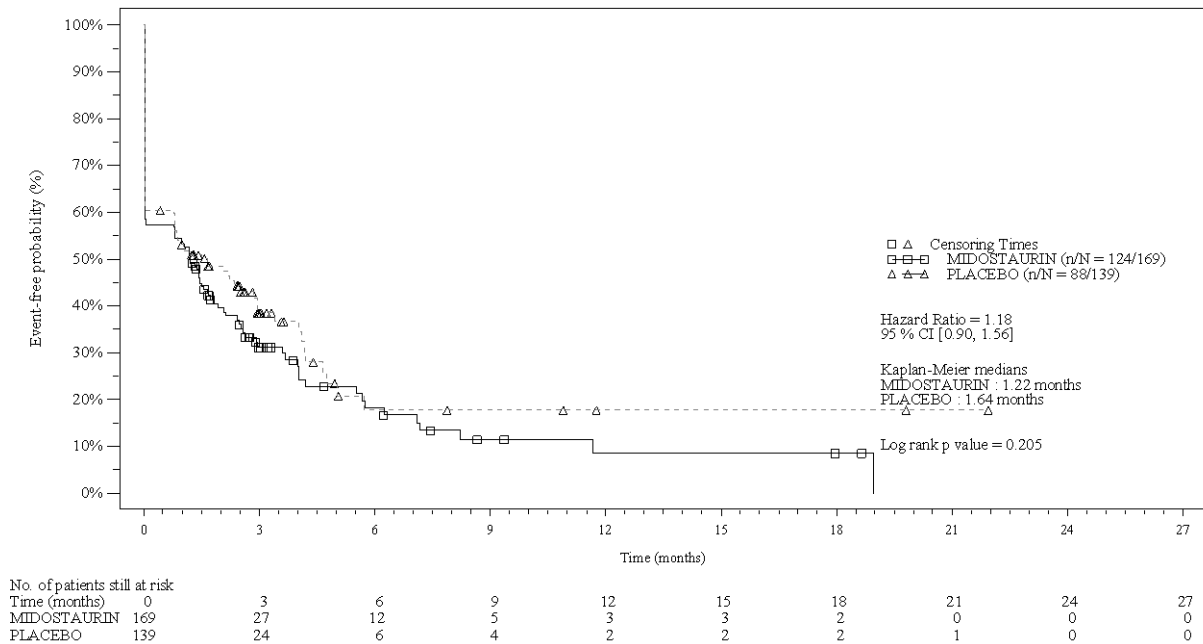
Final version

Abbildung 37: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Frauen) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Gender (Male) : Infections



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_451.sas - 22MAY2023 13:51

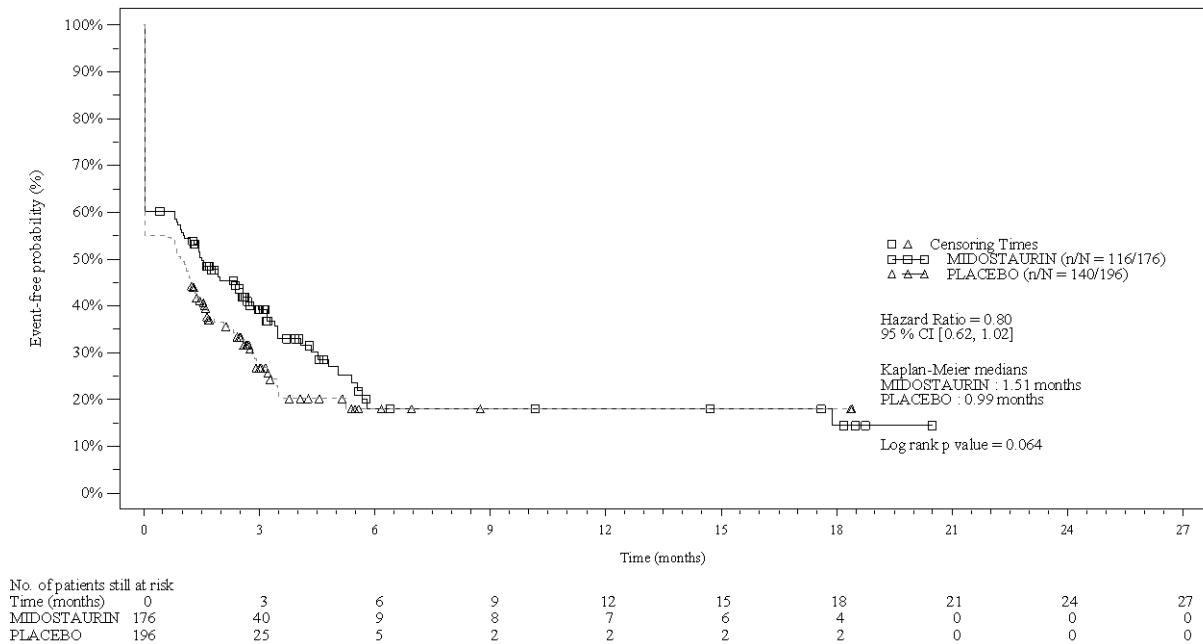
Final version

Abbildung 38: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Männer) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Gender (Female) : Infections



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_451.sas - 22MAY2023 13:51

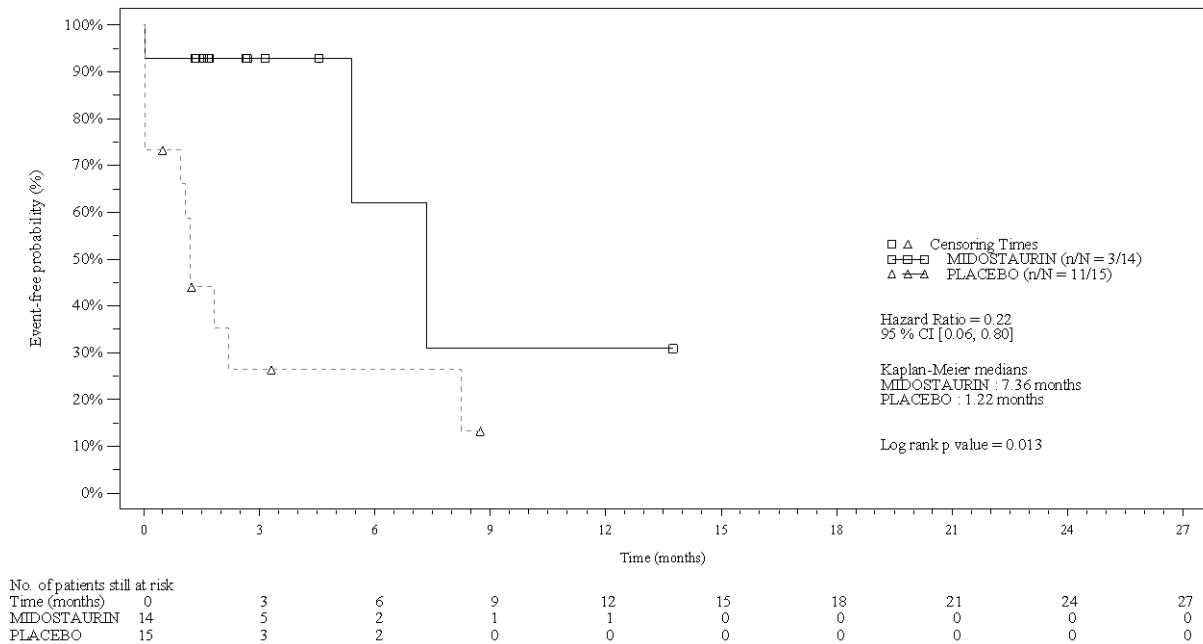
Final version

Abbildung 39: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (Jeglicher Schweregrad, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Frauen) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Prior MDS (Yes) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_452.sas - 22MAY2023 13:54

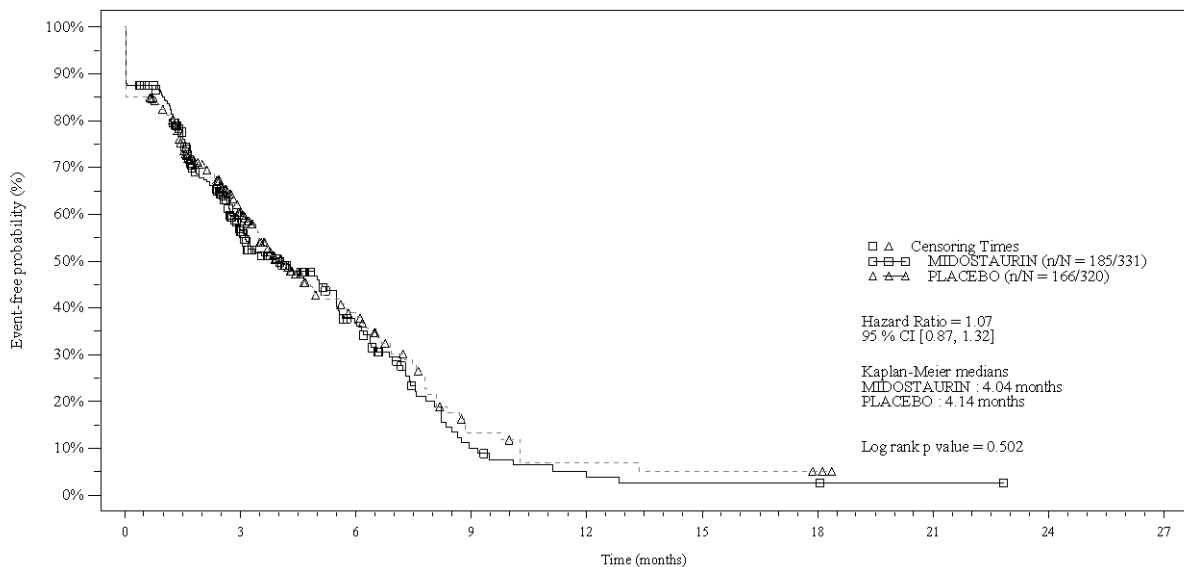
Final version

Abbildung 40: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Ja) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Prior MDS (No) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)										
MIDOSTAURIN	331	109	42	9	3	2	2	1	0	0
PLACEBO	320	104	39	9	4	3	2	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_452.sas - 22MAY2023 13:54

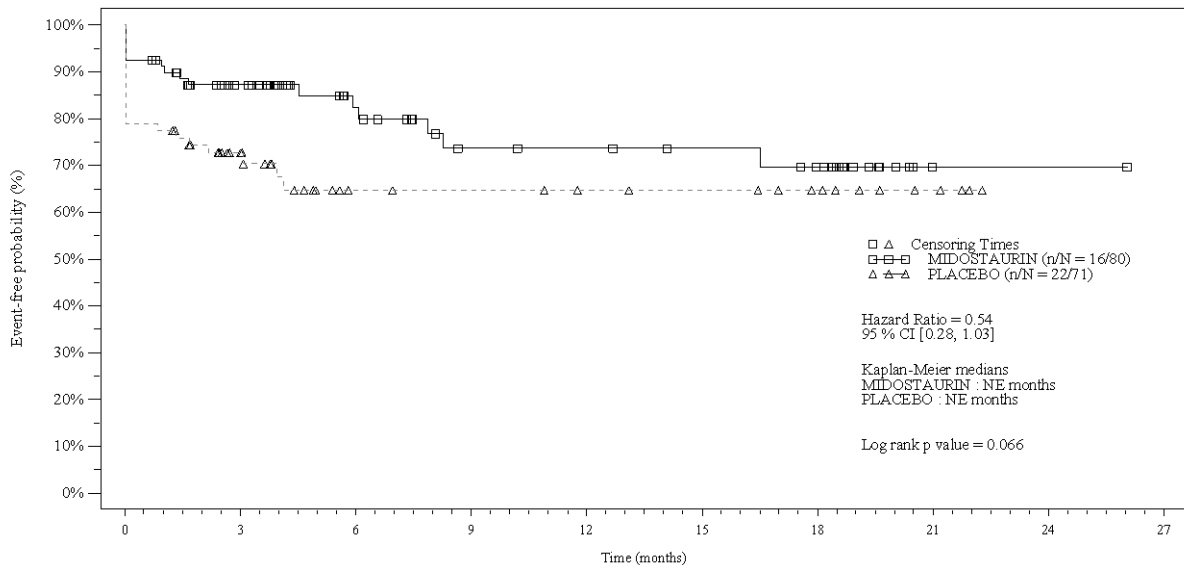
Final version

Abbildung 41: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Nein) – Studie **RATIFY**

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (TKD mutated patients) : Cardiac toxicity



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	80	50	33	22	21	19	16	1	1	0
PLACEBO	71	33	16	15	13	12	9	4	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa/5_452.sas - 22MAY2023 13:54

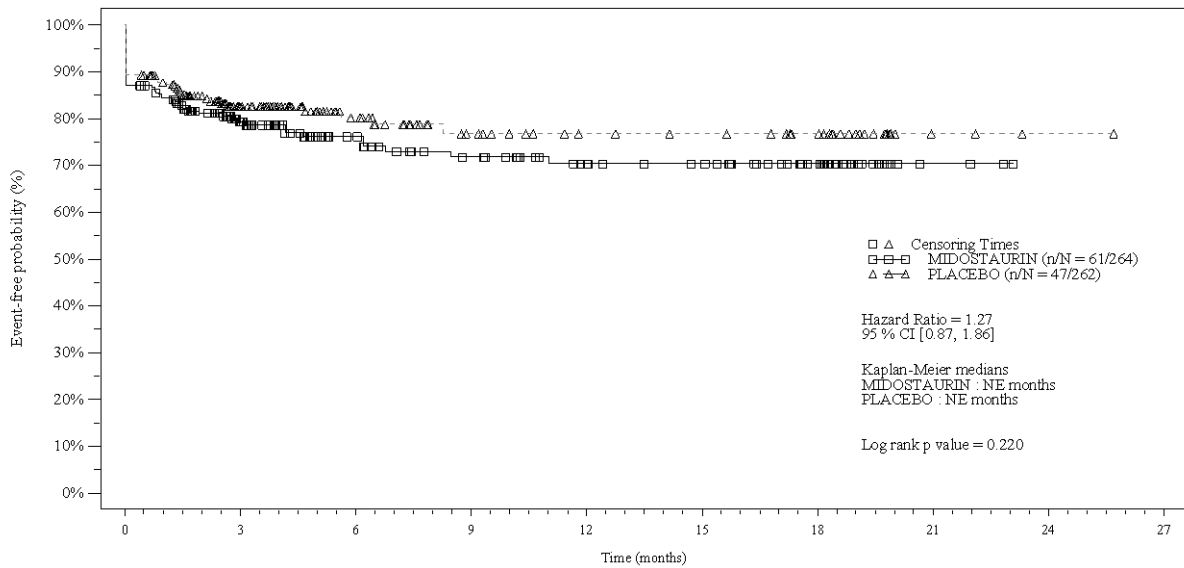
Final version

Abbildung 42: KM-Kurve für Endpunkt AESI Kardiale Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: TKD) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (ITD mutated patients) : Cardiac toxicity



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)										
MIDOSTAURIN	264	123	76	59	47	42	26	3	0	0
PLACEBO	262	115	61	36	28	26	21	3	1	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa/5_452.sas - 22MAY2023 13:54

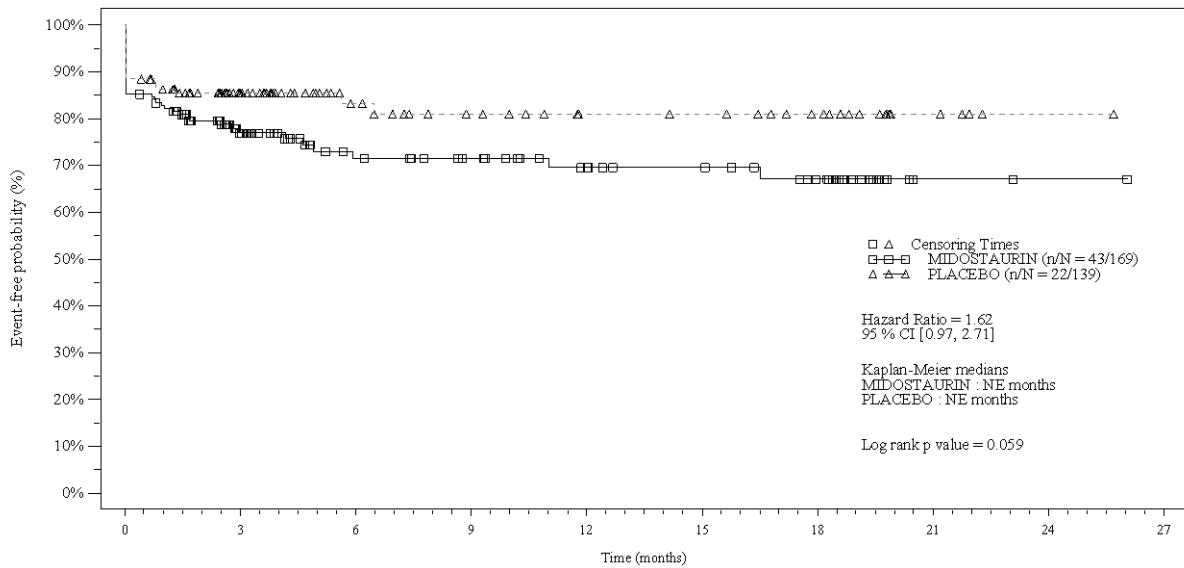
Final version

Abbildung 43: KM-Kurve für Endpunkt AESI Kardiale Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: ITD) – Studie **RATIFY**

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Gender (Male) : Cardiac toxicity



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)										
MIDOSTAURIN	169	79	50	42	34	30	22	2	1	0
PLACEBO	139	66	37	28	22	21	16	5	1	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa/5_452.sas - 22MAY2023 13:54

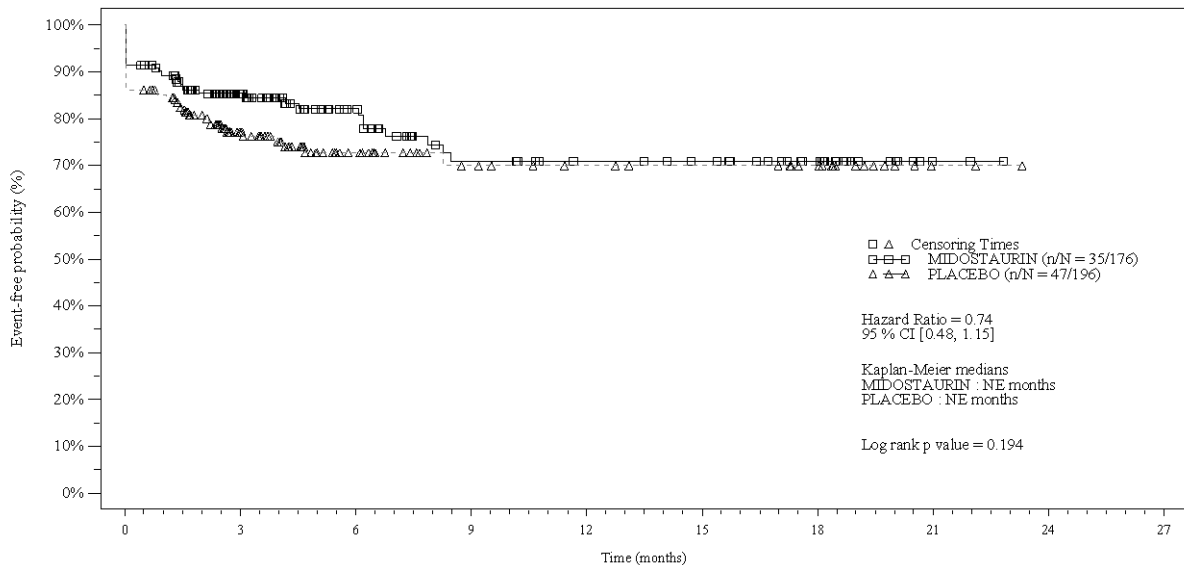
Final version

Abbildung 44: KM-Kurve für Endpunkt AESI Kardiale Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Männer) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Gender (Female) : Cardiac toxicity



No. of patients still at risk										
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	176	95	59	39	34	31	20	2	0	0
PLACEBO	196	84	41	24	20	18	14	2	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_452.sas - 22MAY2023 13:54

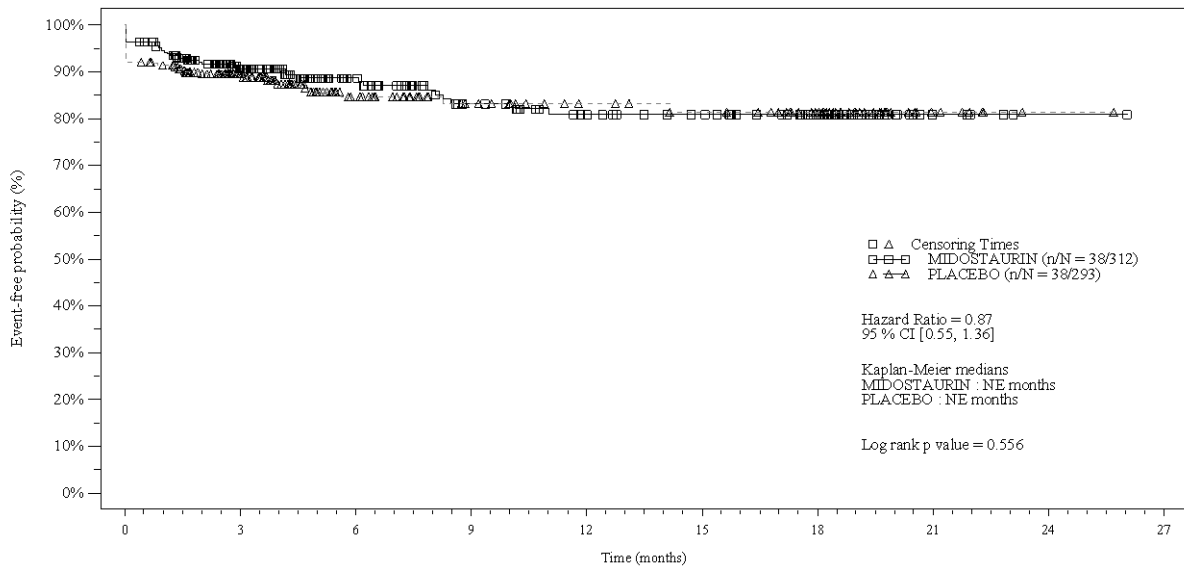
Final version

Abbildung 45: KM-Kurve für Endpunkt AESI Kardiale Toxizität (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Frauen) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (0 - 1) : QT Prolongation



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)										
MIDOSTAURIN	312	179	111	81	67	60	42	5	1	0
PLACEBO	293	151	79	56	47	43	33	8	1	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa/5_452.sas - 22MAY2023 13:54

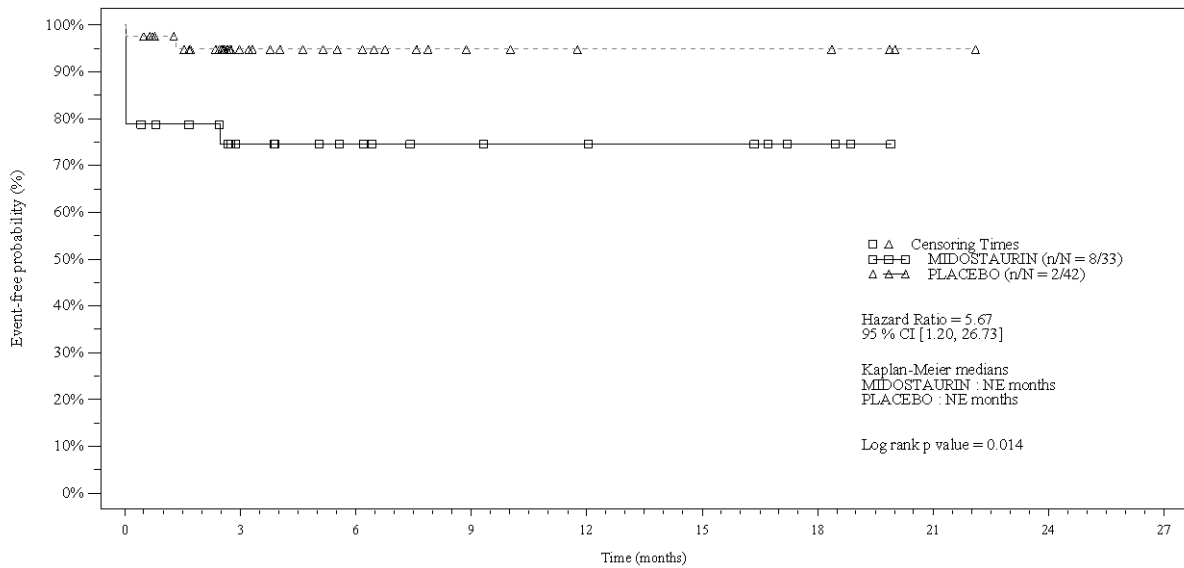
Final version

Abbildung 46: KM-Kurve für Endpunkt AESI QT-Intervall-Verlängerung (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: 0-1) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (≥ 2) : QT Prolongation



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)										
MIDOSTAURIN	33	15	11	8	7	6	3	0	0	0
PLACEBO	42	20	12	6	4	4	4	1	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_452.sas - 22MAY2023 13:54

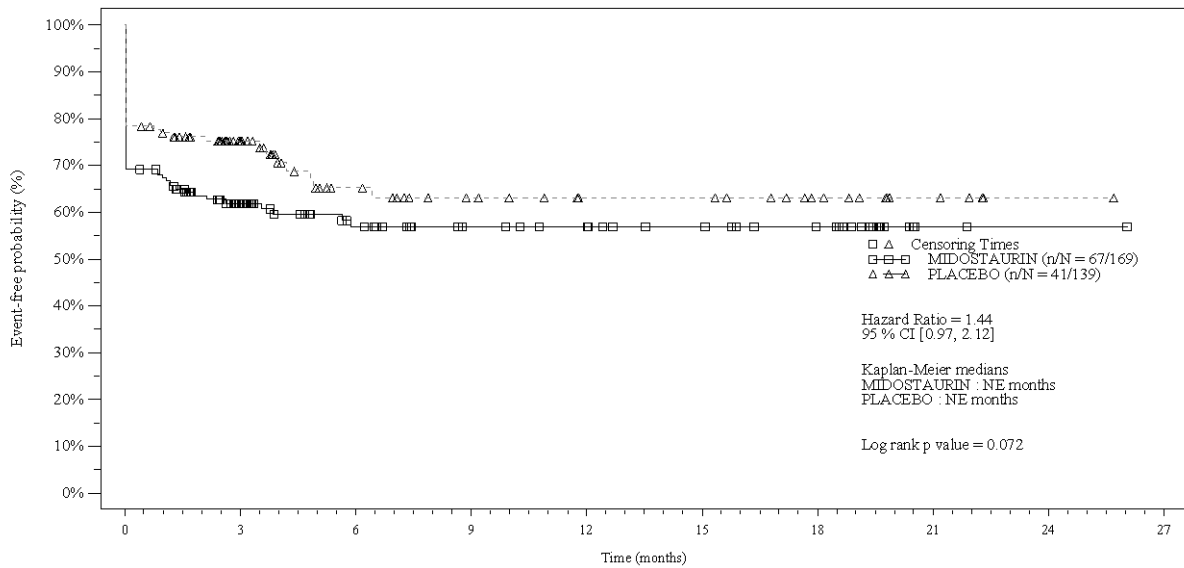
Final version

Abbildung 47: KM-Kurve für Endpunkt AESI QT-Intervall-Verlängerung (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: ≥ 2) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Gender (Male) : Bleeding



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)										
MIDOSTAURIN	169	64	42	31	28	23	18	2	1	0
PLACEBO	139	59	32	23	18	18	12	5	1	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_452.sas - 22MAY2023 13:54

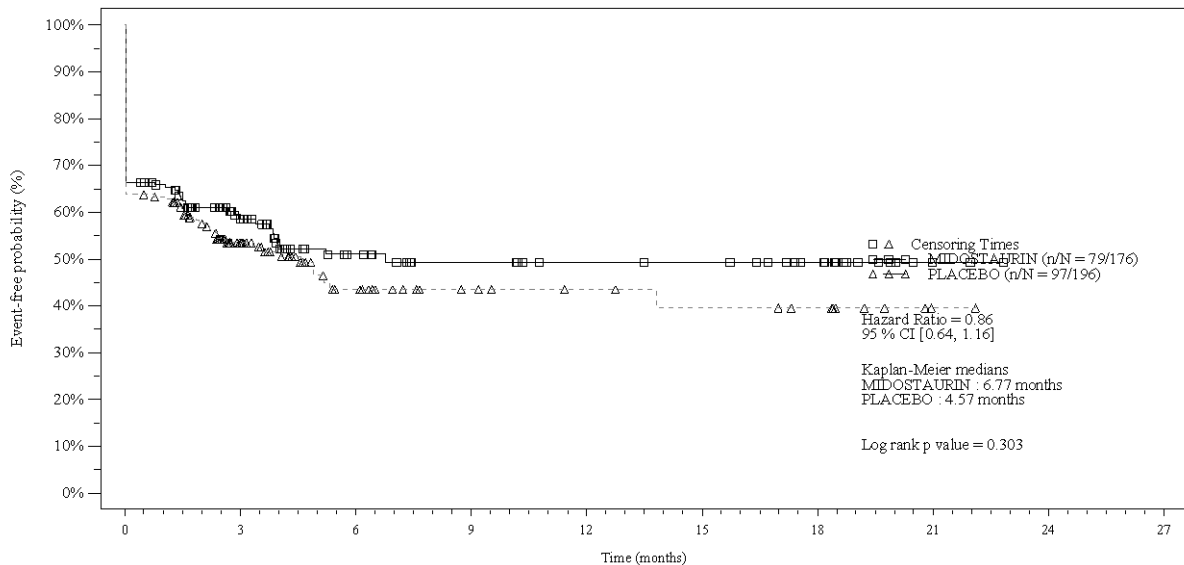
Final version

Abbildung 48: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Männer) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Gender (Female) : Bleeding



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)										
MIDOSTAURIN	176	67	36	27	23	22	16	2	0	0
PLACEBO	196	61	27	15	12	10	8	1	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_452.sas - 22MAY2023 13:54

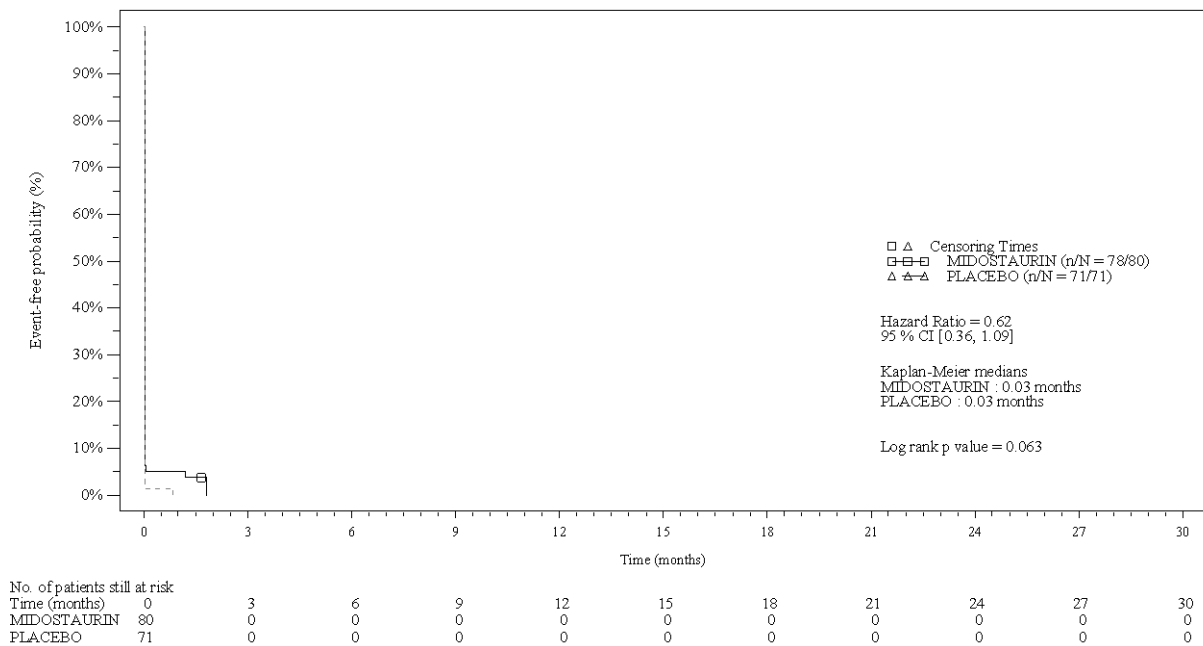
Final version

Abbildung 49: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad 1-2, alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Geschlecht: Frauen) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (TKD mutated patients) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa9t5_453.sas - 22MAY2023 13:57

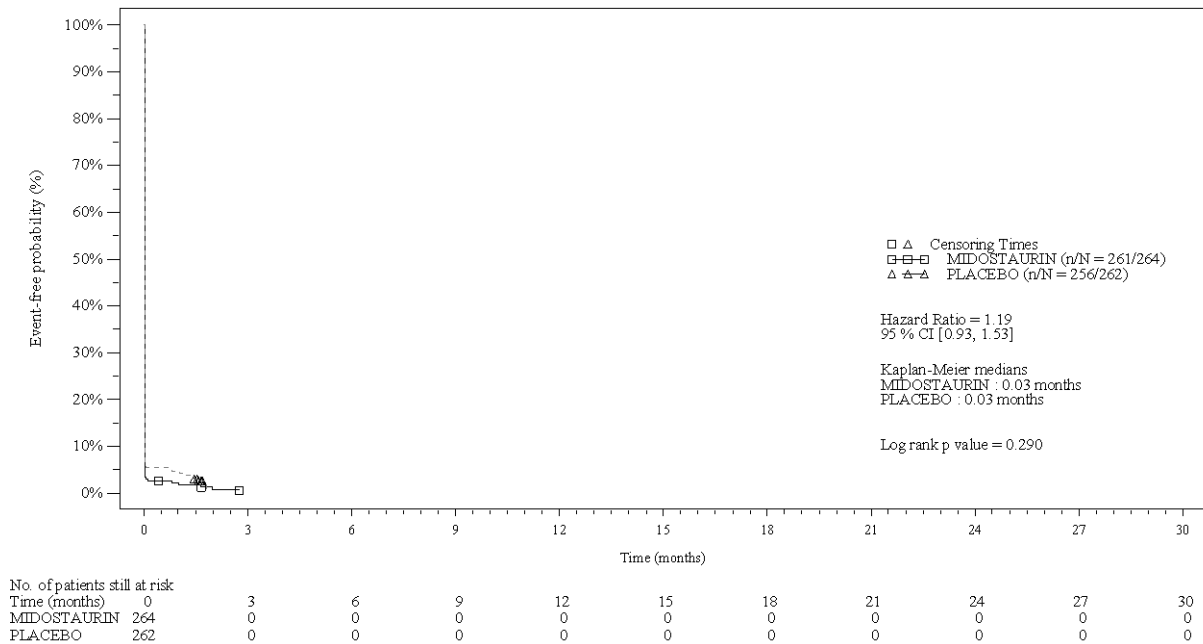
Final version

Abbildung 50: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: TKD) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (ITD mutated patients) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa9t5_453.sas - 22MAY2023 13:57

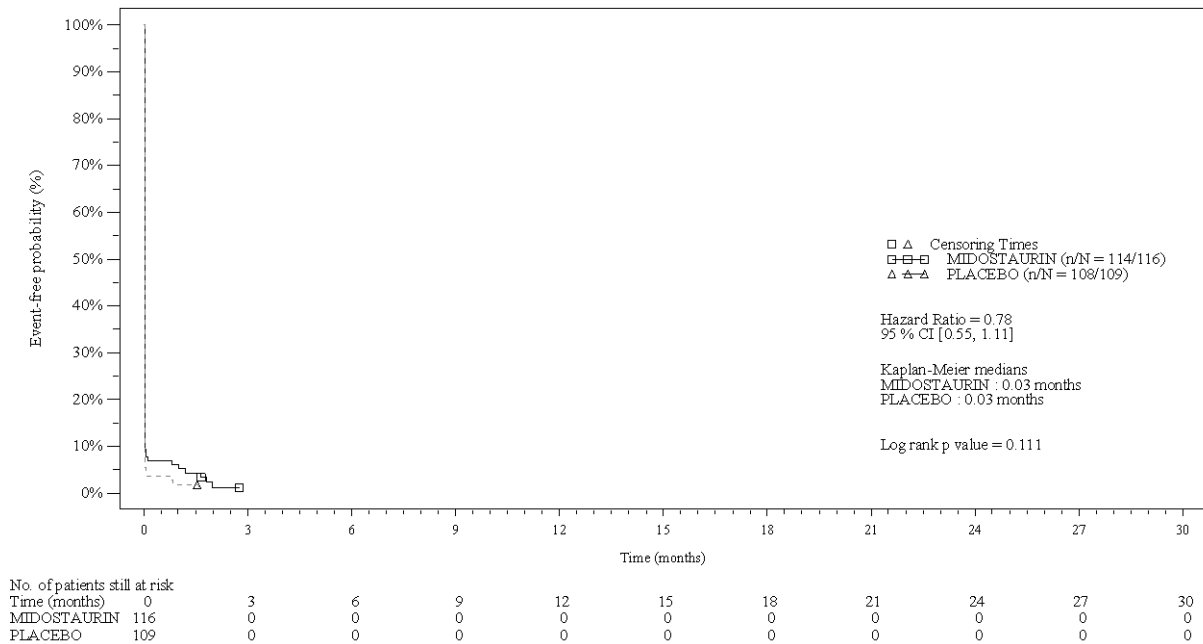
Final version

Abbildung 51: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutationstyp: ITD) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Region (North America: Yes) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa9f5_453.sas - 22MAY2023 13:57

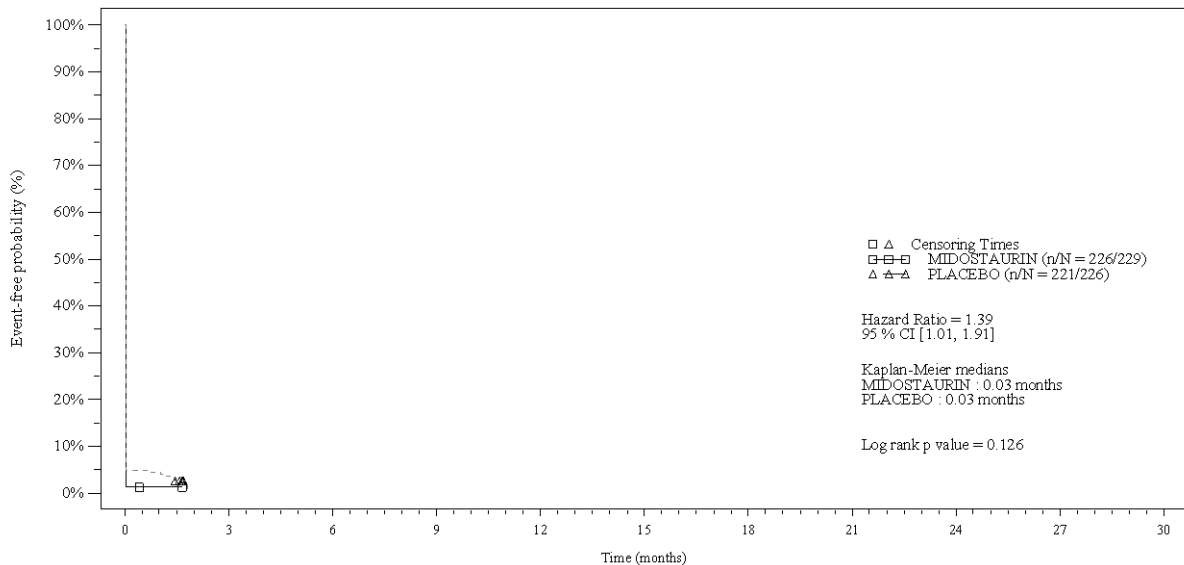
Final version

Abbildung 52: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Nordamerika) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Region (North America: No) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	226	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa9f5_453.sas - 22MAY2023 13:57

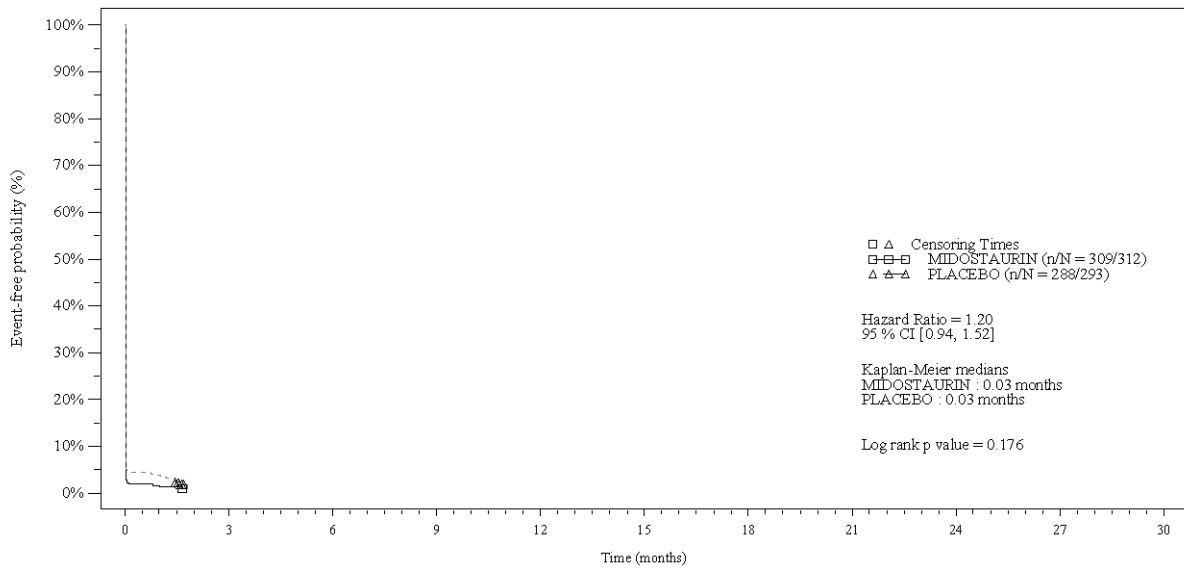
Final version

Abbildung 53: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse Region: Andere als Nordamerika) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (0 - 1) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	312	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	293	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_453.sas - 22MAY2023 13:57

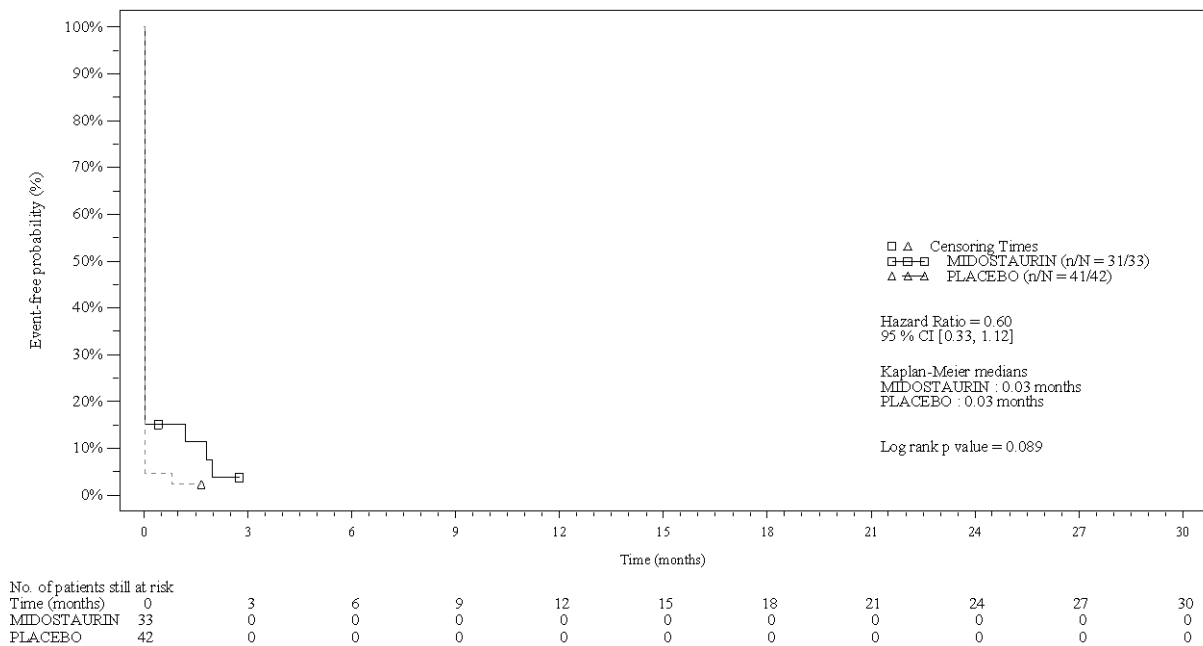
Final version

Abbildung 54: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: 0-1) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (≥ 2) : Hematologic toxicity



/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa9f5_453.sas - 22MAY2023 13:57

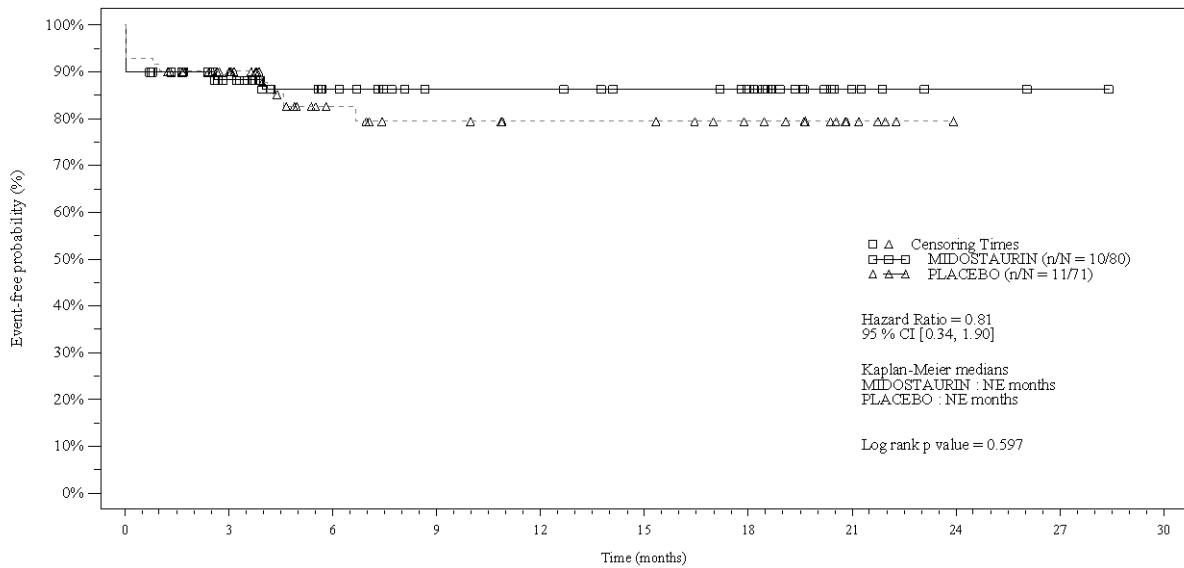
Final version

Abbildung 55: KM-Kurve für Endpunkt AESI Hämatologische Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: ≥ 2) – Studie **RATIFY**

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation status (1) (TKD mutated patients) : Bleeding



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	80	50	36	27	27	24	21	5	2	1	0
PLACEBO	71	47	26	21	18	18	14	6	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa/5_453.sas - 22MAY2023 13:57

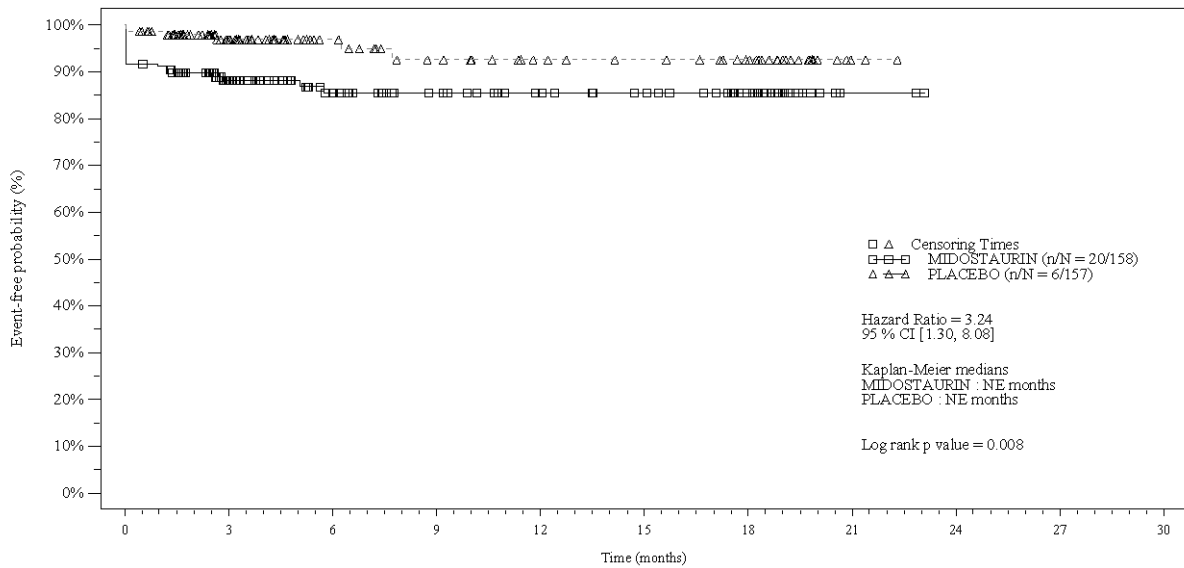
Final version

Abbildung 56: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutations-Status 1, Stratifizierungsfaktor: TKD) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation status (1) (ITD mutated patients with allelic ratio < 0.7) : Bleeding



No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)												
MIDOSTAURIN	158	92	62	49	41	36	23	2	0	0	0	0
PLACEBO	157	82	49	39	32	29	23	3	0	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa/5_453.sas - 22MAY2023 13:57

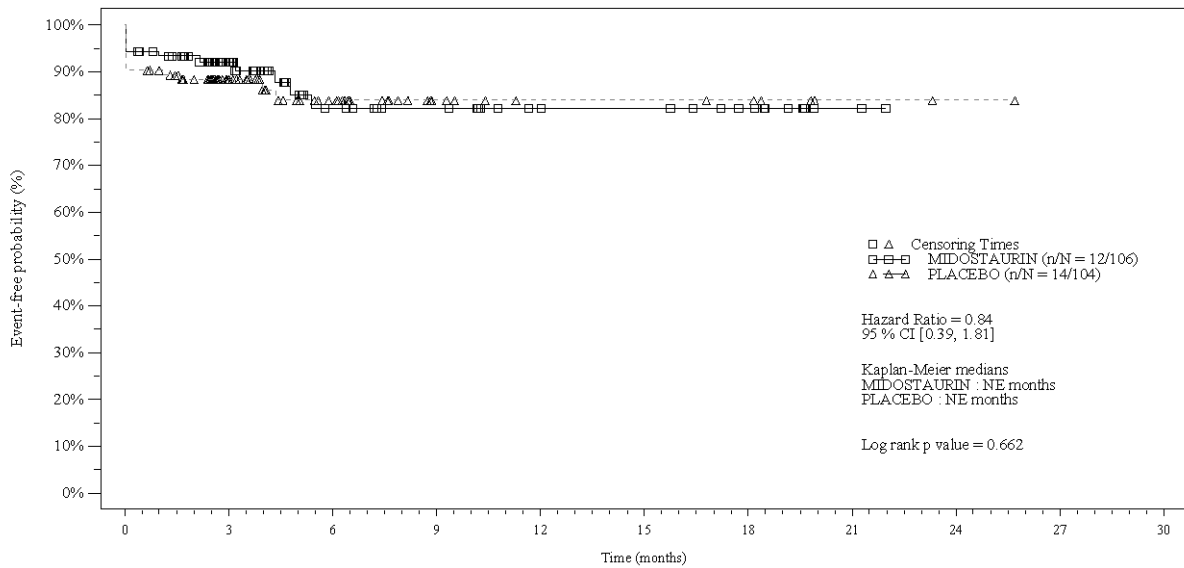
Final version

Abbildung 57: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutations-Status 1, Stratifizierungsfaktor: ITD-Mutation mit einem Allelverhältnis $< 0,7$) – Studie **RATIFY**

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation status (1) (ITD mutated patients with allelic ratio ≥ 0.7): Bleeding



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	106	55	27	22	16	15	10	2	0	0	0
PLACEBO	104	52	28	11	7	7	6	2	1	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa9t5_453.sas - 22MAY2023 13:57

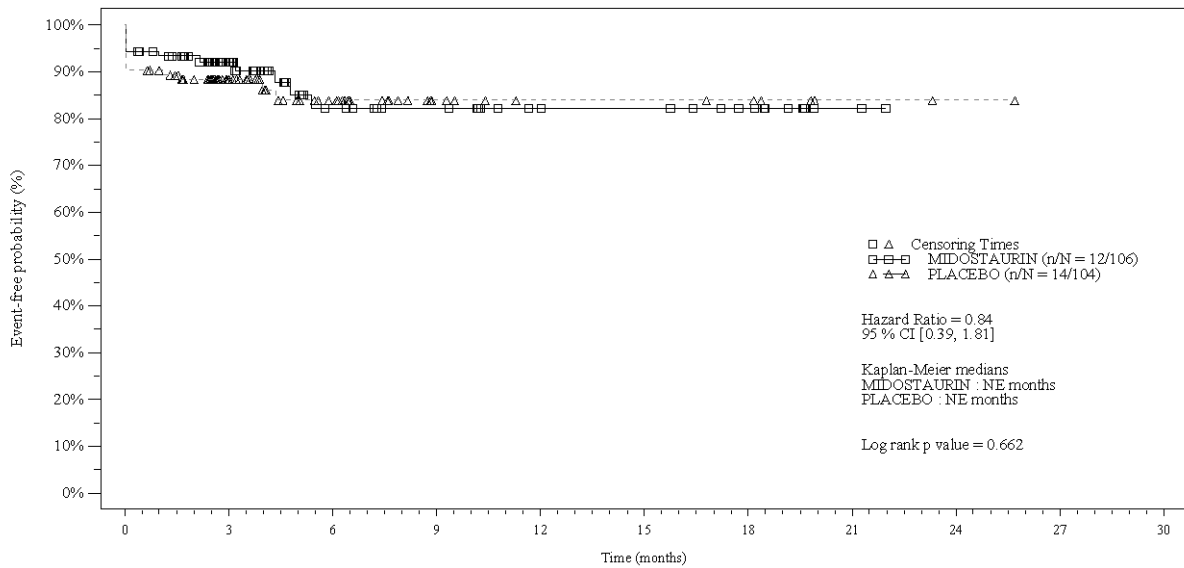
Final version

Abbildung 58: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutations-Status 1, Stratifizierungsfaktor: ITD-Mutation mit einem Allelverhältnis $\geq 0,7$) – Studie **RATIFY**

Novartis AMN0G full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation status (1) (ITD mutated patients with allelic ratio ≥ 0.7): Bleeding



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)											
MIDOSTAURIN	106	55	27	22	16	15	10	2	0	0	0
PLACEBO	104	52	28	11	7	7	6	2	1	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgrn/sa/5_453.sas - 22MAY2023 13:57

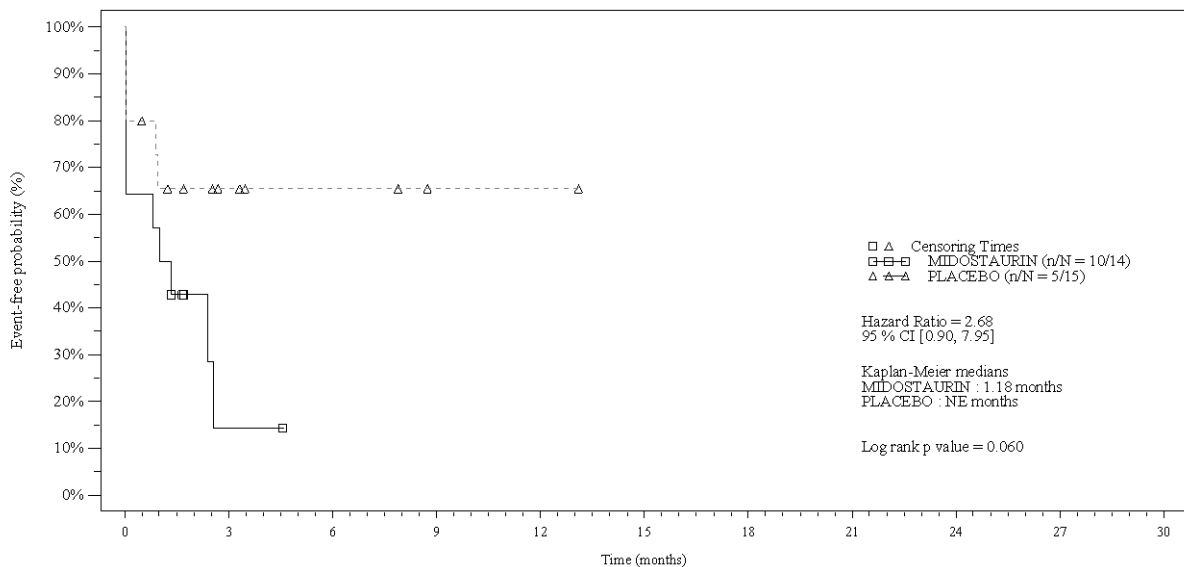
Final version

Abbildung 59: KM-Kurve für Endpunkt AESI Blutungen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse FLT3-Mutations-Status 1, Stratifizierungsfaktor: ITD-Mutation mit einem Allelverhältnis $\geq 0,7$) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Prior MDS (Yes) : Infections



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)											
MIDOSTAURIN	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	15	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_453.sas - 22MAY2023 13:57

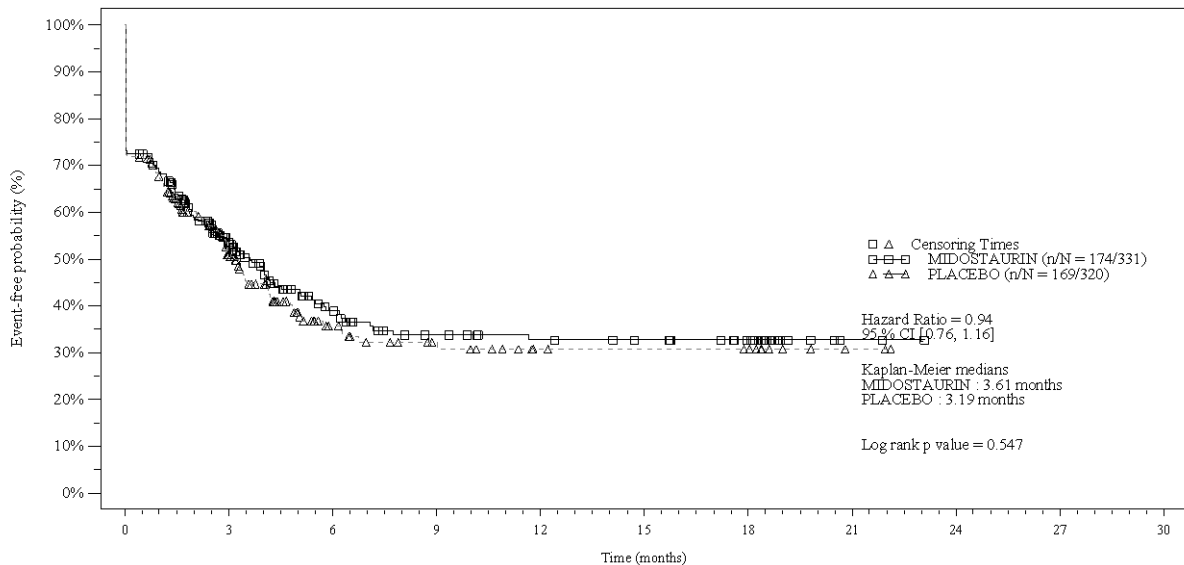
Final version

Abbildung 60: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Ja) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : Prior MDS (No) : Infections



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)											
MIDOСТАURIN	331	107	49	34	29	26	18	2	0	0	0
PLACEBO	320	88	32	21	13	12	11	2	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_453.sas - 22MAY2023 13:57

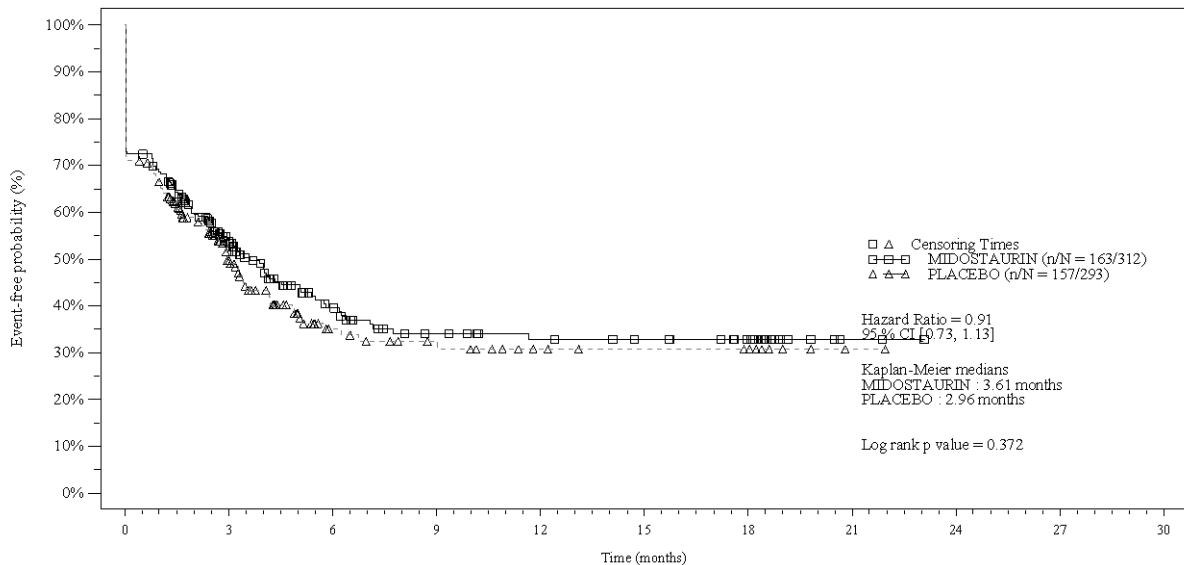
Final version

Abbildung 61: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse vorherige MDS: Nein) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (0 - 1) : Infections



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)											
MIDOСТАURIN	312	102	47	32	27	24	17	2	0	0	0
PLACEBO	293	79	27	19	12	10	9	1	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_453.sas - 22MAY2023 13:57

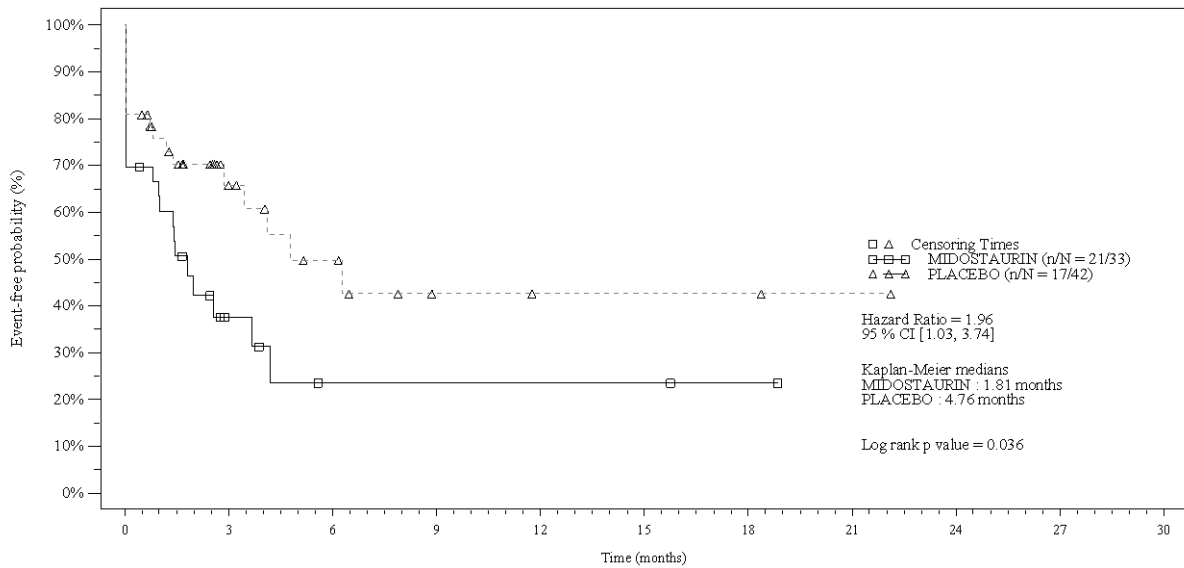
Final version

Abbildung 62: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: 0-1) – Studie **RATIFY**

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (≥ 2) : Infections



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)											
MIDOSTAURIN	33	6	2	2	2	2	1	0	0	0	0
PLACEBO	42	14	8	3	2	2	2	1	0	0	0

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgn/sa/5_453.sas - 22MAY2023 13:57

Final version

Abbildung 63: KM-Kurve für Endpunkt AESI Infektionen (CTCAE-Grad ≥ 3 , alle Studienzentren) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenanalyse ECOG-Status: ≥ 2) – Studie **RATIFY**

Fazit

Subgruppenanalysen nach den in Abschnitt 4.2.5.5.1 angeführten Merkmalen wurden für sämtliche Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt (siehe Tabelle 4-49). Dies führt zu einer großen Anzahl statistischer Tests. Aufgrund der entstehenden multiplen Testproblematik ist bei einem angenommenen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ von einer hohen Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art auszugehen, das heißt eine Nullhypothese (hier: kein Interaktionseffekt) fälschlicherweise abzulehnen und auf einen Interaktionseffekt zu schließen. Die Anzahl der Subgruppenanalysen, die einen Interaktionstest mit $p<0,05$ hatten, war im Bereich der rein zufallsbedingt zu erwartenden Anzahl.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ist bezogen auf die Auswertung ohne Zensierung nach SZT u. a. eine Subgruppeninteraktion für das Subgruppenmerkmal Geschlecht zu beobachten (Tabelle 4-50). Es zeigt sich jedoch bei keinem der sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit (*DFS, EFS, Ansprechrate, Ansprechdauer und SZT*) diesbezüglich eine statistisch signifikante Interaktion (Tabelle 4-96); ebenso nicht bei der Auswertung des Endpunkts *Gesamtüberleben mit Zensierung nach SZT* (siehe Anhang 4-G.5).

Bezogen auf den Endpunkt *UE* zeigt sich nur in wenigen Fällen eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und des Merkmals Geschlecht (*AESI „Infektionen“*, *AESI „Kardiale Toxizität“*, *AESI „Blutungen“*). Bei der gesamthaften Betrachtung der Ergebnisse liegt somit keine endpunktübergreifende Interaktion vor, die auf eine systematische Effektmodifikation des zu bewertenden Arzneimittels durch das Merkmal Geschlecht hinweist.

Ferner zeigt sich für keines der untersuchten Merkmale ein über eine relevante Anzahl an Endpunkten gehäuftes Auftreten einer Interaktion mit der Behandlung. Somit lässt sich kein Rückschluss auf fazitrelevante Effektmodifikation ziehen. Die Ableitung des Zusatznutzens kann daher für die Gesamtpopulation der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgen.

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).

RATIFY-Studie:

- Primärer Studienbericht vom 5. Juli 2016 [51]
- Addendum 1 zum Studienbericht vom 28. März 2017 [104]
- Amendment 1 zum Studienbericht vom 8. Dezember 2016 [99]
- Finaler Studienbericht vom 13. Februar 2023 [105]

- Studienregistereinträge [66–70]
- Publikation [3, 63–65]

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 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

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 4.3.1.3.8.

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 4-60: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-63: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4.3.1.3.8.***

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 4-64: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Gemäß der in Tabelle 4-3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien werden für die vorliegende Nutzenbewertung nur randomisierte Studien berücksichtigt. Somit entfallen Angaben zu weiteren Untersuchungen des pharmazeutischen Unternehmers. Die in Abschnitt 4.3.2.3.2 berichtete, einarmige **AMLSG 16-10**-Studie, an der auch ältere Patienten über 60 Jahre teilgenommen haben, wird lediglich ergänzend dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

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.

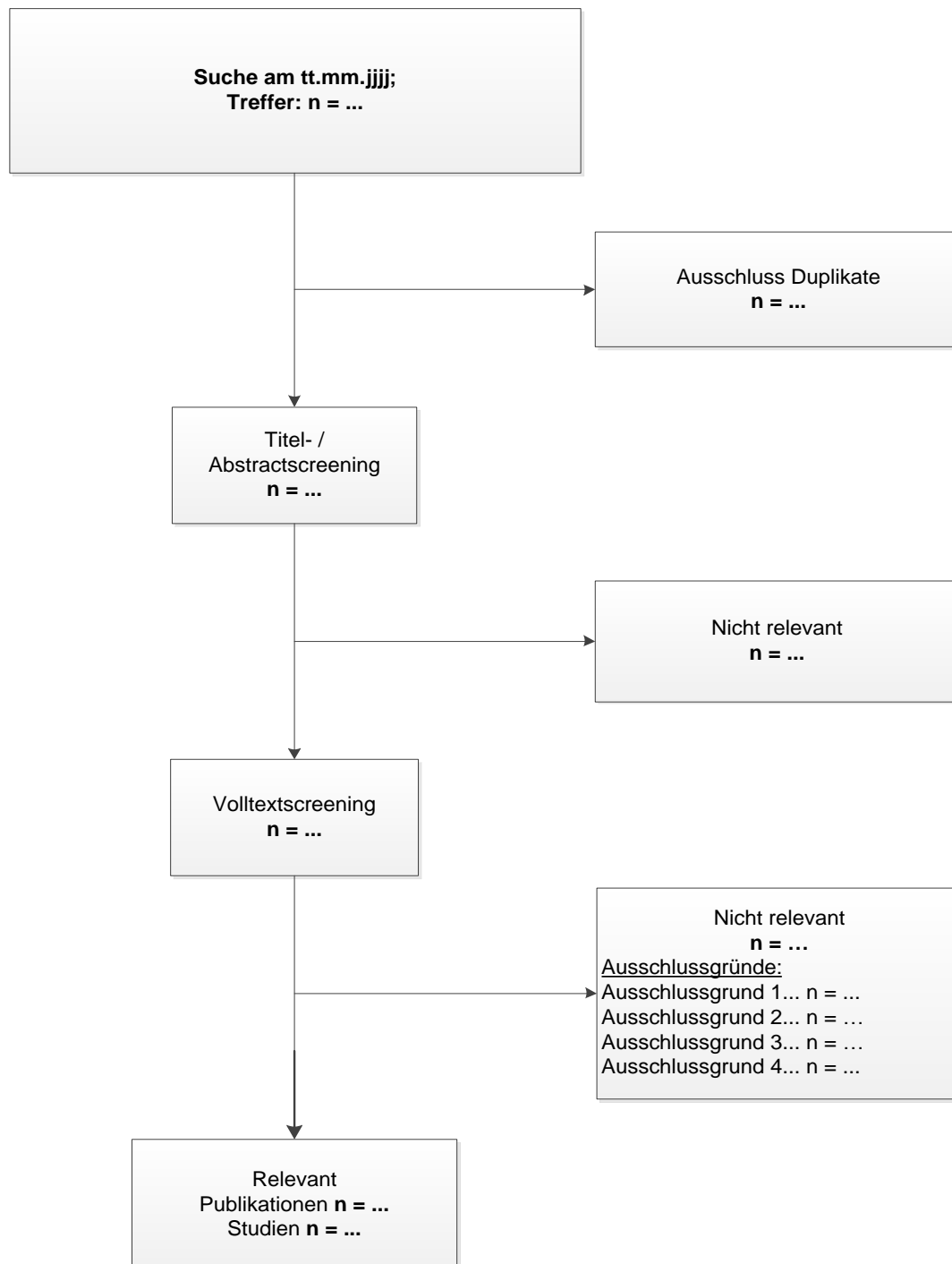


Abbildung 64: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-7) 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 4-66: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

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 4-9 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.

Nicht zutreffend.

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 4-7) 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 4-67: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und) 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 4-68: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
AMLSG 16-10	nein	ja	ja ^e	ja [52]	ja [106]	ja [36, 107]
<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>e: Es handelt sich um eine Prüfarzt-initiierte Studie. Novartis hat die Studie finanziell unterstützt und das Prüfpräparat Midostaurin kostenlos zur Verfügung gestellt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung wurde der Stellenwert von Midostaurin bei älteren Patienten bereits thematisiert. In diesem Zusammenhang wurden die eindrucksvollen ersten Ergebnisse der Studie **AMLSG 16-10** gerade bei den über 60-Jährigen seitens der AMLSG vorgestellt [26]. Diese Patienten waren aus der **RATIFY**-Studie aufgrund der zu Studienbeginn noch restriktiveren Altersbeschränkungen für eine intensive Chemotherapie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6). Vor dem Hintergrund, dass die Studie **AMLSG 16-10** erstmals die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Midostaurin speziell auch bei älteren Patienten untersucht hat, werden die Ergebnisse der Studie ergänzend dargestellt und ausschließlich zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie **RATIFY** auf ältere Patienten herangezogen.

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

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

Tabelle 4-69: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **AMLSG 16-10**

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AMLSG 16-10	Prospektiv, einarmig, multizentrisch, offen, historischer Vergleich	Erwachsene (18-70 Jahre) mit De-Novo-AML, AML-verwandter myeloischer Vorläufer-Neoplasie oder akuter Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit mit Nachweis einer FLT3-ITD Mutation ^a	Midostaurin (+Chemotherapie) (n= 440)	<u>Behandlungsdauer</u> Induktion: 1 bis 2 Zyklen ^{b,c} Konsolidierung: bis zu 4 Zyklen ^d Erhaltung: 1 Jahr ^e <u>Nachbeobachtung</u> Alle 3 Monate im ersten Jahr, dann alle 6 Monate bis 24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten oder Auftreten eines Rezidivs <u>Datenschnitte</u> 31.12.2015: Interimsanalyse (1. Studienkohorte) Juni 2017: Interimsanalyse (1. und 2. Studienkohorte) 1. Februar 2021: finale Analyse	Deutschland und Österreich (49 bzw. 5 Studienzentren) <u>Zeitraum</u> <ul style="list-style-type: none"> Studienbeginn: 05.06.2012 (Erster Patient eingeschlossen) Studienende: 26.02.2020 (Letzte Patientenvisite) 	OS EFS Rate der CR RFS Kumulative Rate an Rezidiven und Todesfällen in erster CR Gesundheitsbezogene Lebensqualität (inkl. Symptomatik) UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Die Diagnose erfolgte nach WHO 2008 Kriterien [108]</p> <p>b: Alle Patienten, die eine CR erreichten, sollten sich einer allogenen SZT unterziehen, vorausgesetzt, sie kamen dafür infrage.</p> <p>c: Die Patienten erhielten Daunorubicin an den Tagen 1 bis 3 und Cytarabin an den Tagen 1 bis 7. Midostaurin wurde den Patienten beginnend mit Tag 8 kontinuierlich bis 48 Stunden vor dem nächsten Zyklus verabreicht. Ein neuer Zyklus wurde begonnen, sobald die Knochenmarkaspiration (zwischen Tag 21 und 28) erfolgt war.</p> <p>d: Die Konsolidierung bestand aus hochdosiertem Cytarabin in altersadaptierter Dosierung an den Tagen 1, 3 und 5. Midostaurin wurde beginnend mit dem Tag 6 täglich bis 48 Stunden vor der Konditionierung zur allogenen SZT oder nächsten Konsolidierung verabreicht. Ein neuer Zyklus wurde 36-43 Tage nach dem letzten Konsolidierungszyklus und nach ausreichender hämatologischer Regeneration begonnen. Hatte ein Patient nach der ersten oder zweiten Induktion oder der ersten Cytarabin-Konsolidierung eine CR/CRi erreicht, sollte dieser vorzugsweise einer allogenen SZT zugeteilt werden.</p> <p>e: Midostaurin wurde zur Erhaltungstherapie nach der Konsolidierung mit Cytarabin und der allogenen SZT kontinuierlich über ein Jahr eingesetzt, wobei Midostaurin nach der Cytarabin-Konsolidierung ohne Unterbrechung fortgesetzt werden sollte. Nach allogener SZT sollte die Erhaltungstherapie mit Midostaurin zwischen Tag 30 und 100 begonnen werden (nach ausreichender hämatologischer und nicht hämatologischer Regeneration).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **AMLSG 16-10**

Studie	Phase	Midostaurin (+ Chemotherapie)	Historische Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
AMLSG 16-10	Induktion 1-2 Zyklen	Cytarabin i. v. 200 mg/m ² /Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) Daunorubicin i. v. 60 mg/m ² /Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 8 bis 48 Stunden vor dem nächsten Zyklus) Optional 2. Induktionszyklus bei Patienten mit partieller Remission (komplette hämatologische Regeneration nicht zwingend erforderlich)	Historische Kontrolle (AMLSG-Studien): Idarubicin, Cytarabin und Etoposid Zusätzliche historische Kontrolle: Placebo-/Midostaurin-Arm der RATIFY -Studie ^a (siehe Tabelle 4-13)	Während der Screening-Phase war der Einsatz von Hydroxyharnstoff bei Leukozytose bis zu 7 Tage erlaubt. Begleitmedikation: Dexamethason- oder Kortikosteroid-Augentropfen (erforderlich während der Cytarabin-Konsolidierung) Empfohlene oder gegebenenfalls notwendige Begleittherapien: <ul style="list-style-type: none"> • Antiemetika und Antidiarrhoika • Transfusionen von Blutprodukten • Antibiotika / Antimykotika • Analgetika • Graft-versus-Host- und Infektionsprophylaxe in Zusammenhang mit einer allogenen SZT
	Allogene SZT (1. Priorität) oder Konsolidierung bis zu 4 Chemotherapie-Zyklen (2. Priorität)	Allogene SZT so früh wie möglich nach Erreichen einer CR/CRi (nach dem 1. oder 2. Induktionszyklus oder der 1. Cytarabin-Konsolidierung) oder Hochdosis-Cytarabin-Konsolidierung: Cytarabin i. v. (alle 12 Stunden an Tag 1, 3 und 5 je Zyklus): <ul style="list-style-type: none"> • 18-65 Jahre: 3 g/m² • Über 65 Jahre: 1 g/m² Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 6 bis 48 Stunden vor SZT-Konditionierung oder der nächsten	Historische Kontrolle (AMLSG-Studien): Hochdosis-Cytarabin 3 g/m ² je Einzeldosis Allogene SZT im Ermessen des Prüfarztes Zusätzliche historische Kontrolle: Placebo-/Midostaurin-Arm der RATIFY -Studie ^a (siehe Tabelle 4-13)	Es waren alle Therapien erlaubt mit Ausnahme von Paracetamol sowie nicht studienspezifische Anti-Krebs-Therapien. Starke CYP3A4-Inhibitoren sollten nur falls unbedingt notwendig und unter enger Überwachung eingesetzt werden; auf moderate oder starke CYP3A4-Induktoren sollte möglichst verzichtet werden. <u>Dosisanpassungen und Dosisunterbrechungen:</u> Es wurden keine spezifischen Empfehlungen für Dosisänderungen im Zusammenhang mit Begleitmedikationen gegeben. Gesetzt den Fall, Midostaurin musste z. B. aufgrund

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

Studie	Phase	Midostaurin (+ Chemotherapie)	Historische Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	1 Jahr Erhaltung	Konsolidierung) Midostaurin oral 50 mg bid unmittelbar nach dem letzten Konsolidierungszyklus oder frühestens 30 Tage und spätestens 100 Tage nach der SZT	Zusätzliche historische Kontrolle: Placebo-/Midostaurin-Arm der RATIFY -Studie ^a (siehe Tabelle 4-13)	nicht beherrschbarer hämatologischer Toxizität in Zusammenhang mit der Induktion / Konsolidierung für mehr als zwei Monate abgesetzt werden, durfte die Behandlung anschließend nicht wieder aufgenommen werden. Begleitmedikationen wurden bis zum Ende der Nachbeobachtung erfasst (bis zu 24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten).
a: Die Analyse war auf Patienten beschränkt, die die Einschlusskriterien beider Studien (AMLSG16-10 und RATIFY) erfüllten, d. h. Ausschluss von Patienten im Alter von 60 Jahren und älter mit ausschließlich FLT3-TKD-Mutationen oder therapiebedingter, sekundärer oder CBF-AML. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **AMLSG 16-10**

	AMLSG 16-10 (N=440) Midostaurin	Historische Kontrolle (N=415)
Alter		
MW (SD)	52,9 (11,6)	48,8 (12,2)
Median (Min; Max)	54,1 [18,0; 70,6]	50,5 [18,3; 71,0]
p-Wert	p<0,0001	
Altersgruppe		
≤60 Jahre	312 (70,9%)	352 (84,8%)
>60 Jahre	128 (29,1%)	63 (15,2%)
p-Wert	p<0,0001	
Geschlecht		
Männlich	191 (43,4%)	193 (46,5%)
Weiblich	249 (56,6%)	222 (53,5%)
p-Wert	p=0,37	
ECOG-Status – n (%)		
0	169 (38,4%)	92 (22,2%)
1	218 (49,5%)	255 (61,4%)
2	53 (12,0%)	68 (16,4%)
p-Wert	p<0,0001	
Studienland		
Deutschland	49 Zentren	k. A. ^a
Österreich	5 Zentren	k. A. ^a
ELN-Risikogruppe – n (%)^b		
Intermediär-1	285 (64,8%)	321 (77,3%)
Intermediär-2	101 (23,0%)	72 (17,3%)
Hoch	26 (5,9%)	22 (5,3%)
Keine Angabe	28 (6,4%)	0 (0%)
p-Wert	p=0,02	
Klinischer Beginn der AML – n (%)		
De novo	390 (88,6%)	396 (95,4%)
Behandlungsassoziiert	19 (4,3%)	12 (2,9%)
Sekundäre AML	31 (7,0%)	6 (1,4%)
Keine Angabe	0 (0)	1 (0,2)
p-Wert	p<0,0001	
ITD – Allelverhältnis		
MW (SD)	0,932 (1,92)	0,913 (1,47)
Median [Min; Max]	0,562 [0,0500; 18,7]	0,572 [0,0081; 14,2]
Keine Angabe	2 (0,5%)	121 (29,2%)
p-Wert	p=0,67	
ITD – Allelverhältnis nach Kategorie – n (%)		
<0,5	196 (44,5%)	129 (31,1%)
≥0,5	242 (55,0%)	165 (39,8%)
Keine Angabe	2 (0,5%)	121 (29,2%)
p-Wert	p=0,82	

	AMLSG 16-10 (N=440) Midostaurin	Historische Kontrolle (N=415)
NPM1-Mutation – n (%)		
Nicht vorliegend	174 (39,5%)	178 (42,9%)
Vorliegend	266 (60,5%)	229 (55,2%)
Keine Angabe	0 (0%)	8 (1,9%)
p-Wert	p=0,24	
FLT3-TKD-Mutation – n (%)		
Nicht vorliegend	424 (96,4%)	377 (90,8%)
Vorliegend	16 (3,6%)	16 (3,9%)
Keine Angabe	0 (0%)	22 (5,3%)
p-Wert	p=0,86	
HCT-CI Score – n (%)		
0	238 (54,1%)	0 (0%)
1	102 (23,2%)	0 (0%)
2	42 (9,5%)	0 (0%)
3	31 (7,0%)	0 (0%)
4+	25 (5,7%)	0 (0%)
Keine Angabe	2 (0,5%)	415 (100%)
Blasten im Knochenmark (%)		
MW (SD)	75,5 (21,8)	77,8 (20,1)
Median [Min; Max]	80,0 [0; 100]	85,0 [2; 100]
Keine Angabe	46 (10,5%)	25 (6,0%)
p-Wert	p=0,22	
Hämoglobin		
MW (SD)	9,14 (1,98)	9,02 (1,84)
Median [Min; Max]	9,00 [4,10; 18,1]	9,00 [3,10; 14,6]
Keine Angabe	4 (0,9%)	3 (0,7%)
p-Wert	p=0,79	
Periphere Leukozytenzahl (g/L)		
MW (SD)	60,6 (62,5)	65,1 (67,5)
Median [Min; Max]	41,8 [0,300; 420]	44,8 [0,200; 440]
Keine Angabe	3 (0,7%)	3 (0,7%)
p-Wert	p=0,40	
Periphere Thrombozytenzahl (g/L)		
MW (SD)	75,6 (66,0)	83,8 (84,8)
Median [Min; Max]	59,0 [5,00; 681]	58,0 [6,00; 734]
Keine Angabe	3 (0,7%)	2 (0,5%)
p-Wert	p=0,37	
Laktatdehydrogenase (g/L)		
MW (SD)	787 (640)	792 (687)
Median [Min; Max]	573 [65,0; 5930]	599 [121; 6910]
Keine Angabe	3 (0,7%)	9 (2,2%)
p-Wert	p=0,96	

	AMLSG 16-10 (N=440) Midostaurin	Historische Kontrolle (N=415)
Blasten im Blut (%)		
MW (SD)	50,6 (31,2)	54,6 (30,2)
Median [Min; Max]	52,5 [0; 100]	60,0 [0; 100]
Keine Angabe	30 (6,8%)	20 (4,8%)
p-Wert	p=0,08	
Exakter Test nach Fischer oder Cochrane-Armitage-Test (für nominale Daten und für ordinale Daten) und Mann-Whitney-Test (für kontinuierliche Daten)		
a: Die Studien wurden in den AMLSG-Zentren durchgeführt, die auch an der Studie AMLSG 16-10 beteiligt waren.		
b: Patienten mit einem ECOG-Status über 2 waren aus der Studie ausgeschlossen.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Patientencharakteristika der Midostaurin- und der Vergleichsgruppe der **RATIFY**-Studie, die als zusätzlicher historischer Vergleich herangezogen wurde, sind in Tabelle 4-14 dargestellt. Für die im Rahmen des historischen Vergleichs ausgewerteten Teilpopulationen der **RATIFY**- und **AMLSG 16-10**-Studie, die den Haupteignungskriterien beider Studien entsprechen, liegen keine Angaben zu den Patientencharakteristika vor.

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.

4.3.2.3.2 Studiendesign

Die Studie **AMLSG 16-10** ist eine einarmige, offene und multizentrische Studie in Deutschland und Österreich, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie, gefolgt von einer SZT und einer einjährigen Midostaurin-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit AML und einer FLT3-ITD Mutation zu untersuchen. Das Studiendesign der Studie **AMLSG 16-10** ist in Abbildung 65 dargestellt.

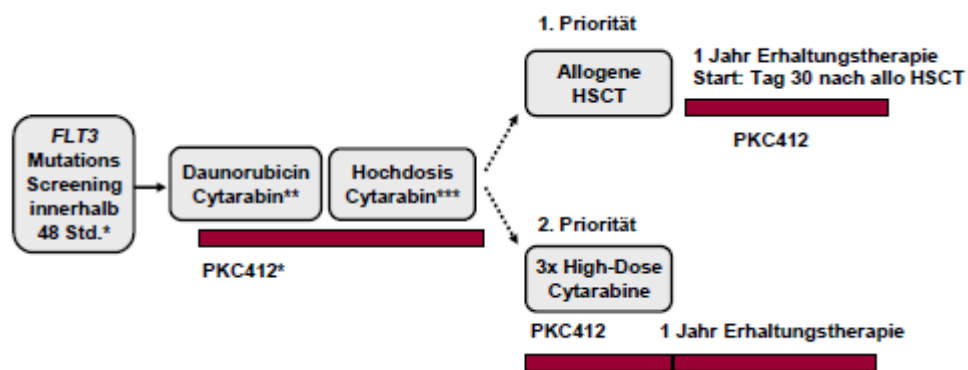


Abbildung 65: Design der Studie AMLSG 16-10

In die Studie **AMLSG 16-10** wurden erwachsene Patienten (≥ 18 und ≤ 70 Jahre) mit neu diagnostizierter AML oder AML-verwandten myeloischen Vorläufer-Neoplasien nach WHO 2008 sowie akuter Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit nach WHO 2008 mit Nachweis einer FLT3-ITD Mutation eingeschlossen. Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie und Core Binding Factor (CBF)-AML waren ausgeschlossen. Eine weitere Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war, dass die Patienten für eine intensive Chemotherapie geeignet waren. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-102 in Anhang 4-E aufgelistet.

Alle Teilnehmer der Studie **AMLSG 16-10** erhielten einen oder gegebenenfalls zwei Induktionszyklen mit Midostaurin und eine Standardchemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin. Sobald die Patienten eine CR oder Cri nach der Induktion oder optional nach dem ersten Konsolidierungszyklus mit Midostaurin und Cytarabin erreichten, wurden alle Patienten einer allogenen SZT zugeführt, es sei denn, eine SZT kam nicht infrage. Nicht für eine SZT geeignete Patienten wurden mit einer konventionellen Konsolidierungstherapie mit Midostaurin und Hochdosis-Cytarabin über bis zu vier Zyklen behandelt. Nach Abschluss der SZT oder der konventionellen Konsolidierung erhielten alle Patienten kontinuierlich über ein Jahr eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin. Voraussetzung für die Erhaltungstherapie war, dass die Patienten während der Konsolidierungsphase kein Rezidiv erlitten hatten und die CR andauerte.

Alle Studienteilnehmer wurden über 24 Monate bezogen auf den Einschluss des letzten Patienten nachbeobachtet. Die letzte Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten fand am 26. Februar 2020 statt. Während und über ein weiteres Jahr nach Abschluss der Erhaltungstherapie fanden alle drei Monate und anschließend alle sechs Monate bis zum Ende der Nachbeobachtung oder Auftreten eines Rezidivs Laboruntersuchungen (und entsprechend Visiten) statt.

Da es sich bei der Studie **AMLSG 16-10** um eine einarmige Studie handelt, wurde zum Vergleich eine historische Kontrollgruppe aus erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML aus fünf früheren AMLSG-Studien herangezogen. Die früheren AMLSG-Studien wurden

im Zeitraum zwischen den Jahren 1993 und 2009 durchgeführt und fanden in denselben AMLSG-Zentren statt, die auch an der Studie **AMLSG 16-10** beteiligt waren. Da die AMLSG-Studien für den historischen Vergleich vor mehr als einer Dekade stattgefunden haben, wurde zusätzlich ein historischer Vergleich mit Patienten der **RATIFY**-Studie für den Endpunkt *OS* herangezogen. Die Behandlung der Patienten der **RATIFY**-Studie ist in Tabelle 4-13 beschrieben.

Die Patienten der historischen Kontrollgruppe der früheren AMLSG-Studien erhielten eine Induktion mit Idarubicin, Cytarabin und Etoposid und bis zu drei Konsolidierungszyklen mit Hochdosis-Cytarabin. Es lag im Ermessen des Prüfarztes, ob bei Patienten in erster vollständiger Remission eine allogene SZT durchgeführt wurde. Dies traf auf 30% der Patienten der historischen Kontrollgruppe zu.

In die **RATIFY**-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zum Studienbeginn noch unter 60 Jahre alt waren, somit lagen für ältere Patienten mit AML vor der Studie **AMLSG 16-10** keine prospektiv erhobenen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin vor. Demzufolge war der Effekt von Midostaurin in Kombination mit Chemotherapie und zur Erhaltungstherapie auch nach allogener SZT auf das EFS und OS bei älteren Patienten (>60 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten (≤60 Jahre) als sekundäres Ziel definiert und wurde bei entsprechend angepasster Fallzahl konfirmatorisch getestet. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in der Studie **AMLSG 16-10** erhoben:

- Primärer Endpunkt: EFS
- Sekundärer Hauptendpunkt: OS
- Weitere sekundäre Endpunkte:
 - CR, RFS
 - CIR und CID in kompletter Remission
 - Symptomatik (EORTC QLQ-C30-Fragebogen)
- Endpunkte zur Sicherheit
 - Rate an Früh Todesfällen (*Early death*, ED) und hypoplastischen Todesfällen (*Hypoplastic death*, HD)
 - Todesfälle in CR
- Endpunkt Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Fragebogen)

4.3.2.3.3 Studienmedikation

Studienmedikation in den Studienphasen (siehe auch Tabelle 4-70).

- Induktionsphase (bis zu zwei Zyklen):
Die Patienten erhielten an den Tagen 1–7 Cytarabin (200 mg/m²/Tag) sowie an den ersten 3 Tagen zusätzlich Daunorubicin (60 mg/m²/Tag). Danach erfolgte beginnend mit Tag 8 die Therapie mit Midostaurin (50 mg bid, oral), die bis 48 Stunden vor dem nächsten Zyklus fortgesetzt wurde. Knochenmarkaspirate und Blutproben wurden zwischen dem Tag 21 und 28 entnommen und das Therapieansprechen durch ein zentrales Referenzlabor untersucht. Patienten, die eine vollständige Remission mit oder ohne vollständige hämatologische Erholung erreichten, konnten sich einer allogenen SZT unterziehen oder mit der Konsolidierungstherapie fortfahren. Patienten mit partieller Remission nach dem ersten Induktionszyklus hatten die Option einer erneuten Induktionstherapie, wobei eine komplette hämatologische Regeneration dafür nicht zwingend erforderlich war.
- Erste Konsolidierung mit hochdosiertem Cytarabin / Midostaurin:
Die Konsolidierung bestand aus hochdosiertem Cytarabin in einer Dosis von 3 g/m² bei den 18-65-Jährigen und 1 g/m² bei den älteren Patienten über 65 Jahre alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3 und 5. Ab dem sechsten Tag erhielten die Patienten Midostaurin (50 mg bid) bis 48 Stunden vor dem Start der Konditionierung für eine allogene SZT oder bis 48 Stunden vor dem Beginn des nächsten Konsolidierungszyklus. Während und einen Tag nach der Cytarabin-Behandlung sollten die Patienten kortikosteroidhaltige Augentropfen anwenden.
- Weitere Konsolidierungstherapie:
 - Allogene SZT (1. Priorität):
Bei allen Patienten war in erster Linie und so früh wie möglich eine allogene SZT intendiert, gegebenenfalls bereits nach der ersten Induktion (bei Therapieansprechen). Es bestand die Option, vor der allogenen SZT eine Konsolidierung mit einem Zyklus Cytarabin / Midostaurin durchzuführen. Vor der Transplantation wurde je nach Alter und/oder Komorbidität ein myeloablatives oder ein intensitätsreduziertes Konditionierungsregime eingesetzt.
 - Cytarabin-Konsolidierung mit Midostaurin (2. Priorität):
Sollte eine SZT patientenindividuell nicht durchführbar sein, so war eine weitere altersadaptierte Konsolidierungstherapie mit hochdosiertem Cytarabin und Midostaurin vorgesehen (bis zu drei weitere Zyklen wie oben beschrieben)
- Einjährige Erhaltungstherapie:
Die Erhaltungstherapie mit Midostaurin (50 mg bid für ein Jahr) war bei allen Patienten in kompletter Remission nach Abschluss der Konsolidierungstherapie vorgesehen. Bei Patienten nach Konsolidierung mit Hochdosis-Cytarabin wurde die

Erhaltungstherapie mit Midostaurin nahtlos im Anschluss an den letzten Konsolidierungszyklus fortgesetzt (nach hämatologischer und nicht-hämatologischer Regeneration). Patienten nach allogener SZT begannen die Erhaltungstherapie mit Midostaurin frühestens an Tag 30, spätestens aber 100 Tage nach der Transplantation und nach ausreichender hämatologischer und nicht-hämatologischer Regeneration.

4.3.2.3.2.4 Datenschnitte

Tabelle 4-72 gibt einen Überblick der Datenschnitte der Studie **AMLSG 16-10**.

Tabelle 4-72: Datenschnitte der Studie **AMLSG 16-10**

Datenschnitt	Grund für den Datenschnitt
31. Dezember 2015 [109]	<ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Interimsanalyse (nicht a priori geplant) • AMLSG 16-10-Population: Studienkohorte 1^a • Analyse: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte sowie Sicherheit insgesamt und getrennt nach Altersgruppen (≤ 60 und > 60 Jahre)
Juni 2017 [107]	<ul style="list-style-type: none"> • Konfirmatorische Interimsanalyse (nicht a priori geplant) • AMLSG 16-10-Population: Studienkohorte 1 und 2^b • Analyse: <ul style="list-style-type: none"> ○ EFS vs. historische Kontrolle (aus den älteren AMLSG-Studien) ○ Wirksamkeit und Sicherheit bei jüngeren und älteren Patienten der Studie AMLSG 16-10
1. Februar 2021 [52]	Finale Analyse (a priori geplant) ^c

a: Die erste Studienkohorte aus 153 Patienten wurde vor Amendment 2 des Studienprotokolls eingeschlossen.
b: Studienkohorte 1 und 2, die vor bzw. nach Amendment 2 des Studienprotokolls eingeschlossen wurden. Die Interimsanalyse fand sechs Monate nach dem Ende der Rekrutierung statt (284 Patienten mit auswertbaren Daten).
c: Diese Analyse war geplant, nachdem alle Patienten über 24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten nachbeobachtet worden waren (letzte Patientervisite am 26. Februar 2020).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.2.5 Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Aus der historischen Kontrollgruppe der früheren AMLSG-Studien wurden in Übereinstimmung mit der Population der Studie **AMLSG 16-10** ältere Patienten über 70 Jahre sowie Patienten mit einem niedrigen zytogenetischen Risiko gemäß ELN und t(15;17)-Translokationen ausgeschlossen. Um das Risiko von Verzerrungen bedingt durch strukturelle Unterschiede zwischen der **AMLSG 16-10**-Studienpopulation und der historischen

Kontrollgruppe zu minimieren, wurde ein PS-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Bekannte Prognosefaktoren gingen sowohl als Kovariaten in ein Cox-proportionales Hazard-Modell als auch als gewichtete Propensity-Scores in ein logistisches Regressionsmodell ein. Bei den Prognosefaktoren handelt es sich um Alter, Geschlecht, weiße Blutkörperchen, Knochenmarksblasten, NPM1-Mutationsstatus und FLT3-ITD-Allelverhältnis. Für fehlende Werte wurden angemessene Imputationsstrategien eingesetzt (Multiple Imputation durch verkettete Gleichungen). Für den Vergleich mit dem Vergleichsarm der **RATIFY**-Studie wurden diejenigen Patienten der **AMLSG 16-10** Studienpopulation aus der Analyse ausgeschlossen, die nicht der **RATIFY**-Studienpopulation entsprachen z. B. über 60-Jährige (für Details siehe Anhang 4-E).

Die Studienpopulation (**AMLSG 16-10**) bestand aus 440 Patienten, von denen 98% mindestens eine Dosis Midostaurin und 59% in erster CR eine allogene SZT erhalten hatten. Die historische Kontrollgruppe aus den früheren AMLSG-Studien umfasste nach Abgleich mit der Studie **AMLSG 16-10** hinsichtlich der Patientencharakteristika 415 Patienten. Das Durchschnittsalter betrug rund 50 Jahre und schwankte zwischen 18 und 71 Jahren. Das Geschlechterverhältnis war zwischen den Gruppen ausgeglichen und Frauen waren leicht in der Überzahl. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wies eine de novo AML auf (92%) und dieser Anteil war in der historischen Kontrollgruppe höher als in der Studie **AMLSG 16-10** (95,4% vs. 88,6%). Dieser Unterschied ist durch mehr Patienten mit der Diagnose MDS-assoziierte AML unter den älteren Patienten der Studie **AMLSG 16-10** begründet. Insgesamt 3,7% der Patienten wiesen eine FLT3-TKD-Mutation auf und hinsichtlich der NPM1-Mutationen und des FLT3-ITD-Allelverhältnisses zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Teilnehmer der Studie **AMLSG16-10** stammten überwiegend aus Deutschland und ein kleinerer Teil aus Österreich. Die Studie wurde von der AMLSG-Studiengruppe selbst konzipiert und entspricht somit dem deutschen Versorgungskontext. Die Studien der historischen Kontrolle fanden in denselben AMLSG-Studienzentren statt. Die historische Kontrolle und die eingesetzten Chemotherapien entsprechen weitgehend den Standards in Deutschland. Die Studienpopulationen sind somit insgesamt repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Die Anwendung von Midostaurin ist gemäß Fachinformation nicht auf unter 60-jährige AML-Patienten beschränkt [96]. Die Studie **AMLSG 16-10** unterscheidet sich von der **RATIFY**-Studie dadurch, dass bei allen Patienten in erster vollständiger Remission vorrangig eine allogene SZT intendiert war, Patienten mit CBL-AMF ausgeschlossen waren, Patienten mit der Erstdiagnose Therapieassoziierte AML daran teilnehmen durften und geeignete Patienten auch nach erfolgter SZT (außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes) Midostaurin erhielten. Nur bei einer kleinen Minderheit von 4,3% der Teilnehmer der Studie **AMLSG 16-10** lag eine therapieassoziierte AML vor [36]. Mit Ausnahme der Midostaurin-Erhaltungstherapie nach SZT, die in Deutschland nicht zugelassen ist, entspricht die Anwendung von Midostaurin in der Studie **AMLSG 16-10** der Zulassung [96]. Diejenigen Patienten, die eine CR erreicht und eine konventionelle Konsolidierung mit Midostaurin-Cytarabin mit anschließender Midostaurin-Erhaltungstherapie erhielten, wurden zulassungskonform behandelt. Daher wird für diese Population von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2.6 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 4-73: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AMLSG 16-10	nein	nein	nein	nein	ja	nein	hoch
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie **AMLSG 16-10** handelt es sich um eine einarmige, offene Studie, die aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt gilt. Das Verzerrungspotenzial wird demzufolge auf Studienebene als hoch eingestuft.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Ereignis-freies Überleben	Rezidiv-freies Überleben	Komplett-remission	Krankheits-symptomatik mittels EORTC QLQ-C30	Gesundheits-bezogene Lebens-qualität mittels EORTC QLQ-C30	Uner-wünschte Ereignisse
AMLSG 10-16	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

4.3.2.3.1 Gesamtüberleben – 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 4-75: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AMLSG 16-10	<p><u>Auswertungen in der Gesamtpopulation</u></p> <p>Das OS war definiert als der Zeitraum zwischen Einschluss und Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Zensurierungen erfolgten zum letzten Zeitpunkt, an dem die Patienten nachweislich noch am Leben waren.</p> <p>Angegeben wird der KM-Schätzer für das Überleben nach 1-5 Jahren und die über ein Cox-Modell berechnete HR. Adjustiert wurde auf die Faktoren Alter, Geschlecht, log10 WBC, NPM1-Mutationsstatus, Knochenmarksblasten und FLT3-ITD-Allelverhältnis (gewichtete Propensity-Scores und Adjustierung nach Kovariaten). Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test bestimmt. Berichtet wird das HR [95%-KI] und der p-Wert nach Adjustierung für multiple Vergleiche unter Einsatz eines Bonferroni-basierten (Gatekeeping) Verfahrens. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben.</p> <p><u>Historischer Vergleich mit der Placebogruppe der RATIFY-Studie</u></p> <p>Angegeben wird das HR [95%-KI] und der p-Wert (Wald-Test). Die Analyse erfolgte wie oben beschrieben (ohne Bonferroni-Korrektur). In diese Analyse gingen die jüngeren Patienten (18-60 Jahre) der Studie AMLSG 16-10 ein.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Für eine Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.2. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht [52] und der zugehörigen Publikation [36] zu entnehmen.</p> <p>Die Auswertungen zum OS beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 1. Februar 2021.</p>
Alle Abkürzungen sind 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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Studie AMLSG 16-10 vs. historische Kontrolle (AMLSG-Studien)

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16 -10	AMLSG 16-10 Midostaurin (N=440)	Historische Kontrolle (N=415)	Midostaurin vs. historische Kontrolle	
			HR [95%-KI]	p-Wert
Ereignisse – n/N (%)	218/440 (49,5%)	291/415 (70,1)		
Median in Monaten [95%-KI]	36,17 [24,64; 57,3]	13,24 [11,89; 15,74]	0,57 [0,47; 0,68]	p<0,001 ^a
1-Jahres-Überleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,70 [0,66; 0,74]	0,54 [0,49; 0,59]		
2-Jahres-Überleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,55 [0,50; 0,60]	0,38 [0,33; 0,43]		
3-Jahres-Überleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,50 [45; 0,55]	0,33 [0,28; 0,37]		
4-Jahres-Überleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,47 [0,43; 0,53]	0,31 [0,27; 0,36]		
5-Jahres-Überleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,44 [0,38; 0,5]	0,29 [0,25; 0,34]		
Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021				
a. Wald Test, adjustiert nach einem Bonferroni-basierten Verfahren. Das Signifikanzniveau beträgt 0,05.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

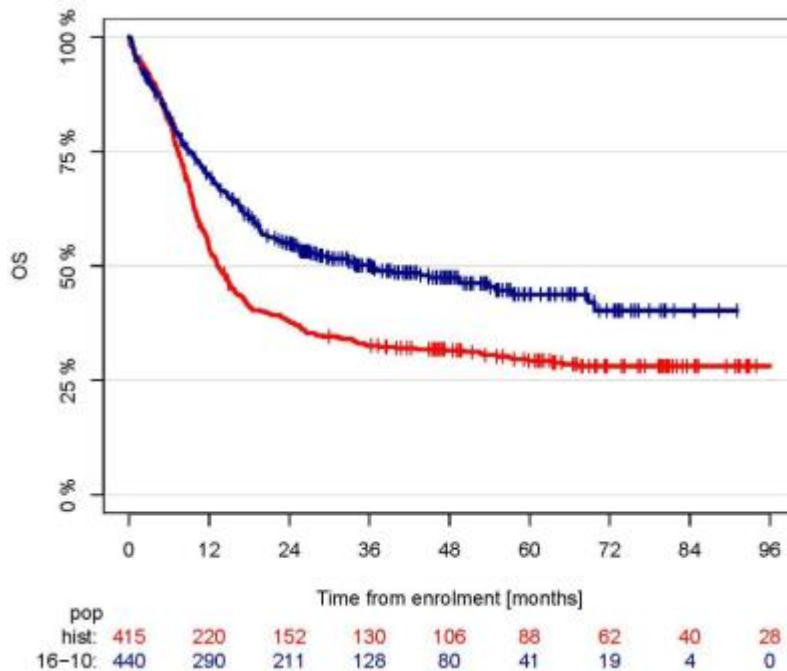


Abbildung 66: KM-Kurve für Endpunkt OS ohne Zensurierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie **AMLSG 16-10** (Midostaurin vs. historische Kontrolle)

Für den Endpunkt *OS ohne Zensurierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der historischen Kontrolle unter Standardchemotherapie (HR 0,57 [95%-KI: 0,47; 0,68]; $p < 0,001$). Die mediane Überlebenszeit [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 36,17 Monaten [24,64; 57,3] deutlich länger als bei der historischen Kontrolle mit 13,34 Monaten [11,89; 15,74]. Das 5-Jahres-Überleben [95%-KI] liegt bei 44% [38%; 5%] bei den Midostaurin-Patienten der Studie **AMLSG 16-10** und 29% [25%; 34 %] bei den Patienten der historischen Kontrolle, die eine Chemotherapie ohne Midostaurin erhalten hatten.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind gleichgerichtet und bestätigen den signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Midostaurin gegenüber der historischen Kontrolle. Die Ergebnisse der in Abschnitt 4.2.5.4.2 beschriebenen Sensitivitätsanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht [52] und der zugehörigen Publikation [36] zu entnehmen.

Studie AMLSG 16-10 vs. Placebogruppe der RATIFY-Studie

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **AMLSG 16-10** vs. Studie **RATIFY**-Placebogruppe

AMLSG-Studie 16 -10	AMLSG 16-10 Midostaurin (N=300) ^a	RATIFY Placebogruppe (N=273)	Midostaurin vs. RATIFY Placebogruppe	
			HR [95%-KI]	p-Wert ^b
Ereignisse – n/N (%)	134/300 (44,7)	150/273 (54,9)	0,71 [0,56; 0,90]	p=0,005
Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021				
a: Die Analyse bezieht sich auf Patienten im Alter von 18-60 Jahren.				
b: Wald Test				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

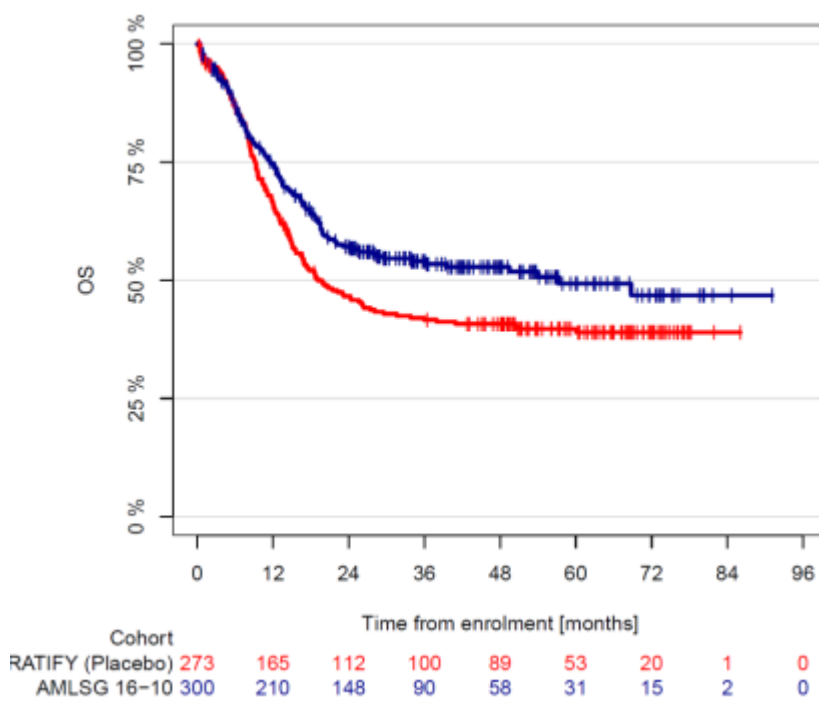


Abbildung 67: KM-Kurve für Endpunkt OS ohne Zensierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie **AMLSG 16-10** (Midostaurin) vs. Studie **RATIFY** (Placebo)

Quelle: Döhner et al., 2022 [36]

Der Vergleich der altersadjustierten Population der Studie **AMLSG 16-10** mit der Placebogruppe der **RATIFY**-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Midostaurin (HR [95%-KI]: 0,71 [0,56; 0,90]; p-Wert: 0,005, Abbildung 67).

Ein naiver Vergleich der **AMLSG 16-10** Gesamtpopulation einschließlich der älteren Patienten über 60 Jahre (N=440) mit dem Placebo-Arm der **RATIFY**-Studie (N=357) weist ebenfalls auf ein numerisch längeres medianes OS zugunsten von Midostaurin hin (36,17 Monate; siehe Tabelle 4-76 vs. 25,59 Monate; siehe Tabelle 4-25).

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.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.5. Dies gilt analog für alle folgenden Endpunkte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Ereignisfreies Überleben – 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 von EFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AMLSG-Studie 16-10	<p>EFS ohne Zensierung nach SZT</p> <p>Das EFS war der primäre Endpunkt der Studie. Das EFS war definiert als die Zeit von Studieneinschluss bis zum Ausbleiben einer CR (Versagen der Induktion), bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod des Patienten, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat. Der Prüfarzt bewertete das Therapieansprechen.</p> <p>Alle übrigen Patienten einschließlich solcher Patienten, die die Behandlung abbrachen oder während der Induktion verstarben, gingen als Patienten mit einem Ereignis in die Analyse ein.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Für eine Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 4.2.5.4.2. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht [52] und der zugehörigen Publikation [36] zu entnehmen.</p> <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Angegeben wird der KM-Schätzer für das Überleben nach 1-5 Jahren und die über ein Cox-Modell berechnete HR. Adjustiert wurde für die Faktoren Alter, Geschlecht, log₁₀ WBC, NPM1-Mutationsstatus, Knochenmarksblasten und FLT3-ITD-Allelverhältnis (gewichtete Propensity-Scores und Adjustierung nach Kovariaten). Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test bestimmt. Berichtet wird das HR [95%-KI] und der p-Wert nach Adjustierung für multiple Vergleiche unter Einsatz eines Bonferroni-basierten (Gatekeeping) Verfahrens. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben.</p> <p>Gemäß SAP galten folgende Zensierungsregeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Induktionsversagen: Studieneinschluss plus 1 Tag; • Rezidiv oder Tod nach CR: Zeitpunkt des Rezidivs bzw. der Todestag; • Keines dieser Ereignisse: Letzter Zeitpunkt, zu dem der Patient noch lebte, oder Studieneinschluss plus 1 Tag, gesetzt den Fall, es lagen keine Nachbeobachtungen vor. <p>Die Auswertungen zum EFS beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 1. Februar 2021.</p> <p>Definition von CR und Rezidiv:</p> <p>Eine CR galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens $1,0 \times 10^9/L$ Neutrophile und mindestens $100 \times 10^9/L$ Thrombozyten nachweisbar waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie vorliegen und der Blastenanteil im Knochenmark musste unterhalb von 5% liegen. Eine CR galt als unvollständig, wenn die Kriterien einer CR erfüllt waren, die Neutrophilen und/oder Thrombozyten sich jedoch noch nicht vollständig erholt hatten ($<1,0 \times 10^9/L$ bzw. $<100 \times 10^9/L$).</p> <p>Ein Rezidiv lag vor, wenn nach einer CR im Knochenmark mehr als 5% Blasten nachweisbar waren, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der Chemotherapie zu erklären waren. Ebenso galt die Entwicklung extramedullärer Manifestationen als Rezidiv.</p> <p>Knochenmarksbiopsien wurden zu Baseline, zum Ende eines jeden Induktions- und Konsolidierungszyklus oder nach einer allogenen SZT, alle drei Monate während sowie über ein Jahr nach Abschluss der Erhaltungstherapie und danach alle sechs Monate bis zum Zeitpunkt 24 Monate bezogen auf den zuletzt eingeschlossenen Patienten entnommen. Die Untersuchungen fanden in einem zentralen Referenzlabor statt. Die Blutprobenentnahmen</p>

Studie	Operationalisierung
	fanden zu denselben Zeitpunkten statt, während der Erhaltungstherapie wurden jedoch einmal monatlich Blutproben genommen.
Alle Abkürzungen sind 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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt EFS ohne Zensurierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16-10	AMLSG 16-10 Midostaurin (N=440)	Historische Kontrolle (N=415)	Midostaurin vs. historische Kontrolle	
			HR [95%-KI]	p-Wert
Ereignisse – n/N (%)	275/440 (62,5)	346/415 (83,4)		
Tod in CR	67 (15,2)	37 (8,9)		
Induktionsversagen ^a	110 (25,0)	147 (35,4)		
Rezidiv	98 (22,3)	162 (39,0)		
Median in Monaten [95%-KI]	13,63 [10,41; 17,91]	5,29 [4,37; 6,74]	0,55 [0,46; 0,66]	p<0,001 ^b
Ereignisfrei nach einem Jahr KM-Schätzer [95%-KI]	0,52 [0,48; 0,57]	0,29 [0,25; 0,34]		
Ereignisfrei nach zwei Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,41 [0,36; 0,46]	0,21 [0,17; 0,25]		
Ereignisfrei nach drei Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,37 [0,32; 0,42]	0,19 [0,15; 0,23]		
Ereignisfrei nach vier Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,34 [0,29; 0,38]	0,18 [0,15; 0,22]		
Ereignisfrei nach fünf Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,33 [0,28; 0,38]	0,17 [0,14; 0,21]		
Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021				
a. Ausbleiben einer CR nach dem ersten oder zweiten Zyklus.				
b: Wald Test, adjustiert nach einem Bonferroni-basierten (Gatekeeping) Verfahren. Das Signifikanzniveau beträgt 0,025.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

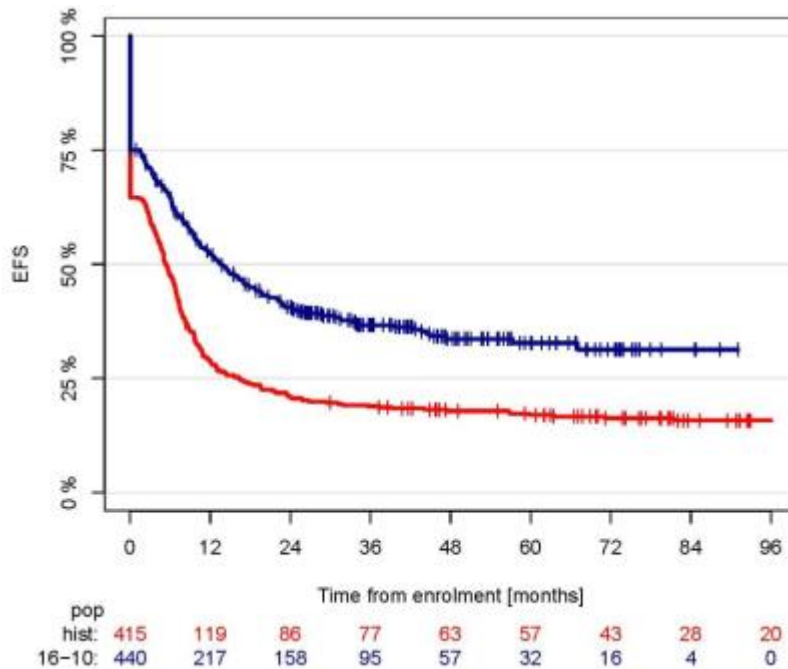


Abbildung 68: KM-Kurve für Endpunkt EFS ohne Zensurierung nach SZT aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie **AMLSG 16-10** vs. Historische Kohorte

Für den Endpunkt *EFS ohne Zensurierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der historischen Kontrolle (HR 0,55 [95%-KI: 0,46; 0,66]; $p < 0,001$). Das mediane EFS [95%-KI] beträgt bei den Patienten der Studie **AMLSG 16-10**, die Midostaurin erhalten hatten, 13,63 Monate [10,41; 17,91] und bei der historischen Kontrolle 5,29 Monate [4,37; 6,74]. Nach fünf Jahren sind 33% [95%-KI 28%; 38%] der Patienten der Studie **AMLSG 16-10** ohne Ereignis, bei der historischen Kontrolle liegt der Anteil bei 17% [95%-KI: 14%; 21%].

Die Auswertungen nach Adjustierung auf SZT sind konsistent zur Hauptanalyse und zeigen einen signifikanten Vorteil von Midostaurin gegenüber der historischen Kontrolle. Die Ergebnisse der in Abschnitt 4.2.5.4.2 beschriebenen Sensitivitätsanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht [52] und der zugehörigen Publikation [36] zu entnehmen.

4.3.2.3.3 Rezidivfreies (krankheitsfreies) Überleben – 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 4-80: Operationalisierung von RFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AMSLG-Studie 16-10	<p>Das RFS war definiert als die Zeit vom Erreichen einer CR bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod des Patienten, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Als CR galt eine Remission mit oder ohne vollständige hämatologische Erholung (CR und CRi; siehe Tabelle 4-78).</p> <p>Zudem wurden für den Endpunkt sogenannte „competing risk“-Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIR; Tod in Remission als konkurrierendes Ereignis • CID; Rezidiv als konkurrierendes Ereignis <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Angegeben wird der KM-Schätzer für den Anteil der nach 12, 24, 36 und 48 Monaten rezidivfreien Patienten und die über ein Cox-Modell berechnete HR. Weiterhin wird das mediane RFS berichtet. Dargestellt werden die kumulativen Inzidenzen (CIR und CID) und korrespondierenden 95%-KI nach 1-5 Jahren. Zudem wird das HR [95%-KI] aus einem ursachenspezifischen Cox-Modell berichtet. Um strukturelle Unterschiede zwischen den Gruppen auszugleichen, wurden bei allen Analysen gewichtete Propensity-Scores eingesetzt und nach Kovariaten adjustiert (Alter, Geschlecht, log10WBC, NPM1-Mutationstatus, Knochenmarksblasten und FLT3-ITD-Allelverhältnis). Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt, bezogen auf die relevante Teilpopulation der Patienten in CR. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Die Auswertungen zum RFS beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 1. Februar 2021.</p> <p>Definition von CR und Rezidiv:</p> <p>Eine CR galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens $1,0 \times 10^9/L$ Neutrophile und mindestens $100 \times 10^9/L$ Thrombozyten nachweisbar waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie vorliegen und der Blastenanteil im Knochenmark musste unterhalb von 5% liegen. Eine CR galt als unvollständig, wenn die Kriterien einer CR erfüllt waren, die Neutrophilen und/oder Thrombozyten sich jedoch noch nicht vollständig erholt hatten ($<1,0 \times 10^9/L$ bzw. $<100 \times 10^9/L$).</p> <p>Ein Rezidiv lag vor, wenn nach einer CR im Knochenmark mehr als 5% Blasten nachweisbar waren, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der Chemotherapie zu erklären waren. Ebenso galt die Entwicklung extramedullärer Manifestationen als Rezidiv.</p>
Alle Abkürzungen sind 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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Rezidivfreies Überleben

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt RFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16-10	AMLSG 16-10 Midostaurin (N=328)	Historische Kontrolle (N=268)	Midostaurin vs. historische Kontrolle	
			HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a
Ereignisse – n/N (%)	165/328 (50,3)	199/268 (74,3)		
Rezidiv	98 (29,9)	162 (60,4)		
Tod in CR	67 (20,4)	37 (13,8)		
Median in Monaten [95%-KI]	30,59 [21,32; 56,02]	8,87 [7,62; 10,58]	0,50 [0,41; 0,62]	p<0,001
Rezidivfrei nach 12 Monaten KM-Schätzer [95%-KI]	0,66 [0,61; 0,72]	0,41 [0,36; 0,48]		
Rezidivfrei nach 24 Monaten KM-Schätzer [95%-KI]	0,52 [0,47; 0,58]	0,32 [0,26; 0,38]		
Rezidivfrei nach 36 Monaten KM-Schätzer [95%-KI]	0,48 [0,42; 0,54]	0,29 [0,24; 0,35]		
Rezidivfrei nach 48 Monaten KM-Schätzer [95%-KI]	0,43 [0,38; 0,5]	0,28 [0,23; 0,34]		

Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021
a. Wald-Test
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

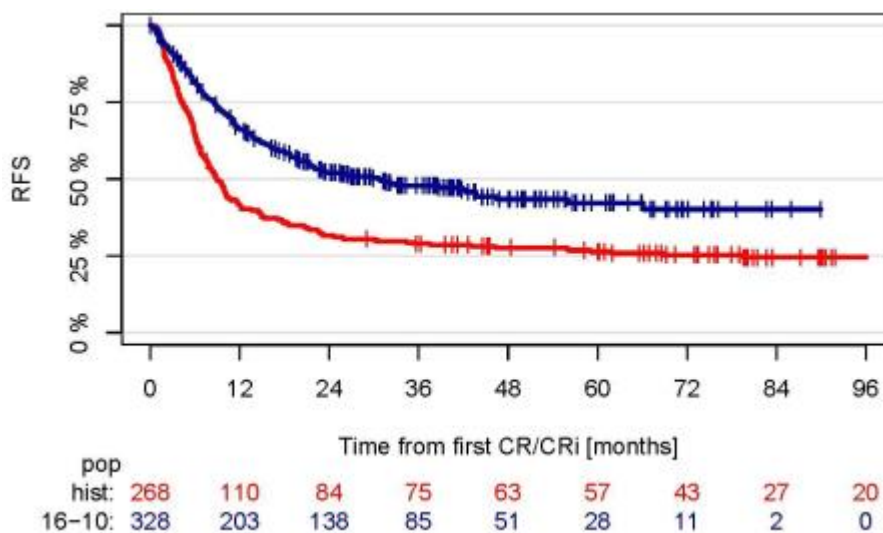


Abbildung 69: KM-Kurve für Endpunkt RFS aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie **AMLSG 16-10** vs. Historische Kohorte

Für den Endpunkt *RFS* ohne Zensierung nach SZT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der historischen Kontrolle (HR 0,50 [95%-KI: 0,41; 0,62]; $p < 0,001$). Das mediane RFS [95%-KI] beträgt bei den Patienten der Studie **AMLSG 16-10** 30,59 Monate [21,32; 56,02] gegenüber 8,87 Monaten [7,62; 10,58] in der historischen Kontrollgruppe. Nach vier Jahren sind 43% [95%-KI: 38%; 50%] der Patienten der Studie **AMLSG 16-10** noch am Leben und ohne Rezidiv im Vergleich zu 28% [95%-KI: 23%; 34%] der Patienten der historischen Kontrolle.

Kumulative Inzidenz eines Rezidivs oder Tod in CRTabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Kumulative Rezidivrate oder Tod in CR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16-10	AMLSG 16-10 Midostaurin (N=328)	Historische Kontrolle (N=268)	Midostaurin vs. historische Kontrolle	
			HR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a
CIR (kumulative Inzidenz an Rezidiven)			0,37 [0,29; 0,48]	p<0,001
CIR nach einem Jahr [95%-KI]	0,19 [0,15; 0,23]	0,50 [0,44; 0,56]		
CIR nach zwei Jahren [95%-KI]	0,28 [0,23; 0,33]	0,57 [0,51; 0,63]		
CIR nach drei Jahren [95%-KI]	0,32 [0,26; 0,37]	0,59 [0,53; 0,65]		
CIR nach vier Jahren [95%-KI]	0,34 [0,28; 0,40]	0,60 [0,54; 0,65]		
CIR nach fünf Jahren [95%-KI]	0,34 [0,28; 0,4]	0,60 [0,54; 0,66]		
CID (kumulative Inzidenz an Todesfällen in Remission)			1,10 [0,72; 1,68]	p=0,643
CID nach einem Jahr [95%-KI]	0,15 [0,11; 0,19]	0,09 [0,05; 0,12]		
CID nach zwei Jahren [95%-KI]	0,20 [0,16; 0,25]	0,12 [0,08; 0,15]		
CID nach drei Jahren [95%-KI]	0,21 [0,16; 0,25]	0,12 [0,08; 0,16]		
CID nach vier Jahren [95%-KI]	0,23 [0,18; 0,28]	0,13 [0,09; 0,17]		
CID nach fünf Jahren [95%-KI]	0,24 [0,18; 0,29]	0,14 [0,1; 0,18]		
Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021				
a: Wald-Test				
Quelle: Döhner et al., 2022 [36]				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

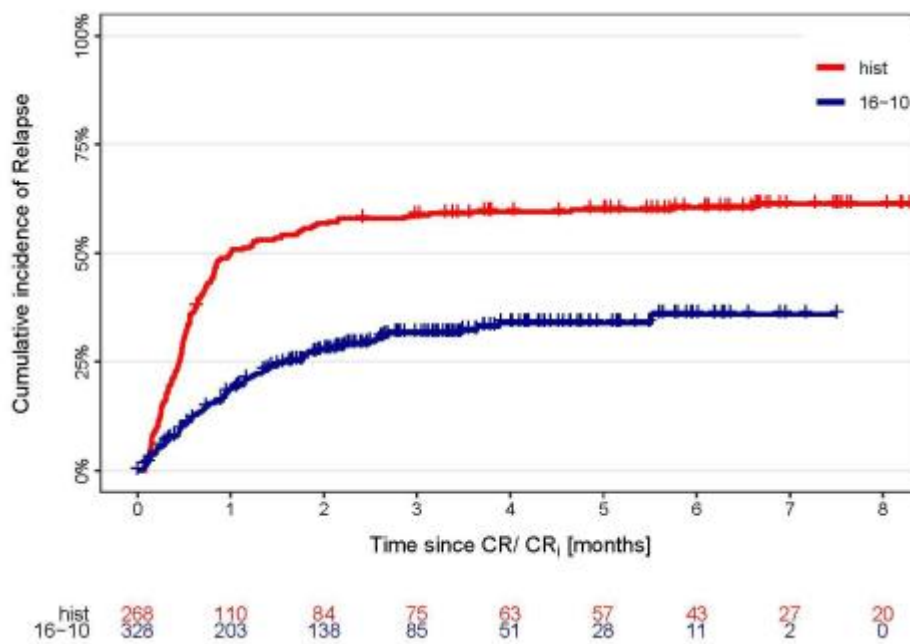


Abbildung 70: KM-Kurve für Endpunkt Kumulative Rezidivrate aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie **AMLSG 16-10** vs. Historische Kohorte

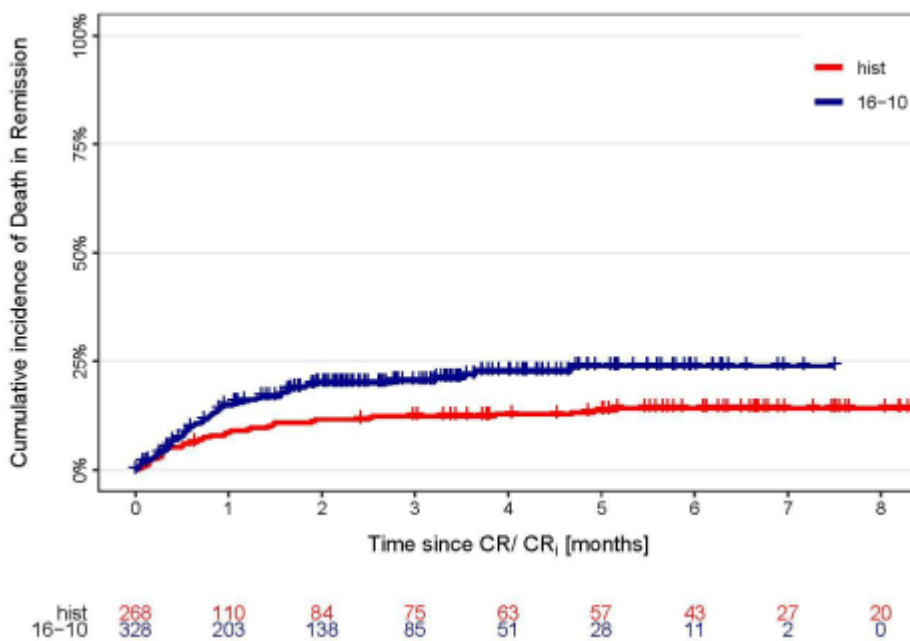


Abbildung 71: KM-Kurve für Endpunkt Kumulative Todesrate bei Patienten in CR aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie **AMLSG 16-10** vs. Historische Kohorte

Für den Endpunkt *Kumulative Inzidenz an Rezidiven ohne Zensurierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der historischen Kontrolle (HR

0,37 [95%-KI: 0,29; 0,48]; $p < 0,001$). Nach fünf Jahren haben 34% [95%-KI: 28%; 40%] der Patienten der Studie **AMLSG 16-10** ein Rezidiv entwickelt im Vergleich zu 60% [95%-KI: 54%; 66%] bei der historischen Kontrolle. Das Risiko, in CR zu versterben, ist bei den Patienten der Studie **AMLSG 16-10** nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe (HR [95% KI]: 1,10 [0,72; 1,68]; p-Wert: 0,643). Nach fünf Jahren sind 24% [95%-KI: 18%; 29%] der Patienten der Studie **AMLSG 16-10** in CR verstorben im Vergleich zu 14% [95%-KI: 10%; 18%] bei der historischen Kontrolle.

4.3.2.3.4 Komplettremission – 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 von CR– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AMLSG-Studie 16-10	<p>Der Endpunkt CR war definiert als der Anteil derjenigen Patienten, die eine CR nach dem ersten oder zweiten Induktionszyklus erreicht hatten.</p> <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Angegeben werden die Ansprechraten sowie die OR mit den korrespondierenden 95%-KIs aus einem logistischen Regressionsmodell. Zum Ausgleich von strukturellen Ungleichheiten zwischen den Gruppen wurden gewichtete Propensity-Scores eingesetzt und nach Kovariaten adjustiert (Alter, Geschlecht, log10WBC, NPM1-Mutationstatus, Knochenmarksblasten und FLT3-ITD-Allelverhältnis). Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation ersetzt.</p> <p>Die Auswertungen zum Endpunkt CR beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 1. Februar 2021.</p> <p>Definition von CR</p> <p>Eine CR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettremission mit vollständiger oder unvollständiger hämatologischer Erholung (CR bzw. CRi) nach dem ersten Induktionszyklus • Teilweises Ansprechen nach dem ersten Induktionszyklus und CR oder CRi nach dem zweiten Induktionszyklus <p>Alle übrigen Patienten einschließlich solcher Patienten, die die Behandlung abbrachen oder während der Induktion verstarben, galten als Therapieversager (Studieneinschlusses +1 Tag). Sofern Angaben zum Therapieansprechen vollständig fehlten, gingen diese Patienten ebenfalls als Therapieversager in die Analyse ein.</p> <p>CR galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens $1,0 \times 10^9/L$ Neutrophile und mindestens $100 \times 10^9/L$ Thrombozyten nachweisbar waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie vorliegen und der Blastenanteil im Knochenmark musste unterhalb von 5% liegen. Eine CR galt als unvollständig, wenn die Kriterien einer CR erfüllt waren, die Neutrophilen und/oder Thrombozyten sich jedoch noch nicht vollständig erholt hatten ($<1,0 \times 10^9/L$ bzw. $<100 \times 10^9/L$).</p>
Alle Abkürzungen sind 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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt CR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16-10	AMLSG 16-10 Midostaurin (N=440)	Historische Kontrolle (N=415)	Midostaurin vs. historische Kontrolle	
			OR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a
CR oder CRi – n/N (%)			1,70 [1,24; 2,33]	p<0,001
CR	162/440 (37)	204/415 (49,2)		
CRi	166/440 (37,9)	64/415 (15,4)		
Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021				
a: Wald-Test				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Insgesamt 74,5% der Patienten der Studie **AMLSG 16-10** und 64,6% der Patienten der historischen Kontrolle erreichen eine CR oder CRi nach dem ersten oder zweiten Induktionszyklus. Für den Endpunkt *CR* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der historischen Kontrolle (OR 1,70 [95%-KI: 1,24; 2,33]; p<0,001).

4.3.2.3.3.5 Krankheitssymptomatik mittels 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 4-85: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AMLSG-Studie 16-10	<p>Zur Bewertung der Krankheitssymptomatik wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 umfasst Skalen zum allgemeinen Gesundheitszustand und der Lebensqualität, fünf Funktions- und neun Symptomskalen.</p> <p>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erschöpfung • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen • Atemlosigkeit • Schlaflosigkeit • Appetitlosigkeit • Verstopfung • Diarrhö • finanzielle Probleme (nicht berücksichtigt) <p>Die Fragen zur Symptomatik wurden jeweils auf einer Skala von 1-4 bewertet, wobei höhere Werte einer schwereren Symptomatik entsprechen. Die Patienten füllten die Fragebögen zu Behandlungsbeginn, bei Erreichen der ersten CR sowie nach einem, drei und fünf Jahren nach der Diagnose aus.</p> <p>Der Endpunkt wurde bei den Patienten der historischen Kontrollgruppe nicht erhoben.</p> <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Zur Auswertung wurden die Rohdaten gemäß EORTC-Handbuch auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert [39].</p> <p>Dargestellt werden die Rücklaufquoten der Fragebögen und Mittelwerte (SD) zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.</p> <p>Die Auswertungen zum Endpunkt Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30 beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 1. Februar 2021.</p>
Alle Abkürzungen sind 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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Tabelle 4-86: Rücklaufquoten der EORTC-QLQ-C30-Fragebögen – Studie **AMLSG 16-10**

Zeitpunkt	Patienten, die in der Lage waren die Fragebögen zu beantworten^a	Anzahl der Patienten mit ausgefüllten Fragebögen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Diagnose	440	163 (37,0)
CR oder CRi	328	69 (21,0)
1 Jahr	290	35 (12,1)
3 Jahre	128	19 (14,8)
5 Jahre	41	10 (24,4)

Datenschnitt vom 1. Februar 2021

Bei einzelnen Fragen / Subskalen oder Zeitpunkten schwankte die Zahl der Patienten, die diese jeweils beantwortet hatten, geringfügig. Die obigen Angaben beziehen sich auf die Rücklaufquoten für die Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität.

a: Berücksichtigt werden Patienten, die eine CR oder CRi erreicht hatten (für den Zeitpunkt CR) bzw. zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten noch am Leben waren. Für den Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn werden diejenigen Patienten herangezogen, denen die Behandlung zugeteilt wurde.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die EORTC-QLQ-C30-Fragebögen wurden im Studienverlauf von zunehmend weniger Patienten ausgefüllt. Zum Zeitpunkt 5 Jahre lagen nur für 10 Patienten Angaben vor. Die Ergebnisse zum Endpunkt *Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30* sind somit nicht aussagekräftig.

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels 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 4-87: Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AMLSG-Studie 16-10	<p>Zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 umfasst Skalen zum allgemeinen Gesundheitszustand/der Lebensqualität, fünf Funktions- und neun Symptomskalen.</p> <p>Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion <p>Höhere Werte entsprechen dabei einer besseren Lebensqualität. Die Patienten füllten die Fragebögen zu Behandlungsbeginn, bei Erreichen der ersten CR sowie nach einem, drei und fünf Jahren nach der Diagnose aus.</p> <p>Der Endpunkt wurde bei den Patienten der historischen Kontrollgruppe nicht erhoben.</p> <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Zur Auswertung wurden die Rohdaten gemäß EORTC QLQ-C30-Handbuch auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert [39].</p> <p>Dargestellt werden die Rücklaufquoten der Fragebögen und Mittelwerte (SD) zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.</p> <p>Die Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 1. Februar 2021.</p>
Alle Abkürzungen sind 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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Tabelle 4-88: Rücklaufquoten der EORTC-QLQ-C30-Fragebögen – Studie **AMLSG16-10**

Zeitpunkt	Patienten, die in der Lage waren die Fragebögen zu beantworten^a	Anzahl der Patienten mit ausgefüllten Fragebögen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
Diagnose	440	163 (37,0)
CR oder CRi	328	69 (21,0)
1 Jahr	290	35 (12,1)
3 Jahre	128	19 (14,8)
5 Jahre	41	10 (24,4)
<p>Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021</p> <p>Bei einzelnen Fragen / Subskalen oder Zeitpunkten schwankte die Zahl der Patienten, die diese jeweils beantwortet hatten, geringfügig. Die obigen Angaben beziehen sich auf die Rücklaufquoten für die Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität.</p> <p>a: Berücksichtigt werden Patienten, die ein CR oder CRi erreicht hatten (für den Zeitpunkt CR) bzw. zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten noch am Leben waren. Für den Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn werden diejenigen Patienten herangezogen, denen die Behandlung zugeteilt wurde.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die EORTC-QLQ-C30-Fragebögen wurden im Studienverlauf von zunehmend weniger Patienten ausgefüllt. Zum Zeitpunkt 5 Jahre lagen nur für 10 Patienten Angaben vor. Die Ergebnisse zum Endpunkt *Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30* sind somit nicht aussagekräftig.

4.3.2.3.3.7 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 4-89: Operationalisierung des Endpunkts UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AMLSG-Studie 16-10	<p>UE, die Rate ED und HD sowie Todesfälle bei Patienten in CR waren als Verträglichkeitsendpunkte vordefiniert. Die UE wurden nach SOC und PT gemäß MedDRA kodiert und die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 3.0. Für den Fall, dass keine CTCAE-Kriterien vorliegen, waren Bewertungskriterien vordefiniert. Trat ein Ergebnis mehrmals auf, ging es nur einmal in die Analyse ein. Die Prüfarzte waren angehalten, jedes UE nur einmal pro Zyklus und den jeweils höchsten Schweregrad zu berichten. Für den Fall, dass das betreffende UE abgeklungen und innerhalb desselben Zyklus erneut aufgetreten war, mussten alle diese Ereignisse berichtet werden. Die UE-Daten wurden insgesamt sowie getrennt nach Induktions- und Konsolidierungszyklus, Post-Transplantationsphase und Erhaltungstherapie ausgewertet.</p> <p>AESI</p> <p>Folgende Ereignisse waren als AESI präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitmedikation mit Paracetamol • UE, die zum Therapieabbruch führten • Jedes nicht hämatologische Ereignis, das mindestens CTCAE-Grad 4 entspricht • Verlängerung des QT-Intervalls <p>Für die AESI galt eine unverzügliche Meldepflicht, Auswertungen zu den AESI liegen jedoch nicht vor.</p> <p>Berichtszeitraum</p> <p>Der Berichtszeitraum für UE begann mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung und endete nach 28 Tagen bezogen auf die letzte Behandlung oder bis das UE vollständig abgeklungen war, je nachdem, welches dieser Ereignisse später auftrat, oder der Prüfarzt das UE entweder als stabil oder chronisch bewertete. Die 28-Tage-Frist galt nicht für Patienten, bei denen eine neue Krebstherapie eingeleitet wurde.</p> <p>Operationalisierungen des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Im Rahmen der Verträglichkeit werden folgende Gruppen von UE betrachtet:</p> <p>Gesamtraten UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten <p>Häufige UE nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufige UE ($\geq 10\%$ der Patienten) • Häufige UE CTCAE-Grad ≥ 3 ($\geq 5\%$ der Patienten) • Häufige SUE ($\geq 5\%$ der Patienten) <p>UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (mindestens 1 Patient in einer Gruppe) werden im Anhang 4-G.1 dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse werden bezogen auf alle Patienten und getrennt nach Alter (≤ 60 bzw. > 60 Jahre) dargestellt. Die berichteten UE beziehen sich auf alle Studientherapien und nicht</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>speziell Midostaurin, sofern dies nicht anders vermerkt ist. Die Ergebnisse werden für die Teilnehmer der Studie AMLSG 16-10 dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wird die kumulative Inzidenz des zuerst aufgetretenen SUE bezogen auf den Zeitpunkt der Registrierung als a priori geplante Analyse dargestellt. Als konkurrierendes Ereignis galt dabei ein Abschluss der Behandlung, ohne dass bis zu diesem Zeitpunkt ein SUE aufgetreten war.</p> <p>Die Auswertungen zum Endpunkt UE beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 1. Februar 2021.</p>
Alle Abkürzungen sind 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.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse insgesamt und getrennt nach AltersgruppenTabelle 4-90: Gesamtraten der UE insgesamt und getrennt nach Altersgruppe (Sicherheitspopulation) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)		Patienten ≤60 Jahre (N=312)		Patienten >60 Jahre (N=128)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Insgesamt						
UE	440	440 (100)	312	312 (100)	128	128 (100)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3, mit der Behandlung in Zusammenhang stehend ^a)	440	426 (97)	312	301 (96)	128	125 (98)
SUE	440	284 (65)	312	194 (62)	128	90 (70)
UE, die zum Therapieabbruch führen	440	113 (26)	312	77 (25)	128	36 (28)
Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021						
a: Auswertungen zu allen schweren UE liegen im Studienbericht nicht vor.						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Alle Patienten entwickelten im Verlauf der Studie mindestens ein UE und bei 65% der Studienteilnehmer war mindestens eines dieser UE schwerwiegend. Rund ein Viertel der Patienten brach die Studie aufgrund eines UE vorzeitig ab. SUE und Therapieabbrüche bedingt durch ein UE wurden bei den älteren Patienten numerisch häufiger beobachtet als bei den jüngeren Studienteilnehmern.

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOCTabelle 4-91: Häufige UE getrennt nach SOC bei mindestens 10% der Patienten (Sicherheitspopulation) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)	
	N	n (%)
Insgesamt		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	440	424 (96)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	440	419 (95)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	440	406 (92)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	440	376 (85)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	440	314 (71)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	440	295 (67)
Untersuchungen	440	282 (64)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	440	253 (57)
Erkrankungen des Nervensystems	440	238 (54)

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)	
	N	n (%)
Psychiatrische Erkrankungen	440	234 (53)
Gefäßerkrankungen	440	222 (50)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	440	190 (43)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	440	119 (27)
Herzerkrankungen	440	109 (25)
Augenerkrankungen	440	92 (12)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	440	55 (12)
Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die meisten UE bei jeweils über 90% der Patienten traten innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf.

Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und Altersgruppen

Tabelle 4-92: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei mindestens 5% der Patienten getrennt nach Altersgruppe (Sicherheitspopulation) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)		Patienten ≤ 60 Jahre (N=312)		Patienten >60 Jahre (N=128)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	440	419 (95)	312	297 (95)	128	122 (95)
p-Wert ^{a,b}			p=1,00			
Thrombozytopenie	440	401 (91)	312	285 (91)	128	116 (91)
Anämie	440	364 (83)	312	256 (82)	128	108 (84)
Leukopenie	440	345 (78)	312	239 (77)	128	106 (83)
Neutropenie	440	205 (47)	312	145 (46)	128	60 (47)
Febrile Neutropenie	440	199 (45)	312	146 (47)	128	53 (41)
Lymphopenie	440	23 (5)	312	19 (6)	128	4 (3)
Herzerkrankungen	440	43 (10)	312	25 (8)	128	18 (14)
p-Wert ^{a,b}			p=0,08			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	440	173 (39)	312	120 (38)	128	53 (41)
p-Wert ^{a,b}			p=0,59			
Übelkeit	440	87 (20)	312	58 (19)	128	29 (23)
Durchfall	440	45 (10)	312	30 (10)	128	15 (12)
Schmerzen im Oberbauch	440	21 (5)	312	16 (5)	128	5 (4)

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

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)		Patienten ≤60 Jahre (N=312)		Patienten >60 Jahre (N=128)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Erbrechen	440	22 (5)	312	17 (5)	128	5 (4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	440	150 (34)	312	111 (36)	128	39 (30)
p-Wert ^{a,b}			p=0,32			
Schleimhautentzündung	440	80 (18)	312	65 (21)	128	15 (12)
Fieber	440	47 (11)	312	35 (11)	128	12 (9)
Schmerzen	440	21 (5)	312	14 (4)	128	7 (5)
Leber- und Gallenerkrankungen	440	22 (5)	312	17 (5)	128	5 (4)
Erkrankungen des Immunsystems	440	27 (6)	312	20 (6)	128	7 (5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	440	290 (66)	312	201 (64)	128	89 (70)
p-Wert ^{a,b}			p=0,32			
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	440	37 (8)	312	30 (10)	128	7 (5)
Infektion	440	83 (19)	312	59 (19)	128	24 (19)
Lungenentzündung	440	96 (22)	312	61 (20)	128	35 (27)
Sepsis	440	68 (15)	312	41 (13)	128	27 (21)
Neutropene Infektion	440	25 (6)	312	15 (5)	128	10 (8)
Harnwegsinfektion	440	17 (4)	312	8 (3)	128	9 (7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	440	14 (3)	312	7 (2)	128	7 (5)
Untersuchungen	440	134 (30)	312	99 (32)	128	35 (27)
p-Wert ^{a,b}			p=0,42			
C-reaktives Protein erhöht	440	52 (12)	312	39 (12)	128	13 (10)
QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm	440	16 (4)	312	8 (3)	128	8 (6)
Alaninaminotransferase erhöht	440	33 (8)	312	26 (8)	128	7 (5)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	440	40 (9)	312	30 (10)	128	10 (8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	440	120 (27)	312	72 (23)	128	48 (38)
p-Wert ^{a,b}			p=0,003			
Hyperglykämie	440	16 (4)	312	10 (3)	128	6 (5)
Hypokaliämie	440	58 (13)	312	37 (12)	128	21 (16)
Hyperurikämie	440	12 (3)	312	6 (2)	128	6 (5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	440	25 (6)	312	21 (7)	128	4 (3)

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)		Patienten ≤60 Jahre (N=312)		Patienten >60 Jahre (N=128)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	440	44 (10)	312	32 (10)	128	12 (9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	440	52 (12)	312	38 (12)	128	14 (11)
p-Wert ^{a,b}			p=0,87			
Nierenversagen	440	38 (9)	312	29 (9)	128	9 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	440	76 (17)	312	47 (15)	128	29 (23)
p-Wert ^{a,b}			p=0,07			
Atemnot	440	29 (7)	312	15 (5)	128	14 (11)
Respiratorische Insuffizienz	440	12 (3)	312	5 (2)	128	7 (5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	440	43 (10)	312	30 (10)	128	13 (10)
p-Wert ^{a,b}			p=0,86			
Ausschlag	440	23 (5)	312	19 (6)	128	4 (3)
Gefäßerkrankungen	440	67 (15)	312	40 (13)	128	27 (21)
p-Wert ^{a,b}			p=0,04			
Hypertonie	440	33 (8)	312	18 (6)	128	15 (12)
Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021						
a: Es handelt sich um post-hoc-Analysen und es liegen nur Auswertungen für SOC vor, die mehr als 10% der Patienten betrafen (bezogen auf die Altersgruppen).						
b: p-Wert: Patienten ≤60 Jahre vs. >60 Jahre; keine eindeutige Angabe zur Art des statistischen Tests						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Bei Betrachtung der SOC zeigen sich meist keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Auf SOC-Ebene sind lediglich zwei signifikante Unterschiede zwischen den über 60-jährigen und den jüngeren Patienten zu beobachten: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (38% vs. 23%, p=0,003) und Gefäßerkrankungen (21% vs. 13%, p=0.04).

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse insgesamt und nach Altersgruppen

Tabelle 4-93: Häufige schwerwiegende UE bei mindestens 5% der Patienten getrennt nach Altersgruppe (Sicherheitspopulation) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)		Patienten ≤60 Jahre (N=312)		Patienten >60 Jahre (N=128)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Insgesamt	440	284 (65)	312	194 (62)	128	90 (70)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Thrombozytopenie	440	58 (13)	312	34 (11)	128	24 (19)

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)		Patienten ≤60 Jahre (N=312)		Patienten >60 Jahre (N=128)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Leukopenie	440	41 (9)	312	24 (8)	128	17 (13)
Febrile Neutropenie	440	25 (6)	312	18 (6)	128	7 (5)
Neutropenie	440	21 (5)	312	11 (4)	128	10 (8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Durchfall	440	16 (4)	312	15 (5)	128	1 (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Fieber	440	19 (4)	312	12 (4)	128	7 (5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Lungenentzündung	440	40 (9)	312	22 (7)	128	18 (14)
Sepsis	440	32 (7)	312	22 (7)	128	10 (8)
Untersuchungen						
QT-Intervall verlängert	440	16 (4)	312	10 (3)	128	6 (5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Respiratorische Insuffizienz	440	10 (2)	312	4 (1)	128	6 (5)
Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Insgesamt 65% der Patienten entwickelten im Studienverlauf mindestens ein SUE. Die Hälfte der SUE (50,9%) wurde während der ersten drei Monate berichtet, wobei 36,8% bereits innerhalb des ersten Monats auftraten (siehe Tabelle 4-94). Die häufigsten SUE waren Thrombozytopenie, Leukopenie, Lungenentzündung und Sepsis, die bei 13%, 9%, 9% bzw. 7% der Patienten auftraten. Bei Betrachtung der Gesamtheit der Ergebnisse zu UE zeigen sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

Kumulative Inzidenz des ersten aufgetretenen SUE insgesamt und getrennt nach Altersgruppen

Tabelle 4-94: Kumulative Inzidenz: Zeitraum bis zum Auftreten des ersten SUE – Studie AMLSG 16-10

Zeitpunkt	Alle Patienten (N=440)		Patienten ≤60 Jahre (N=312)		Patienten >60 Jahre (N=128)	
	n	Kumulative Inzidenz [95%-KI]	n	Kumulative Inzidenz [95%-KI]	n	Kumulative Inzidenz [95%-KI]
1 Monat	238	36,8 [32,3; 41,3]	173	34,3 [29,0; 39,6]	65	43,0 [34,4; 51,5]
3 Monate	137	50,9 [46,2; 55,6]	100	48,7 [43,2; 54,3]	37	56,2 [47,7; 64,8]

Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021
 Konkurrierendes Ereignis: Therapieabbruch ohne Auftreten eines SUE
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die älteren Patienten hatten sowohl nach dem ersten als auch dem dritten Behandlungsmonat ein etwas höheres Risiko ein SUE zu entwickeln.

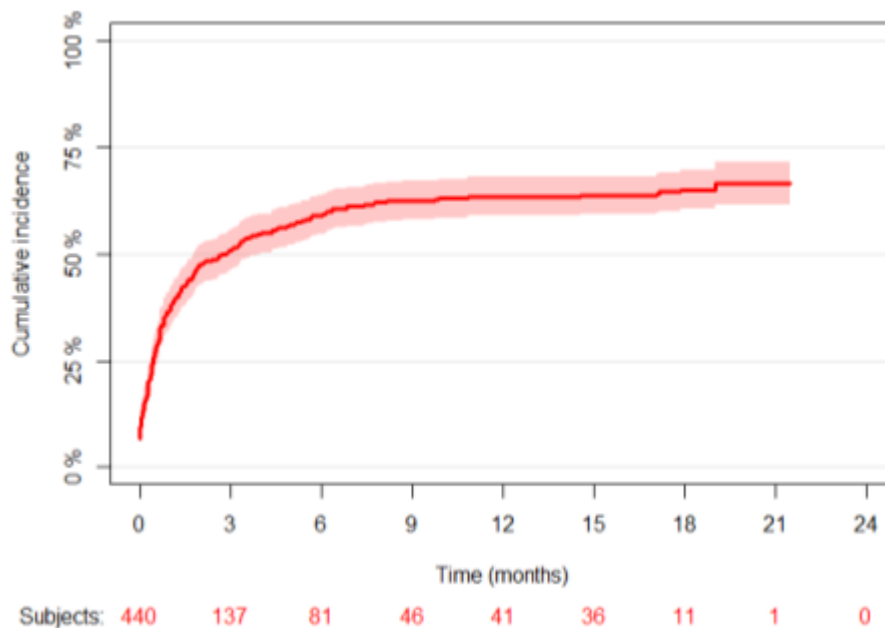


Abbildung 72: Kumulative Inzidenz für das Auftreten des ersten SUE (Sicherheitspopulation) – Studie AMLSG 16-10

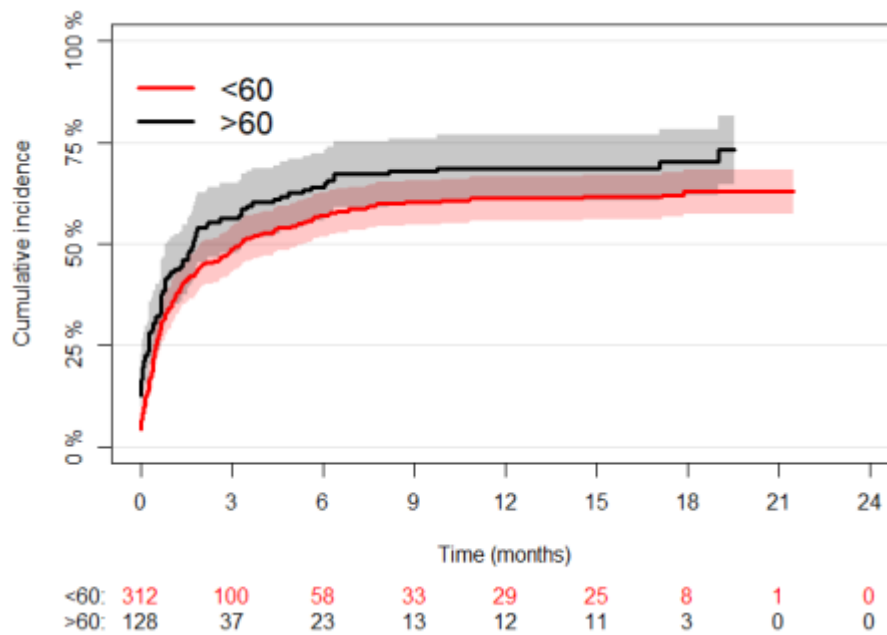


Abbildung 73: Kumulative Inzidenz für das Auftreten des ersten SUE getrennt nach Altersgruppe (Sicherheitspopulation) – Studie **AMLSG 16-10**

Diskussion und Fazit zu dem Endpunkt *UE*

Hinsichtlich der Gesamtraten der UE zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei den älteren Patienten über 60 Jahren jedoch etwas häufiger auf als bei den jüngeren Patienten (p-Werte nicht vorliegend). Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen sind jedoch nur gering bzw. moderat (siehe Tabelle 4-90) und die meisten SUE traten während der ersten drei Monate der Behandlung auf. Der Unterschied hinsichtlich der Therapieabbrüche zwischen den jüngeren und älteren Patienten betrug lediglich 3%. Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen hinsichtlich der zuvor genannten UE-Kategorien liegen in einem Bereich, den man bei einem Vergleich zwischen jüngeren und älteren Patienten über 60 Jahren erwarten kann, da ältere, wenn auch intensiv behandelbare, Patienten in der Regel eine höhere Komorbidität aufweisen [110].

Konsistent zur **RATIFY**-Studie waren auch in der **AMLSG 16-10**-Studie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems die häufigsten Unerwünschten Ereignissen und fast alle Patienten waren altersunabhängig davon betroffen (95% CTCAE-Grad ≥ 3) [36]. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.7.4 ausführlich diskutiert, treten diese Unerwünschten Ereignisse bei den allermeisten Patienten im Verlauf einer Chemotherapie auch ohne Zunahme von Midostaurin auf, sie können durch Midostaurin allerdings verstärkt werden. Als bekannte Unerwünschtes Ereignisse von Midostaurin (+ Chemotherapie) traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts altersunabhängig sehr häufig auf [36, 96]. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wurden konsistent zur **RATIFY**-Studie in der Studie **AMLSG 16-10** sehr häufig beobachtet und es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen

hinsichtlich der Unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad ≥ 3 [36]. Diese Ereignisse waren mehrheitlich nicht schwer, und ein Ausschlag, meist von CTCAE-Grad < 3 , war der häufigste PT innerhalb der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (46% insgesamt, davon 5% CTCAE-Grad ≥ 3).

Bei Betrachtung der Gesamtheit der Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen zeigen sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Auch die Autoren der Studie **AMLSG 16-10** heben auf das günstige Nebenwirkungsprofil von Midostaurin einschließlich älterer Patienten ab [36]. Es ergeben sich keine Sicherheitssignale für die Anwendung von Midostaurin bei älteren AML-Patienten. Die bei älteren Patienten beobachteten Unerwünschten Ereignisse sind insgesamt konsistent zu dem aus der **RATIFY**-Studie bei jüngeren Patienten und dem Versorgungsalltag bekannten Nebenwirkungsprofil von Midostaurin [96]. Dies steht im Einklang mit der Bewertung der EMA auf Basis neuer Studiendaten mit Midostaurin bei älteren AML-Patienten. Nach Bekanntwerden dieser Ergebnisse konnten die Hinweise zur Anwendung von Midostaurin bei älteren Patienten aus der Fachinformation gelöscht werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6).

4.3.2.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.

Tabelle 4-95 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie **AMLSG 16-10**

Endpunkt	Alter 18-60 vs. 61-70 Jahre	FLT3-ITD- Allelverhältnis <0,5 vs. ≥0,5	NPM1 Mutation Wildtyp vs. Mutation
OS	● ^a	n. d. ^{b,c}	n. d. ^{b,c}
EFS	● ^a	n. d. ^{b,c}	n. d. ^{b,c}
RFS	n. d. ^b	n. d. ^{b,c}	n. d. ^{b,c}
Kumulative Inzidenz von Rezidiven	n. d. ^b	n. d. ^{b,c}	n. d. ^{b,c}
Kumulative Todesrate in Remission	n. d. ^b	n. d. ^{b,c}	n. d. ^{b,c}
CR	n. d. ^b	n. d. ^{b,c}	n. d. ^{b,c}
<p>a: A priori geplante Subgruppenanalyse</p> <p>b: Es handelt sich um prädefinierte Subgruppen gemäß dem statistischen Analyseplan, die Endpunkte und Auswertungen werden dort allerdings nicht festgelegt.</p> <p>c: Eine mögliche Effektmodifikation/Untersuchung prognostischer Faktoren wurde im Rahmen eines multivariaten Modells untersucht.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-50 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 4-96: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie AMLSG 16-10

Endpunkt	Alter 18-60 vs. 61-70 Jahre	FLT3-ITD- Allelverhältnis <0,5 vs. ≥0,5	NPM1 Mutation Wildtyp vs. Mutation
OS	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
EFS	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
RFS	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
Kumulative Inzidenz von Rezidiven	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
Kumulative Todesrate in Remission	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
CR	n. d. ^a	n. d. ^a	n. d. ^a
a: In der Studie AMLSG 16-10 wurden keine Interaktionsterme berechnet Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der Studie **AMLSG 16-10** wurden keine Interaktionsterme berechnet, sodass in Tabelle 4-96 keine Angaben gemacht werden können.

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.

Subgruppenanalysen getrennt nach Altersgruppe (18-60 Jahre bzw. 61-70 Jahre) waren vordefinierte Sekundärziele der Studie **AMLSG 16-10** und wurden für die Endpunkte *EFS* und *OS* bei entsprechend angepasster Fallzahl konfirmatorisch untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen werden im Hauptteil dargestellt. Weitere potentielle Effektmodifikatoren/Prognosefaktoren wurden in einem multivariaten Modell untersucht und gingen als Confoundervariablen in das Propensity-Score Modell ein (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.5).

Gesamtüberleben

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16-10	AMLSG 16-10 Midostaurin	Historische Kontrolle	Midostaurin vs. historische Kontrolle	
			HR [95%-KI]	p-Wert
Subgruppe der 18-60-Jährigen				
Ereignisse – n/N (%)	140/312 (44,9)	236/352 (67,0)	0,59	<0,001 ^{a,b}
Median in Monaten [95%-KI]	57,3 [28,4; n. b.]	14,9 [12,9; 18,2]	[0,46; 0,75] ^a	
1-Jahres-Überleben	0,74	0,58		
KM-Schätzer [95%-KI]	[0,69; 0,79]	[0,53; 0,63]		
2-Jahres-Überleben	0,57	0,41		
KM-Schätzer [95%-KI]	[0,52; 0,63]	[0,36; 0,47]		
3-Jahres-Überleben	0,54	0,36		
KM-Schätzer [95%-KI]	[0,49; 0,60]	[0,32; 0,42]		
4-Jahres-Überleben	0,52	0,35		
KM-Schätzer [95%-KI]	[0,47; 0,59]	[0,30; 0,40]		
5-Jahres-Überleben	0,49	0,33		
KM-Schätzer [95%-KI]	[0,43; 0,56]	[0,28; 0,38]		
Subgruppe der 60-70-Jährigen				
Ereignisse – n/N (%)	78/128 (60,9)	55/63 (87,3)	0,48	<0,001 ^{a,b}
Median in Monaten [95%-KI]	22,7 [14,7; 36,7]	8,4 [7,1; 11,7]	[0,34; 0,68] ^a	
1-Jahres-Überleben	0,59	0,32		
KM-Schätzer [95%-KI]	[0,51; 0,69]	[0,22; 0,46]		
2-Jahres-Überleben	0,50	0,18		
KM-Schätzer [95%-KI]	[0,41; 0,59]	[0,10; 0,31]		
3-Jahres-Überleben	0,40	0,10		
KM-Schätzer [95%-KI]	[0,32; 0,50]	[0,05; 0,22]		
4-Jahres-Überleben	0,36	0,10		
KM-Schätzer [95%-KI]	[0,28; 0,47]	[0,05; 0,22]		
5-Jahres-Überleben	0,31	0,08		

AMLSG-Studie 16-10	AMLSG 16-10 Midostaurin	Historische Kontrolle	Midostaurin vs. historische Kontrolle	
			HR [95%-KI]	p-Wert
KM-Schätzer [95%-KI]	[0,23; 0,43]	[0,03; 0,2]		
Finaler Datenschnitt vom 1. Februar 2021				
a: Adjustiert nach einem Bonferroni-basierten (Gatekeeping)-Verfahren für multiple Vergleiche.				
b: Wald-Test. Das Signifikanzniveau betrug bei den jüngeren Patienten 0,025 und bei den über 60-Jährigen 0,04999998.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

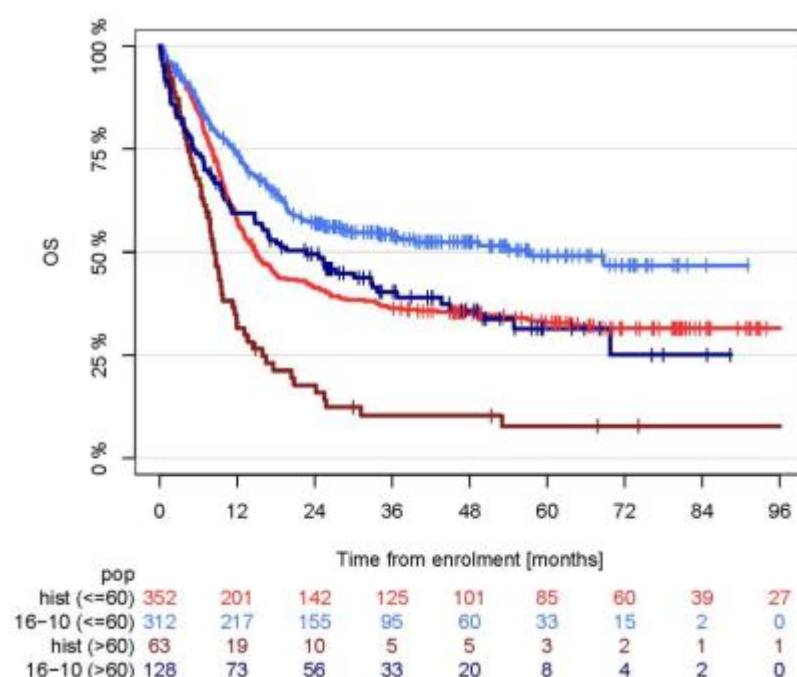


Abbildung 74: KM-Kurve für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen (FAS) – AMLSG 16-10-Studienpopulation vs. Historische Kohorte

Der Überlebensvorteil von 41% bei den unter 60-Jährigen zugunsten der **AMLSG 16-10**-Studienpopulation im Vergleich zu den Patienten der historischen Kontrolle, die mit Chemotherapie allein behandelt worden waren, ist mit dem Effekt bei allen Patienten (43%) nahezu identisch und hoch signifikant. Bei Betrachtung der über 60-Jährigen ist der Unterschied zum Vorteil von Midostaurin noch deutlicher ausgeprägt bei einem Überlebensvorteil von 52% gegenüber der historischen Kontrolle. Nach fünf Jahren waren noch 8% der über 60-Jährigen Patienten der historischen Kontrolle am Leben verglichen mit 31% der über 60-Jährigen der Studie **AMLSG 16-10**, die zusätzlich Midostaurin erhalten hatten. Nach alleiniger Chemotherapie lebten die älteren Patienten im Median noch 8,4 Monate im Vergleich zu 22,7 Monaten bei den Patienten der Studie **AMLSG 16-10** (Midostaurin). Demzufolge lebten die über 60-jährigen Patienten der Studie **AMLSG 16-10**, die zusätzlich Midostaurin erhielten, im

Median länger als die jüngeren Patienten der historischen Kontrollgruppe (23 vs. 15 Monate). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Teilnehmer der Studie **AMLSG 16-10** nicht nur zusätzlich Midostaurin erhielten, sondern auch häufiger eine SZT erhalten hatten als die Patienten der historischen Kontrollgruppe.

Ereignisfreies Überleben

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EFS aus weiteren Untersuchungen (FAS) – Studie **AMLSG 16-10**

AMLSG-Studie 16-10	AMLSG 16-10 Midostaurin	Historische Kontrolle	Midostaurin vs. historische Kontrolle	
			HR [95%-KI] ^a	p-Wert
Subgruppe der 18-60-Jährigen				
Ereignisse – n/N (%)	185/312 (59,3)	287/352 (81,5)	0,59	<0,001 ^{b,c}
Tod in CR	48 (15,4)	32 (9,1)	[0,48; 0,73] ^c	
Induktionsversagen ^a	75 (24,0)	118 (33,5)		
Rezidiv	62 (19,9)	137 (38,9)		
Median in Monaten [95%-KI]	14,46 [10,51; 23,06]	6,03 [5,03; 7,13]		
Ereignisfrei nach einem Jahr KM-Schätzer [95%-KI]	0,53 [0,48; 0,59]	0,31 [0,27; 0,36]		
Ereignisfrei nach zwei Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,43 [0,38; 0,49]	0,23 [0,19; 0,28]		
Ereignisfrei nach drei Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,39 [0,34; 0,45]	0,21 [0,17; 0,26]		
Ereignisfrei nach vier Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,37 [0,32; 0,43]	0,20 [0,16; 0,25]		
Ereignisfrei nach fünf Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,36 [0,3; 0,43]	0,19 [0,15; 0,24]		
Subgruppe der 60-70-Jährigen				
Ereignisse – n/N (%)	90/128 (70,3)	59/63 (93,7)	0,42	<0,001 ^{b,c}
Tod in CR	19 (14,8)	5 (7,9)	[0,30; 0,60] ^b	
Induktionsversagen ^a	35 (27,3)	29 (46,0)		
Rezidiv	36 (28,1)	25 (39,7)		
Median in Monaten [95%-KI]	11,7 [8,48; 17,74]	2,53 [0,03; 4,96]		
Ereignisfrei nach einem Jahr KM-Schätzer [95%-KI]	0,49 [0,41; 0,59]	0,16 [0,09; 0,28]		

AMLSG-Studie 16-10	AMLSG 16-10 Midostaurin	Historische Kontrolle	Midostaurin vs. historische Kontrolle	
			HR [95%-KI] ^a	p-Wert
Ereignisfrei nach zwei Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,34 [0,27; 0,44]	0,10 [0,04; 0,20]		
Ereignisfrei nach drei Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,30 [0,23; 0,40]	0,06 [0,02; 0,16]		
Ereignisfrei nach vier Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,26 [0,19; 0,36]	0,06 [0,02; 0,16]		
Ereignisfrei nach fünf Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,26 [0,19; 0,36]	0,06 [0,02; 0,16]		

a: Ausbleiben einer CR nach dem ersten oder zweiten Zyklus.

b: Adjustiert nach einem Bonferroni-basierten (Gatekeeping)-Verfahren für multiple Vergleiche.

c: Wald-Test. Das Signifikanzniveau betrug bei den jüngeren Patienten 0,025 und bei den über 60-Jährigen 0,04999998.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

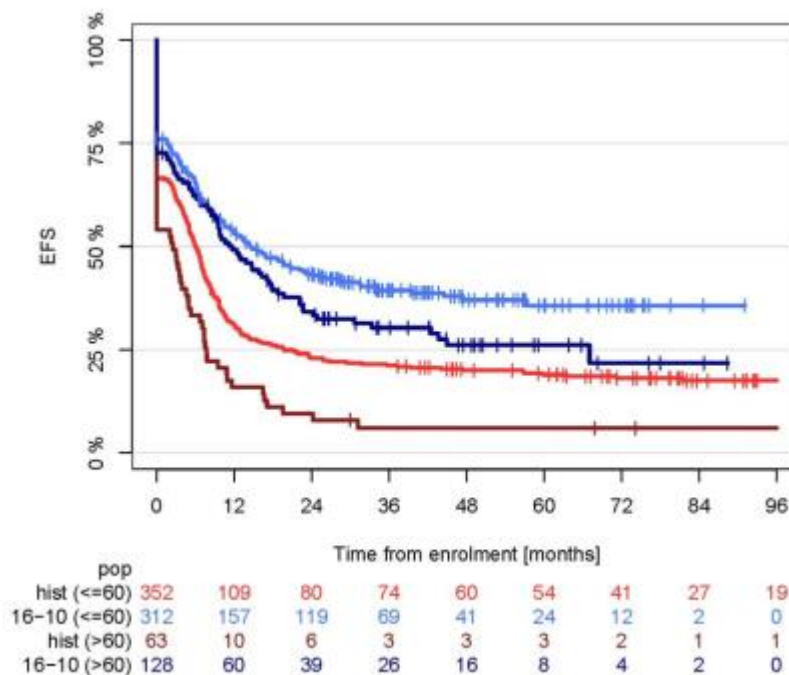


Abbildung 75: KM-Kurve für Endpunkt EFS aus weiteren Untersuchungen (FAS) – AMLSG 16-10-Studienpopulation vs. Historische Kohorte (FAS)

Das mediane EFS betrug bei der Subgruppe der 18-60-Jährigen bzw. über 60-Jährigen der Studie AMLSG 16-10 14,46 bzw. 11,7 Monate und bei der historischen Kontrolle 6,03 bzw. 2,53 Monate. Nach fünf Jahren waren 36% bzw. 26% der jüngeren bzw. älteren Patienten der

Midostaurin-Gruppe (Studie **AMLSG 16-10**) ohne Ereignis, bei den Patienten der historischen Kontrollgruppe waren es 19% bzw. 6%. Bereits nach einem Jahr waren nur 16% der über 60-Jährigen der Kontrollgruppe ohne Ereignis, während rund die Hälfte der älteren Teilnehmer der Midostaurin-Gruppe (Studie **AMLSG 16-10**) innerhalb eines Jahres kein Ereignis entwickelt hatte. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Midostaurin (Studie **AMLSG 16-10**) bei den 18-60-Jährigen signifikant um 41% gegenüber der historischen Kontrolle reduziert. Bei den älteren Patienten war die Risikoreduktion durch Midostaurin noch deutlicher und betrug 58% gegenüber der alleinigen Chemotherapie (historische Kontrolle).

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).

RATIFY-Studie: siehe Abschnitt 4.3.1.4

AMLSG-Studie 16-10:

- Interims-Studienbericht vom 30. April 2016 [109]
- Studienbericht vom 22. März 2021 [52]
- Publikation von Schlenk et al., 2019 [107]
- Publikation von Döhner et al., 2022 [36]
- Registereintrag ClinicalTrials.gov 2020 [106]

Historischer Vergleich in der AMLSG-Studie 16-10:

- AMLHD93 (Schlenk et al. 2003) [111]
- AMLHD98A (Schlenk et al. 2010) [112]
- HD98B (Schlenk et al. 2009) [113]
- AMLSG 06-04 (Tassara et al. 2014) [114]
- AMLSG 07-04 (Schlenk et al. 2016) [115]

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.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin wird auf Grundlage der randomisierten Studie **RATIFY** festgestellt. Vor dem Hintergrund, dass die Studie **AMLSG 16-10** erstmals die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Midostaurin speziell auch bei älteren Patienten untersucht hat, werden die Ergebnisse der Studie ergänzend dargestellt und ausschließlich zur Unterstützung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie **RATIFY** auf ältere Patienten herangezogen.

Die bewertungsrelevante Studie **RATIFY** ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie. Somit entspricht die Studie **RATIFY** der Evidenzstufe 1b gemäß VerFO des G-BA [12]. Die Studie entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.

In der Gesamtsicht kann vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei FLT3-mutierter AML und der Wertigkeit der 10-Jahresdaten von einer Umsetzung der zVT in der Studie **RATIFY** ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.2 und Abschnitt 4.3.1.2.1.3) Die 10-Jahresdaten erlauben eine Bewertung und Bestätigung des kurativen Effekts von Midostaurin (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

Alle vorliegend betrachteten Endpunkte wurden in der Studie **RATIFY** adäquat operationalisiert, sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). In die Auswertung der Endpunkte *DFS* und *Remissionsdauer* wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine CR innerhalb von 60 Tagen erreicht hatten. Die Randomisierung ist in dieser Auswertung daher nicht aufrechterhalten. Das Ausmaß der daraus potenziell resultierenden Verzerrung kann jedoch als gering eingestuft werden, da bei Vergleich der Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn kein Unterschied festzustellen ist zwischen Patienten, welche im Studienverlauf eine CR innerhalb von 60 Tagen erreicht haben und allen Studienpatienten, inklusive solchen mit einem Therapieversagen (siehe Anhang 4-G.3). Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene (Wirksamkeit/Verträglichkeit) ist für die Studie **RATIFY** als niedrig einzustufen (siehe Anhang 4-F). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Ergebnisse (siehe Anhang 4-G.4).

Für die **RATIFY**-Studie wurden Subgruppenanalysen für alle relevanten Endpunkte durchgeführt. Für keines der untersuchten Merkmale zeigte sich ein eindeutiges Muster über eine relevante Anzahl von Endpunkten hinweg. Somit lässt sich kein fazitrelevanter Rückschluss auf eine potenzielle systematische Effektmodifikation ziehen. Die beobachteten Interaktionen bleiben daher bei der Bewertung des Zusatznutzens unberücksichtigt; die

Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Gesamtpopulation der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der Gesamtschau ergaben sich in der Studie **RATIFY** homogene und konsistente Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.8.3).

Die Studie **RATIFY** wurde ausschließlich in OECD-Ländern durchgeführt und die Studienpopulation bestand zu über 40% aus in Deutschland rekrutierten Patienten. Somit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Der G-BA hat die Übertragbarkeit der Ergebnisse der **RATIFY**-Studie auf den deutschen Versorgungskontext im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach Markteinführung insgesamt bestätigt [18]. Patienten im Alter von 60 Jahren und älter waren aus der **RATIFY**-Studie aufgrund der zu jener Zeit noch restriktiveren Altersbeschränkungen ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6). Die im Jahr 2018 aktualisierten Empfehlungen sehen keine strikte obere Altersgrenze mehr vor und empfehlen für alle Patienten geschlechts- und altersunabhängig Midostaurin [6, 83]. Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung hat der G-BA mit Beschluss zum 5. April 2018 einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Erwachsenen ohne Altersbeschränkung festgestellt [4]. Die inzwischen vorliegenden Ergebnisse der ergänzend dargestellten **AMLSG 16-10**-Studie zeigen, dass Midostaurin + Standardchemotherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie auch bei über 60-Jährigen bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil das Gesamtüberleben signifikant verlängert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3). Die Ergebnisse der **RATIFY**-Studie sind demnach auch auf über 60-jährige FLT3-positive AML-Patienten in Deutschland übertragbar, bei denen eine Standardchemotherapie in Frage kommt. Patienten werden seit der Einführung von Midostaurin in der Versorgungsrealität alters- und geschlechtsunabhängig damit behandelt. Midostaurin ist der etablierte Therapiestandard (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6). Auch in der Fachinformation von Midostaurin wird nicht mehr nach dem Alter differenziert [96].

Insgesamt bietet die Studie **RATIFY** eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie **RATIFY** ist daher als hoch einzustufen.

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.

In der randomisierten, doppelblinden, multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studie **RATIFY** wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin vs. Vergleichstherapie untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter, FLT3-positiver AML, die für eine Standardchemotherapie geeignet waren.

Die Studie **RATIFY** entspricht der Evidenzstufe 1b gemäß Verfo des G-BA. Außerdem bietet die Studie **RATIFY** eine hohe qualitative Ergebnissicherheit bei validen und konsistenten Ergebnissen der betrachteten Endpunkte mit einer medianen Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts von bis zu 10 Jahren. Es kann von einer Umsetzung der zVT ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3) und die Ergebnisse der **RATIFY**-Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6). Die Studie **RATIFY** stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin dar.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie **RATIFY** ist von einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit auszugehen (siehe Anhang 4-F), sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie **RATIFY** und das Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin gegenüber Vergleichstherapie zusammengefasst. Die vorliegenden 10-Jahres-Daten der Studie **RATIFY** erlauben eine Bewertung und Bestätigung des kurativen Effekts von Midostaurin.

Tabelle 4-99: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der Studie **RATIFY**

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Endpunkt Mortalität		
OS ohne Zensierung nach SZT	HR 0,820 [0,673; 0,999]; 0,0489	Zusatznutzen: Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Endpunkt Morbidität		
EFS ohne Zensierung nach SZT	HR 0,793 [0,671; 0,938]; 0,0065	Zusatznutzen: Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
DFS ohne Zensierung nach SZT	HR 0,739 [0,572; 0,954]; 0,0196	Zusatznutzen: Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
CR	RR 1,10 [0,97; 1,25]; 0,147	Zusatznutzen: Nicht belegt
Remissionsdauer	HR 0,736 [0,555; 0,976]; 0,0324	Zusatznutzen: Ausmaß: Erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Häufigkeit von SZT	RR 0,96 [0,92; 1,01]; 0,857	Zusatznutzen: Nicht belegt
UE^a		
Gesamtraten		
UE jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika)	HR 1,39 [1,01; 1,91]; 0,125	- ^b
UE jeglichen Schweregrads (Nordamerika)	HR 0,82 [0,58; 1,16]; 0,232	- ^b

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

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle Studienzentren)	HR 1,06 [0,85; 1,31]; 0,851	Zusatznutzen: Nicht belegt
SUE (alle außer Nordamerika)	HR 0,91 [0,70; 1,120]; 0,506	Zusatznutzen: Nicht belegt
SUE (Nordamerika)	HR 1,14 [0,80; 1,63]; 0,455	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE (alle außer Nordamerika)	HR 1,42 [0,71; 2,83]; 0,324	Zusatznutzen: Nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE (Nordamerika)	HR 1,22 [0,46; 3,21]; 0,694	Zusatznutzen: Nicht belegt
AESI^c		
Gastrointestinale Toxizität		
UE jeglichen Schweregrads (alle Studienzentren)	HR 1,15 [0,97; 1,38]; 0,024	Größerer Schaden
Hauttoxizität		
CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren)	HR 1,67 [1,10; 2,52]; 0,015	Größerer Schaden
UE nach SOC und PT^c		
Jegliches UE nach SOC/PT		
PT Übelkeit (alle außer Nordamerika)	HR 1,36 [1,09; 1,70]; 0,002	Größerer Schaden
PT Stomatitis (alle außer Nordamerika)	HR 1,59 [1,01; 2,49]; 0,041	Größerer Schaden
PT Hyperhidrose (alle außer Nordamerika)	HR 1,91 [1,06; 3,43]; 0,027	Größerer Schaden
PT Depression (alle außer Nordamerika)	HR 0,44 [0,21; 0,92]; 0,025	Zusatznutzen: Ausmaß: Gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Neutropene Sepsis (Nordamerika)	HR 9,87 [1,26; 77,11]; 0,007	Größerer Schaden
PT Appetit vermindert (Nordamerika)	HR 0,34 [0,16; 0,73]; 0,004	Zusatznutzen: Ausmaß: beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt RCT	Midostaurin vs. Vergleichstherapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (alle Studienzentren)	HR 1,79 [1,16; 2,76]; 0,009	Größerer Schaden
PT Exfoliative Dermatitis (alle Studienzentren)	HR 2,00 [1,21; 3,30]; 0,006	Größerer Schaden
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (alle Studienzentren)	HR 0,51 [0,28; 0,94]; 0,027	Zusatznutzen: Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Strahlenmukositis (alle Studienzentren)	HR 0,49 [0,25; 0,99]; 0,041	Zusatznutzen: Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Hämoglobin erniedrigt (alle Studienzentren)	HR 1,29 [1,08; 1,53]; 0,002	Größerer Schaden
PT Übelkeit (alle Studienzentren)	HR 0,57 [0,32; 0,99]; 0,041	Zusatznutzen: Ausmaß: gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
PT Neutropene Sepsis (alle Studienzentren)	HR 11,06 [1,44; 85,06]; 0,004	Größerer Schaden
SUE nach SOC/PT		
PT Neutropene Sepsis (Nordamerika)	HR n. b. [n. b.; n. b.]; 0,009	Größerer Schaden
<p>a: In Nordamerika wurden UE unabhängig vom CTCAE-Schweregrad bei 13 vordefinierten UE erfasst. Alle anderen UE wurden bei CTCAE Grad ≥ 3 dokumentiert. In Zentren außerhalb Nordamerikas wurden alle UE stets unabhängig vom CTCAE-Schweregrad dokumentiert.</p> <p>b: Nur ergänzende Darstellung, da gemäß Sprechpraxis des G-BA in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sein können.</p> <p>c: Darstellung beschränkt auf Ergebnisse mit statistisch signifikantem Unterschied.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben ohne Zensurierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,820 [0,673; 0,999]; p-Wert: 0,0489). Die mediane Überlebenszeit [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 67,71 Monaten [31,54; 109,7] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 25,59

Monaten [18,63; 42,87]. Die 10-Jahres-Überlebensrate [95%-KI] liegt im Midostaurin-Arm bei 44% [38%; 49%] und im Vergleichsarm bei 39% [33%; 44%].

Zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 ist der G-BA in Anbetracht des 5-Jahres-Zeitraums noch von einem potentiell kurativen Behandlungseffekt ausgegangen [23]. Die vorliegenden 10-Jahresdaten der **RATIFY**-Studie belegen nun den kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt gemäß AM-NutzenV vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung [19]. Insgesamt ergibt sich vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts und der erheblich verlängerten Überlebenszeit von Midostaurin für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Für den Endpunkt *EFS ohne Zensierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,793 [0,671; 0,938]; p-Wert: 0,0065). Das mediane EFS [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 8,25 Monaten [5,45; 11,07] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,99 Monaten [1,91; 5,91]. Nach 10 Jahren sind 23% [95%-KI: 19%; 28%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe ohne Ereignis, im Vergleichsarm liegt der Anteil bei 17% [95%-KI: 13%; 22%].

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt *EFS* vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts von Midostaurin ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie.

Krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt *DFS ohne Zensierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,739 [0,572; 0,954]; p-Wert:0,0196). Das mediane DFS [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 26,74 Monaten [19,78; 92,81] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 15,51 Monaten [11,33; 23,46]. Nach 10 Jahren sind 39% [95%-KI: 32%; 46%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe, die innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn eine CR erreicht hatten, am Leben und ohne Rezidiv und im Vergleichsarm liegt der Anteil bei 33% [95%-KI: 25%; 40%].

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt *DFS* vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts von Midostaurin ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie.

Komplettremission

Für den Endpunkt *CR* zeigt sich ein numerischer Vorteil von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (RR [95%-KI]: 1,10 [0,97; 1,25]; p-Wert: 0,147).

Ein Zusatznutzen bezogen auf den Endpunkt *CR* ist nicht nachgewiesen.

Remissionsdauer

Für den Endpunkt *Remissionsdauer ohne Zensierung nach SZT* zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,736 [0,555; 0,976]; p-Wert: 0,0324). Das mediane *RFS* [95%-KI] ist unter Midostaurin mit 95,15 Monaten [22,41; n. b.] deutlich länger als im Vergleichsarm mit 22,18 Monaten [14,13; 115,6]. Nach 10 Jahren sind 50% [95%-KI: 42%; 57%] der Patienten der Midostaurin-Gruppe in Remission und nicht an der AML verstorben gegenüber 41% [95%-KI: 33%; 49%] der Patienten der Vergleichsgruppe.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt *Remissionsdauer* vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts von Midostaurin ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie.

Stammzelltransplantationen

Der Anteil der Patienten, die eine SZT erhalten hatten, unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,97; 1,24]; p-Wert: 0,145). Die Transplantationsrate beträgt 60,8% im Midostaurin-Arm und 55,5% im Vergleichsarm. Die Zeit bis zur SZT ist in den Behandlungsgruppen weitestgehend ähnlich.

Ein Zusatznutzen bezogen auf den Endpunkt *SZT* ist nicht nachgewiesen.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten

Für keine der bewertungsrelevanten Gesamtraten UE (Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE, Therapieabbruch wegen UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Midostaurin und der Vergleichstherapie. Dies gilt gleichermaßen für die Subpopulationen Nordamerika sowie Zentren außerhalb Nordamerikas, die bedingt durch die unterschiedliche Erfassung der UE getrennt ausgewertet wurden.

AESI

Es zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich folgender AESI (HR [95%-KI]; p-Wert):

- Gastrointestinale Toxizität jeglichen Schweregrads: 1,15 [0,97; 1,38]; 0,024

- Gastrointestinale Toxizität von CTCAE-Grad 1-2: 1,21 [1,01; 1,44]; 0,009
- Hauttoxizität von CTCAE-Grad ≥ 3 : 1,67 [1,10; 2,52]; 0,015

UE nach SOC und PT

Hinsichtlich der ausgewerteten UE nach SOC/PT zeigen sich im Wesentlichen konsistente Ergebnisse zu den a priori definierten AESI. Es zeigen sich statistisch signifikante Nachteile von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich folgender UE nach SOC/PT (HR [95%-KI]; p-Wert):

- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle Studienzentren): 1,79 [1,16; 2,76]; 0,009
- PT Übelkeit jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika): 1,36 [1,09; 1,70]; 0,002
- PT Stomatitis jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika): 1,59 [1,01; 2,49]; 0,041
- PT Hyperrhidrose jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika): 1,91 [1,06; 3,43]; 0,027
- PT Exfoliative Dermatitis (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle Studienzentren): 2,00 [1,21; 3,30]; 0,006
- PT Neutropene Sepsis jeglichen Schweregrads (Nordamerika): 9,87 [1,26; 77,11]; 0,007
- PT Neutropene Sepsis von CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren): 11,06 [1,44; 85,06]; 0,004
- PT Hämoglobin erniedrigt von CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren): 1,29 [1,08; 1,53]; 0,002
- PT Neutropene Sepsis SUE (Nordamerika): n. b. [n. b.; n. b.]; 0,009

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich folgender UE nach SOC/PT (HR [95%-KI]; p-Wert):

- SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle Studienzentren): 0,51 [0,28; 0,94]; 0,027
- PT Strahlenmukositis von CTCAE-Grad ≥ 3 (alle Studienzentren): 0,49 [0,25; 0,99]; 0,041
- PT Übelkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle Zentren): 0,57 [0,32; 0,99]; 0,041
- PT Depressionen jeglichen Schweregrads (alle außer Nordamerika): 0,44 [0,21; 0,92]; 0,025
- PT Appetit vermindert jeglichen Schweregrads (Nordamerika): 0,34 [0,16; 0,73]; 0,004

Im Folgenden werden die statistisch signifikanten Ergebnisse nach SOC/PT, insbesondere hinsichtlich schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE, und AESI zusammengefasst und abgewogen.

Gastrointestinale Toxizität

In der Gesamtschau steht den Ergebnissen zuungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich gastrointestinaler UE jeglichen Schweregrads und nicht-schwerer UE ein Vorteil bei schwerer Übelkeit von CTCAE-Grad ≥ 3 gegenüber. Gastrointestinale UE sind lange bekannt, unter einer intensiven Chemotherapie mit oder ohne Midostaurin zu erwarten und im klinischen Alltag in aller Regel gut handhabbar. Trotz der erreichten Fortschritte hinsichtlich der Antiemese bleibt die Übelkeit für die Patienten belastend und somit ist der Vorteil im PT schwere Übelkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) patientenrelevant.

Hauttoxizität

In der Gesamtschau zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich Hauttoxizität. Die Unterschiede sind maßgeblich durch die Ereignisse des PT Exfoliative Dermatitis getrieben. Exfoliative Dermatitis ist eine bekannte Nebenwirkung von Midostaurin und ist dementsprechend auch in der Fachinformation als sehr häufige Nebenwirkung von Midostaurin angegeben [96]. Sie gilt als durch therapeutische Maßnahmen kontrollierbar. Das UE Exfoliative Dermatitis ist somit im Versorgungsalltag erwartbar, bekannt und handhabbar. Zudem handelt es sich um ein vorübergehendes UE, das sich in der Regel vollständig oder auf einen milden Schweregrad (CTCAE-Grad < 3) zurückbildet und während der Erhaltungstherapie praktisch nicht mehr auftritt.

Hämoglobinwert erniedrigt

In der Gesamtschau zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich erniedrigtem Hämoglobinwert. Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bezogen auf den Hämoglobinwert traten nahezu ausschließlich während der Phasen der intensiven Chemotherapie auf. Erniedrigte Hämoglobinwerte sind eine erwartbare und lange bekannte Nebenwirkung der intendierten Myelosuppression durch eine intensive Chemotherapie oder Kombinationen und sind dementsprechend in der Fachinformation von Midostaurin [96] als sehr häufige Nebenwirkung angegeben. Die Patienten werden während der Chemotherapie allein oder in Kombination stationär behandelt oder engmaschig überwacht, je nach Bedarf werden Transfusionen verabreicht oder die Therapien werden vorübergehend ausgesetzt, bis sich die Blutwerte wieder stabilisiert haben. Somit handelt es sich bei dem betrachteten Ereignis um ein für die AML typisches Symptom (Verschlechterung der Blutwerte) und gleichzeitig um eine im Versorgungsalltag bekannte, erwartbare und in der Regel gut handhabbare Nebenwirkung von zytotoxischen Chemotherapien und Kombinationen.

Neutropene Sepsis

In der Gesamtschau zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie hinsichtlich der neutropenen Sepsis. Bei der neutropenen Sepsis handelt es sich zwar um ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis, diese war aber bei allen bis auf einen Teilnehmer der **RATIFY**-Studie handhabbar und vollständig reversibel. Die Risiken, die mit einer Neutropenie-induzierenden Chemotherapie oder Kombination einhergehen können, sind in Fachkreisen hinlänglich bekannt und entsprechende Warnhinweise sind auch der Fachinformation von Midostaurin zu entnehmen [96]. Dementsprechend werden neutropene Patienten, insbesondere bei Auftreten von Fieber, engmaschig überwacht und notwendige Maßnahmen unmittelbar eingeleitet, um schwere Verläufe wie die neutropene Sepsis zu verhindern. Diese Risiken sind im Versorgungsalltag somit gut bekannt, erwartbar und in der Regel handhabbar.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

In der Gesamtschau zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie bezüglich der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, was maßgeblich durch die Ereignisse des PT schwere Strahlenmukositis getrieben wurde.

In der Gesamtschau sind alle UE, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Midostaurin zeigt, als bekannte, zumeist häufig bis sehr häufig auftretende Nebenwirkungen in der Fachinformation von Midostaurin angegeben [96]. UE, die den Gastrointestinaltrakt, die Haut und das blutbildende System betreffen, sind lange bekannte und in der Regel gut kontrollierbare Nebenwirkungen einer intensiven Chemotherapie, die auch ohne Zugabe von Midostaurin bei einem Großteil der Patienten auftreten.

Darüber hinaus zeigt sich ein patientenrelevanter Vorteil im PT schwere Übelkeit (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (CTCAE-Grad ≥ 3), der maßgeblich durch den PT schwere Strahlenmukositis (CTCAE-Grad ≥ 3) getrieben wird. Bei Abwägung der Ergebnisse zuungunsten und zugunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Midostaurin.

Ein Zusatznutzen bezogen auf den Endpunkt *UE* ist nicht nachgewiesen.

Fazit

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen. Es handelt sich bei der AML um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der

randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie **RATIFY** hat sich die Therapiesituation von Patienten mit FLT3-mutierter AML dramatisch verbessert [3].

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2018 hat der G-BA auf Basis der Studie **RATIFY** einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt [4]. Aufgrund der Behandlungsmöglichkeit mit Midostaurin wird das Risiko von Patienten mit einer FLT3-Mutation nicht mehr als hoch, sondern nur noch als intermediär eingeschätzt [5]. Die Therapie besteht dabei seit der Markteinführung von Midostaurin und der Aufnahme von Midostaurin in die maßgeblichen Leitlinien aus einer therapeutischen Gesamtstrategie aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltung, wie sie in der **RATIFY**-Studie definiert wurde. Midostaurin hat sich im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und wird von nationalen sowie internationalen Leitlinien geschlechts- und altersunabhängig bei allen Patienten mit einer FLT3-Mutation und einer Eignung für eine intensive Chemotherapie empfohlen [5–7]. Der G-BA schätzt Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin in der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie als Monotherapie in der Erhaltungstherapie basierend auf der vorliegenden Evidenz als relevante Behandlungsoption ein [1]. In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute nicht mehr möglich, für Midostaurin neue direkt vergleichende Evidenz gegenüber der definierten Vergleichstherapie zu generieren, die durch die Verfügbarkeit von Midostaurin bereits seit mehr als 5 Jahren in der Erstlinientherapie von Patienten mit FLT3-mutierter AML so nicht mehr empfohlen und angewendet wird. Sonstige alternative zugelassene Arzneimittel für die Induktions- und Konsolidierungstherapie fehlen. Dementsprechend wäre die Durchführung einer weiteren kontrollierten Studie nicht genehmigungsfähig und ist in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht zu rekrutieren.

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der FLT3-mutierten AML als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen und daher ist aus Sicht von Novartis die Fragestellung individuell und anhand der bestverfügbaren Evidenz zu bewerten. Die bestverfügbare Evidenz stellt die von Novartis bereitgestellte und im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante RCT mit patientenrelevanten Endpunkten identifizierte Zulassungsstudie **RATIFY** dar.

Bei der Bewertung der klinischen Relevanz des festgestellten Unterschieds zugunsten von Midostaurin gegenüber der Vergleichstherapie ist zu berücksichtigen, dass es sich in Anbetracht des vorliegenden 10-Jahres-Zeitraums um einen kurativen Behandlungseffekt handelt. Durch Midostaurin wird eine langfristige Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt. Vor diesem Hintergrund hat der G-BA bei der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach Markteinführung auf Basis des seinerzeit vorliegenden 5-Jahres-Zeitraums bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen von Midostaurin festgestellt [23]. Midostaurin hat sich erst durch die Ergebnisse der **RATIFY**-Studie als kurative Therapie und Standardtherapie bei FLT3-mutierter AML in Deutschland etabliert (DGHO-Leitlinie veröffentlicht im April 2018) [83]. Demnach musste zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 noch von einem potenziell kurativen Behandlungseffekt ausgegangen werden. Nach Vorliegen der 10-Jahres-Daten der **RATIFY**-Studie kann inzwischen von einem

nachgewiesenen, kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin ausgegangen werden. Midostaurin war nicht nur die erste, sondern ist nach wie vor seit mittlerweile fünf Jahren aus Sicht führender Experten die einzige zielgerichtete, kurative Therapie für Patienten mit FLT3-positiver AML [6]. Neben einer SZT nach einer CR ist Midostaurin die einzige Behandlungsoption bei FLT3-positiver AML, für die ein längeres Überleben auf Basis von Langzeitdaten nachgewiesen wurde [6, 83]. Der kurative Behandlungseffekt von Midostaurin zeigt sich endpunktübergreifend bei mehreren patientenrelevanten Endpunkten zur Wirksamkeit, sodass von einem robusten Effekt auszugehen ist (siehe Tabelle 4-99). Die Ergebnisse der **RATIFY**-Studie waren ein Durchbruch in der Therapie der AML, sodass das Risiko von Patienten mit FLT3-positiver AML von international führenden Experten auf Basis dieser Studienergebnisse nicht mehr als hoch, sondern nur noch als intermediär eingeschätzt wird [5].

Aufgrund des besonderen Stellenwerts der Endpunkte *EFS* und *DFS* wird auf deren Patientenrelevanz an dieser Stelle gesondert eingegangen. Der Endpunkt *EFS* erfasst die Wirksamkeit einer Therapie sowohl auf der Ebene des Ausbleibens einer CR (Therapieversagen) als auch des Rezidivs [23]. In der vorliegend betrachteten kurativen Therapiesituation kommt den Endpunkten *EFS* und *DFS* ein besonderer Stellenwert zu, da das Nichterreichen einer CR und Auftreten eines Rezidivs bedeuten, dass der Versuch einer Heilung gescheitert ist. Somit bedeutet ein Rezidiv für die Patienten einen schweren Einschnitt: Bestand vorher eine realistische Hoffnung auf Heilung und damit auf ein längerfristiges Überleben mit guter Lebensqualität, muss nach der Diagnose des ersten Rezidivs von einem deterministischen Verlauf ausgegangen werden. Nach Auftreten eines Rezidivs ist die Aussicht auf eine zweite Remission deutlich geringer [28] und es bleibt als einzige kurativ intendierte Therapieoption eine allogene SZT. Für Patienten, die nicht transplantierbar sind, bedeutet das Wiederauftreten der Erkrankung in den allermeisten Fällen, dass der Versuch einer Heilung endgültig gescheitert ist und sie in eine palliative Therapiesituation übergehen müssen [6]. Demgegenüber gelten Patienten mit einer zuvor unbehandelten AML, die fünf Jahre nach Beendigung der Behandlung kein Rezidiv aufweisen, als geheilt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2). In Anbetracht der gegenständlich betrachteten 10-Jahres-Daten handelt es sich um einen kurativen Behandlungseffekt von Midostaurin. Das Wiederauftreten der Erkrankung bedeutet für die Patienten, dass ihre Aussicht auf eine Heilung deutlich niedriger ist oder für nicht transplantierbare Patienten, dass sie keine Aussicht mehr auf eine Heilung haben. Die Endpunkte *EFS* und *DFS* sind somit von außerordentlicher Patientenrelevanz. Der G-BA hat den besonderen Stellenwert eines Rezidivs im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 bestätigt [18].

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Midostaurin bei neu diagnostizierten AML-Patienten mit FLT3-Mutation (geeignet für eine Standardchemotherapie) sind folgende Ergebnisse maßgeblich (siehe Tabelle 4-99):

- Mortalität:
Gesamtüberleben: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Midostaurin

- Morbidität:
 - *Ereignisfreies Überleben:*
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Midostaurin
 - *Krankheitsfreies Überleben:*
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Midostaurin
 - *Remissionsdauer:*
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Midostaurin

Für Midostaurin ergibt sich somit in den Kategorien Mortalität und Morbidität laut AM-NutzenV ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich.

In der Gesamtsicht kann vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei FLT3-mutierter AML und der Wertigkeit der 10-Jahresdaten von einer Umsetzung der zVT in der Studie **RATIFY** ausgegangen werden. Die 10-Jahresdaten erlauben eine Bewertung des kurativen Therapieansatzes (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

Aufgrund der hohen Aussagekraft der Studie **RATIFY** ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt mit einem „Hinweis“ zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4.2). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.6).

In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei FLT3-mutierter AML, der Wertigkeit der 10-Jahresdaten und im Einklang mit der AM-Nutzen-V wird durch Midostaurin eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht [19]. Es ergibt sich somit vor dem Hintergrund des belegten kurativen Behandlungseffekts von Midostaurin ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.

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 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen und für eine Standard-Chemotherapie geeignet sind	erheblich
Alle Abkürzungen sind 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.

Aufgrund der zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der **RATIFY**-Studie gültigen Leitlinienempfehlungen und therapeutischen Standards, die eine intensive Chemotherapie bei älteren AML-Patienten nicht vorsahen [62], konnten ältere Patienten (≥ 60 Jahre) an der **RATIFY**-Studie nicht teilnehmen. Die Studie **AMLSG 16-10** wurde bereits in der letzten Anhörung im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 angesprochen und liefert Erkenntnisse aus dem deutschen Versorgungskontext [26]. Die Studie **AMLSG 16-10** wurde ergänzend dargestellt und ausschließlich zur Unterstützung der

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie **RATIFY** auf ältere Patienten herangezogen. Nach Vorliegen der Studienergebnisse bei einem ausreichend großen Patientenkollektiv aus älteren Patienten, die mit den Ergebnissen der **RATIFY**-Studie der Evidenzstufe 1b in Einklang stehen, wäre die Forderung einer zusätzlichen randomisierten Studie bei älteren Patienten unangemessen. Eine solche Forderung wurde auch im Rahmen der Zulassung von Midostaurin seitens der EMA nicht gestellt. Nachdem in den AML-Leitlinien und der Fachinformation von Midostaurin nicht mehr nach dem Alter differenziert wird [6, 96], besteht kein Bedarf an weiteren klinischen Studien mit Midostaurin bei älteren Patienten. Zudem wäre eine solche Studie mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zu rekrutieren und nicht vertretbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

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 2005²¹, Molenberghs 2010²²). 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 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²⁴) 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

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.

Alle berichteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-267 / 2022-B-268 (21. Dezember 2022); 2023.
2. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4642–9. doi: 10.1200/JCO.2003.04.036.
3. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
 4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (akute myeloische Leukämie) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3277/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_BAnz.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
 5. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140(12):1345–77. doi: 10.1182/blood.2022016867.
 6. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML); 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 29.09.2023.
 7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukemia. Version 4.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf, aufgerufen am 01.10.2023.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung von Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimittel nach § 35a Absatz 1 Satz 13 SGB V „Orphan Drugs über 30 Millionen Euro“ vom 2. Februar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5867/2023-02-02_AM-RL-XII_Aussetzung-Orphan-Drug-Ueberschreitung_BAnz.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
 9. European Commission. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Rydapt - Midostaurin", an orphan medicinal product for human use; 2017.
 10. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 18.9.2017 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Rydapt - Midostaurin", an orphan medicinal product for human use; 2017.
 11. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 30.5.2022 on the renewal of the marketing authorisation for the orphan medicinal product for human use "Rydapt - Midostaurin", granted by Decision C(2017)6429(final); 2022.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie; 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
14. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4):424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
15. Fey MF, Buske C, Esmo Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6):vi138-43. doi: 10.1093/annonc/mdt320.
16. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107(9):3481–5. doi: 10.1182/blood-2005-09-3724.
17. Schaich M, Ehninger G. Diagnostik und Therapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen. *Onkologe* 2006; 12(10):1003–11. doi: 10.1007/s00761-006-1091-x.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Midostaurin (Teil A); 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2154/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA-Teil-A_Midostaurin-D-319.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
19. Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist; 2010. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, aufgerufen am 10.10.2023.
20. Kayastha N, Wolf SP, Locke SC, Samsa GP, El-Jawahri A, LeBlanc TW. The impact of remission status on patients' experiences with acute myeloid leukemia (AML): an exploratory analysis of longitudinal patient-reported outcomes data. *Support Care Cancer* 2018; 26(5):1437–45. doi: 10.1007/s00520-017-3973-4.
21. Kell J. Considerations and challenges for patients with refractory and relapsed acute myeloid leukaemia. *Leuk Res* 2016; 47:149–60. doi: 10.1016/j.leukres.2016.05.025.

22. Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang HL, Devine SM, Lima M de et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(3):454–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.11.007.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (akute myeloische Leukämie) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4916/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_TrG.pdf, aufgerufen am 05.10.2023.
24. Yin J, Uy GL, Laplant B, Storrack E, Marcucci G, Fernandez HF et al. Event-Free Survival As a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials (Alliance A151614). *Blood* 2018; 132(Suppl 1):1386. doi: 10.1182/blood-2018-99-113902.
25. DiNardo CD, Pollyea DA. Beyond Survival: The US Food and Drug Administration Confirms Surrogate End Points for Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Treated With Intensive Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2022; 40(8):811–3. doi: 10.1200/JCO.21.02762.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Midostaurin; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-320/2018_02_19_Wortprotokoll_Midostaurin_D-319.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) vom 20. Dezember 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
28. Röllig C. Akute myeloische Leukämie: Therapie im Wandel. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2020. doi: 10.3238/PersOnko.2020.11.20.01.
29. Bose P, Vachhani P, Cortes JE. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18(3):17. doi: 10.1007/s11864-017-0456-2.
30. Loke J, Buka R, Craddock C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front Immunol* 2021; 12:659595. doi: 10.3389/fimmu.2021.659595.
31. Döhner K, Paschka P, Döhner H. Akute myeloische Leukämie. *Internist (Berl)* 2015; 56(4):354–63. doi: 10.1007/s00108-014-3596-5.

32. Brandts C, Kim A, Serve H, Kompetenznetz Leukämien. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen: Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige; 2017. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e53457/e55049/e55090/2017-04-AML.pdf>, aufgerufen am 10.10.2023.
33. Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S et al. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv* 2020; 4(24):6283–90. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003418.
34. Brunet S, Martino R, Sierra J. Hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia with internal tandem duplication of FLT3 gene (FLT3/ITD). *Curr Opin Oncol* 2013; 25(2):195–204. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835ec91f.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung) vom 22. März 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5645/2019-03-22_AM-RL-XII_Daunorubicin-Cytarabin_D-382_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
36. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Wulf G, Salih H et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Adv* 2022; 6(18):5345–55. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007223.
37. Ho AD, Schetelig J, Bochtler T, Schaich M, Schäfer-Eckart K, Hänel M et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Improves Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia Characterized by a High Allelic Ratio of Mutant FLT3-ITD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(3):462–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.023.
38. Kompetenznetz Leukämien. Akute myeloische Leukämie (AML); 2023. Verfügbar unter: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e60/e13935/e8897/index_ger.html, aufgerufen am 10.10.2023.
39. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group. EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Version 3.0; 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>, aufgerufen am 01.09.2023.
40. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach §

- 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Decitabin, Datum der Veröffentlichung: 1. Februar 2013; 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-163/Decitabin_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Decitabin vom 2. Mai 2013; 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
43. Salas M, Henderson M, Wientzek-Fleischmann A, Islam Z, Tu N, Bilitou A et al. Validated Instruments of Quality of Life (QOL) in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Other Cancers. *Front Pharmacol* 2020; 11:1109. doi: 10.3389/fphar.2020.01109.
44. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):139–44. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6794/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab; Neubewertung nach Fristablauf) vom 20. Dezember 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5504/2018-12-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-370_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
47. Zimmermann C, Yuen D, Mischitelle A, Minden MD, Brandwein JM, Schimmer A et al. Symptom burden and supportive care in patients with acute leukemia. *Leuk Res* 2013; 37(7):731–6. doi: 10.1016/j.leukres.2013.02.009.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Glasdegib, Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4011/2020-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Glasdegib_D-565.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie) vom 2. Dezember 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC)) vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
51. Novartis Pharma GmbH. CPKC412A2301 - A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML). Clinical Study Report; 5.7.2016.
52. Döhner H BA. AMLSG16-10/CPKC412ADE02T - Phase-II study evaluating midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy also after allogeneic blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia exhibiting a FLT3 internal tandem duplication. Clinical Study Report; 22.3.2021.
53. Döhner K, Thiede C, Jahn N, Panina E, Gambietz A, Larson RA et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2020; 135(5):371–80. doi: 10.1182/blood.2019002697.
54. Knight TE, Edwards H, Meshinchi S, Taub JW, Ge Y. "FLipping" the Story: FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia and the Evolving Role of FLT3 Inhibitors. *Cancers (Basel)* 2022; 14(14):3398. doi: 10.3390/cancers14143398.
55. Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; 99(12):4326–35. doi: 10.1182/blood.v99.12.4326.
56. Shimada A, Iijima-Yamashita Y, Tawa A, Tomizawa D, Yamada M, Norio S et al. Risk-stratified therapy for children with FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: results from the JPLSG AML-05 study. *Int J Hematol* 2018; 107(5):586–95. doi: 10.1007/s12185-017-2395-x.
57. Yi M, Li A, Zhou L, Chu Q, Song Y, Wu K. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1):72. doi: 10.1186/s13045-020-00908-z.

58. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015; 125(21):3246–52. doi: 10.1182/blood-2014-10-551507.
59. Oliveira LCO, Romano LGM, Prado-Junior BPA, Covas DT, Rego EM, Santis GC de. Outcome of acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis in Brazil. *Med Oncol* 2010; 27(4):1254–9. doi: 10.1007/s12032-009-9367-9.
60. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, Barbaric D, Barnett MJ, Bruyere H et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(7):1245–52. doi: 10.1080/10428190600572673.
61. European Medicines Agency. ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. March 1994. CPMP/ICH/379/95; 1994. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
62. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115(3):453–74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
63. Sechard R, Sinclair K, Grosch K, Ouatas T, Pathak D. Evaluation of drug-drug interactions between midostaurin and strong CYP3A4 inhibitors in patients with FLT-3-mutated acute myeloid leukemia (AML). *Cancer Chemother Pharmacol* 2022; 90(1):19–27. doi: 10.1007/s00280-022-04448-w.
64. Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia* 2021; 35(9):2539–51. doi: 10.1038/s41375-021-01179-4.
65. Voso MT, Larson RA, Jones D, Marcucci G, Prior T, Krauter J et al. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subanalysis from the RATIFY trial. *Blood Adv* 2020; 4(19):4945–54. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002904.
66. Clinicaltrials.gov. NCT00651261 - Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (Study Details); 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00651261>, aufgerufen am 10.10.2023.
67. Clinicaltrials.gov. NCT00651261 - Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (Study Results); 2021. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00651261?tab=results>, aufgerufen am 10.10.2023.
68. ICTRP WHO. NCT00651261 - Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia; 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00651261>, aufgerufen am 10.10.2023.

69. EU Clinical Trials. 2006-006852-37. A phase III randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients < 60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML); 2008. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006852-37/DE>, aufgerufen am 10.10.2023.
70. EU Clinical Trials. 2006-006852-37. A phase III randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients < 60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML) (Clinical Trial Results); 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006852-37/results>, aufgerufen am 10.10.2023.
71. Clinicaltrials.gov. A Study of Midostaurin Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Patients With FLT3-mutated AML; 2017. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280030>, aufgerufen am 10.10.2023.
72. ICTRP WHO. NCT03280030 - A Study of Midostaurin Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Patients With FLT3-mutated AML; 2017. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280030>, aufgerufen am 10.10.2023.
73. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Midostaurin (Rydapt®). Modul 4 A. Neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation. Stand: 06.10.2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2150/2017-10-06_Modul4A_Midostaurin.pdf, aufgerufen am 23.09.2023.
74. Novartis Pharma GmbH. A phase II, randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of twice daily oral midostaurin in combination with daunorubicin/cytarabine induction, high-dose cytarabine consolidation, and midostaurin single agent continuation therapy in newly diagnosed patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML): v1.0; 2021.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status) vom 6. Dezember 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5560/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Olaparib (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Zulassungserweiterung / Ablauf Befristung); 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2454/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib-D-360.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) vom 6. Januar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4933/2021-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin_D-704.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 8. Mai 2014; 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
80. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Behandlung der akuten myeloischen Leukämie; 2020. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/leukaemien/behandlung/akute-myeloische-leukaemie-aml.php>, aufgerufen am 10.10.2023.
81. Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD et al. Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020; 6(12):1890–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4600.
82. ONKO-Internetportal. Therapie akuter Leukämien; 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/leukaemie/therapie/therapie-akuter-leukaemien.html>, aufgerufen am 10.10.2023.
83. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Niederwieser D, Passweg J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML); 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/version-08102019T093842/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 23.09.2023.
84. Bullinger L. Konsolidierungstherapie bei AML, persönliche Mitteilung; 2.5.2023.
85. Döhner H, Wei AH, Roboz GJ, Montesinos P, Thol FR, Ravandi F et al. Prognostic impact of NPM1 and FLT3 mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacitidine. *Blood* 2022; 140(15):1674–85. doi: 10.1182/blood.2022016293.
86. Clinicaltrials.gov. Efficacy of Oral Azacitidine Plus Best Supportive Care as Maintenance Therapy in Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML) in Complete Remission

- (QUAZAR AML-001).; 2023. Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757535>, aufgerufen am 29.10.2023.
87. Roboz GJ, Montesinos P, Selleslag D, Wei A, Jang J-H, Falantes J et al. Design of the randomized, Phase III, QUAZAR AML Maintenance trial of CC-486 (oral azacitidine) maintenance therapy in acute myeloid leukemia. *Future Oncol* 2016; 12(3):293–302. doi: 10.2217/fon.15.326.
88. Roboz GJ, Ravandi F, Wei AH, Dombret H, Thol F, Voso MT et al. Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independently of measurable residual disease status. *Blood* 2022; 139(14):2145–55. doi: 10.1182/blood.2021013404.
89. Zentrales Knochenmarksspenderregister Deutschland (ZKRD). JAHRESBERICHT / ANNUAL REPORT 2012; 2012. Verfügbar unter: https://www.zkrd.de/wp-content/uploads/2020/10/Jahresbericht_2012.pdf, aufgerufen am 23.09.2023.
90. Zentrales Knochenmarksspenderregister Deutschland (ZKRD). JAHRESBERICHT 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.zkrd.de/wp-content/uploads/2022/07/2021_ZKRD_Jahresbericht_DE-final.pdf, aufgerufen am 23.09.2023.
91. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol* 2015; 94(7):1127–38. doi: 10.1007/s00277-015-2351-x.
92. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Rasche M, Neuhoff C von, Alpermann T et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer* 2016; 122(24):3821–30. doi: 10.1002/cncr.30220.
93. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Niederwieser D, Passweg J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML); 2017. Verfügbar unter: <https://redaktion.onkopedia.com/onkopedia/de/onkopedia/archive/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/version-15032017T094311/@@pdf-latest?filename=akute-myeloische-leukaemie-aml-stand-januar-2017.pdf>, aufgerufen am 04.10.2023.
94. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374(23):2209–21. doi: 10.1056/NEJMoa1516192.
95. European Medicines Agency. Assessment report Rydapt. International non-proprietary name: midostaurin. Procedure No. EMEA/H/C/004095/0000; 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
96. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juni 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>, aufgerufen am 20.08.2023.
97. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen: Langversion 1.0 – November 2016 AWMF-Registernummer: 032/054OL;

2016. Verfügbar unter:
https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/supportive-therapie/LL_Supportiv_Langversion_1.0.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
98. Shim TN, Berth-jones J. Erythroderma. Treatment of skin disease: Comprehensive therapeutic strategies. 2013:234–8.
99. Novartis Pharma GmbH. Amendment 1 to Study CPKC412A2301 - A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML); 8.12.2016.
100. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). YOUR GUIDE TO ANEMIA: PREVENT | TREAT | CONTROL; 2021. Verfügbar unter:
https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/publications/NHLBI_OSPEEC_YourGuidetoAnemia_Booklet_RELEASE_508.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
101. Hansen B-A, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020; 12(1):e2020009. doi: 10.4084/MJHID.2020.009.
102. Werner H, Buchheidt D, Christopeit M, Cornely OA, Einsele H, Karthaus M et al. Onkopedia Leitlinien - Fieber unbekannter Genese (FUO) bei neutropenischen Patienten; 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/fieber-unbekannter-genese-fuo-bei-neutropenischen-patienten/@@raw/pdf/20221130-234925.pdf?download=1&filename=fieber-unbekannter-genese-fuo-bei-neutropenischen-patienten.pdf>, aufgerufen am 10.10.2023.
103. Kochanek M, Schalk E, Bergwelt-Baildon M von, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M et al. Onkopedia Leitlinien - Sepsis bei neutropenischen Patienten; 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sepsis-bei-neutropenischen-patienten/@@raw/pdf/20221130-234925.pdf?download=1&filename=sepsis-bei-neutropenischen-patienten.pdf>, aufgerufen am 10.10.2023.
104. Novartis Pharma GmbH. Addendum 1 to Clinical Study Report CPKC412A2301 (Sensitivity analysis on the primary and key secondary endpoints by excluding the two patients who were enrolled in site CALGB #5018); 28.3.2017.
105. Novartis Pharma GmbH. CPKC412A2301. A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML): Abbreviated Clinical Study Report; Final report; 13.2.2023.
106. Clinicaltrials.gov. Protocol in Acute Myeloid Leukemia With FLT3-ITD: Phase-II Study Evaluating Midostaurin in Induction, Consolidation and Maintenance Therapy Also After Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Newly Diagnosed

Acute Myeloid Leukemia Exhibiting a FLT3 Internal Tandem Duplication.; 2020.
Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01477606>, aufgerufen am 10.10.2023.

107. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood* 2019; 133(8):840–51. doi: 10.1182/blood-2018-08-869453.
108. Arber DA, Brunning RD, Le Beau MM. Acute myeloid leukaemia and related precursor neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition. Lyon: IARC Press 2008;109-166.
109. Schlenk R. F., Nachbaur D. AMLSG16-10/CPKC412ADE02T - Phase-II study evaluating midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy also after allogeneic blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia exhibiting a FLT3 internal tandem duplication. Interim Clinical Study Report; 30.4.2016.
110. Tawfik B, Pardee TS, Isom S, Sliesoraitis S, Winter A, Lawrence J et al. Comorbidity, age, and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *J Geriatr Oncol* 2016; 7(1):24–31. doi: 10.1016/j.jgo.2015.10.182.
111. Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, Del Valle F, Weber C, Pralle H et al. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia* 2003; 17(8):1521–8. doi: 10.1038/sj.leu.2403009.
112. Schlenk RF, Döhner K, Mack S, Stoppel M, Király F, Götze K et al. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol* 2010; 28(30):4642–8. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6856.
113. Schlenk RF, Döhner K, Kneba M, Götze K, Hartmann F, Del Valle F et al. Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B. *Haematologica* 2009; 94(1):54–60. doi: 10.3324/haematol.13378.
114. Tassara M, Döhner K, Brossart P, Held G, Götze K, Horst H-A et al. Valproic acid in combination with all-trans retinoic acid and intensive therapy for acute myeloid leukemia in older patients. *Blood* 2014; 123(26):4027–36. doi: 10.1182/blood-2013-12-546283.
115. Schlenk RF, Lübbert M, Benner A, Lamparter A, Krauter J, Herr W et al. All-trans retinoic acid as adjunct to intensive treatment in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the randomized AMLSG 07-04 study. *Ann Hematol* 2016; 95(12):1931–42. doi: 10.1007/s00277-016-2810-z.

116. 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. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4):451–5.
117. Wu J, Xiong X. Survival trial design and monitoring using historical controls. *Pharm Stat* 2016; 15(5):405–11. doi: 10.1002/pst.1756.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.08.2023	
Zeitsegment	1946 to August 14, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [116]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Midostaurin* or Rydapt* or pkc412* or "Pkc 412" or Cgp041251* or "Cgp 041251" or Cgp41251* or "Cgp 41251" or "CGP 41 251" or Benzoylstauosporin*).mp.	904
2	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	64553
3	((acute adj3 myeloblast* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 granulocyt* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 myelocyt* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 myelogen* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 myeloid* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 nonlymphoblast* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 nonlymphocyt* adj3 leu*mia*)).mp.	73853
4	aml.ti.ab.	40128
5	or/2-4	93846
6	randomized controlled trial.pt.	597955
7	randomized.mp.	1029230
8	placebo.mp.	248437
9	or/6-8	1099533
10	and/1,5,9	44
11	remove duplicates from 10	44

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.08.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 August 14	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [116]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp midostaurin/	3561
2	(Midostaurin* or Rydapt* or pkc412* or "Pkc 412" or Cgp041251* or "Cgp 041251" or Cgp41251* or "Cgp 41251" or "CGP 41 251" or Benzoylstauosporin*).mp.	3777
3	or/1,2	3777
4	exp acute myeloid leukemia/	66709
5	((acute adj3 myeloblast* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 granulocyt* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 myelocyt* adj3 leu*mia*) or (acute adj3	129999

	myelogen* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 myeloid* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 nonlymphoblast* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 nonlymphocyt* adj3 leu*mia*))).mp.	
6	aml.ti,ab.	82279
7	or/4-6	164711
8	random:.tw.	1961347
9	placebo:.mp.	522416
10	double-blind:.tw.	243767
11	or/8-10	2239021
12	and/3,7,11	299
13	remove duplicates from 12	277

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.08.2023	
Zeitsegment	1991 to July 2023	
Suchfilter	nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Midostaurin* or Rydapt* or pkc412* or "Pkc 412" or Cgp041251* or "Cgp 041251" or Cgp41251* or "Cgp 41251" or "CGP 41 251" or Benzoylstauosporin*).mp.	129
2	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	1972
3	((acute adj3 myeloblast* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 granulocyt* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 myelocyt* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 myelogen* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 myeloid* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 nonlymphoblast* adj3 leu*mia*) or (acute adj3 nonlymphocyt* adj3 leu*mia*))).mp.	5621
4	aml.ti,ab.	4796
5	or/2-4	7000
6	and/1,5	117
7	remove duplicates from 6	115

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xpr"se
Datum der Suche	16.08.2023
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	Midostaurin OR Rydapt OR pkc412 OR Pkc-412 OR Cgp041251 OR Cgp-041251 OR Cgp41251 OR Cgp-41251 OR CGP-41-251 OR Benzoylstauosporine
Treffer	56

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.08.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search

Suchstrategie	Midostaurin OR Rydapt OR pkc412 OR Pkc-412 OR "pkc 412" OR Cgp041251 OR Cgp-041251 OR "Cgp 041251" OR Cgp41251 OR Cgp-41251 OR "Cgp 41251" OR CGP-41-251 OR "Cgp 41 251" OR Benzoylstaurosporine
Treffer	18

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	16.08.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Midostaurin OR Rydapt OR pkc412 OR Pkc-412 OR Cgp041251 OR Cgp-041251 OR Cgp41251 OR Cgp-41251 OR CGP-41-251 OR Benzoylstaurosporine
Treffer	57

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
1	Li Y, Tang T, Xiao J, Li B, Yang W, Xie S, et al. Comparative efficacy and safety of eleven induction chemotherapy regimens for young adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a network meta-analysis. <i>Annals of Hematology</i> . 2022;101(7):1509-22.	A7
2	Norsworthy KJ, Gao X, Ko CW, Pulte ED, Zhou J, Gong Y, et al. Response Rate, Event-Free Survival, and Overall Survival in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2022;40(8):847-54.	A7
3	Pasvolsky O, Shimony S, Yeshurun M, Shargian L, Wolach O, Raanani P, et al. Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic transplant for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. <i>Acta Oncologica</i> . 2021;60(10):1335-41.	A7
4	Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, Scott BL, Mohan SR, Deol A, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2021;56(5):1180-9.	A2
5	Bewersdorf JP, Allen C, Mirza AS, Grimshaw AA, Giri S, Podoltsev NA, et al. Hypomethylating Agents and FLT3 Inhibitors As Maintenance Treatment for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation-A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> . 2021;27(12):997.e1-e11.	A7
6	Majothi S, Adams D, Loke J, Stevens SP, Wheatley K, Wilson JS. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukaemia: assessment of clinical effectiveness, adverse events and future research-a systematic review and meta-analysis. <i>Systematic Reviews</i> . 2020;9 (1):285.	A7
7	Yang M, Zhao J, Liu T, Yang X, Wei H, Xu W, et al. Use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia remission induction or salvage therapy: Systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Management and Research</i> . 2018;10:2635-52.	A7
8	Rashidi A, Walter RB, Tallman MS, Appelbaum FR, DiPersio JF. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: An evidence-based review of randomized trials. <i>Blood</i> . 2016;128(6):763-73.	A7
9	Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, Galinsky I, Estey E, Lanza C, et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute	A2

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
	myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2010;28(28):4339-45.	
10	Stock W. Clinical trials in adult AML. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 2009;7(6 Suppl 12):8-10.	A7
11	Fei X, Zhang S, Gu J, Wang J. FLT3 inhibitors as maintenance therapy post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients with FLT3 mutations: A meta-analysis. <i>Cancer Medicine</i> . 2023;12 (6):6877-88.	A7
12	Solana-Altabella A, Ballesta-López O, Megías-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Montesinos P. Emerging FLT3 inhibitors for the treatment of acute myeloid leukemia. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> . 2022;27 (1):1-18.	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen 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

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
1	NCT05488613	Healthcare Resource Utilization in Adults Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05488613	A5
2	NCT05219266	Managed Access Programs for PKC412, Midostaurin	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05219266	A5
3	NCT04982354	Induction Therapy for Patients With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04982354	A7
4	NCT04496999	HDM201 and Midostaurin (HDMM) in Relapsed/Refractory AML With FLT3mut and TP53wt.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04496999	A7
5	NCT04385290	Combination of Midostaurin and Gemtuzumab Ozogamicin in First-line Standard Therapy for Acute Myeloid Leukemia (MOSAIC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385290	A3
6	NCT04097470	Tolerability and Efficacy of Midostaurin to 10-day Decitabine in Unfit Adult AML and High Risk MDS Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04097470	A7
7	NCT04027309	A Study of Gilteritinib Versus Midostaurin in Combination With Induction and Consolidation Therapy Followed by One-year Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes With Excess Blasts-2 With FLT3 Mutations Eligible for Intensive Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027309	A7
8	NCT03951961	Midostaurin in MRD (Minimal Residual Disease) Positive Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951961	A7

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
9	NCT03900949	Gentuzumab Ozogamicin and Midostaurin Combination With Standard Cytarabine and Danunorubi Midostaurin as a Novel Approach to Treating Patients With Newly Diagnosed FLT-3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03900949	A7
10	NCT03836209	Gilteritinib vs Midostaurin in FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836209	A7
11	NCT03686345	Midostaurin Associated With Standard Chemotherapy in Patients With Core-binding Factor Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686345	A7
12	NCT03591510	A Global Study of Midostaurin in Combination With Chemotherapy to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics in Newly Diagnosed Pediatric Patients With FLT3 Mutated AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591510	A1
13	NCT03512197	A Global Study of the Efficacy and Safety of Midostaurin + Chemotherapy in Newly Diagnosed Patients With FLT3 Mutation Negative (FLT3-MN) Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512197	A1
14	NCT03379727	Study to Assess the Safety and Efficacy of Midostaurin (PKC412) in Combination With Standard Chemotherapy During Induction and Consolidation Followed by 12 Months of Monotherapy in Patients With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379727	A5
15	NCT03258931	Study of Crenolanib vs Midostaurin Following Induction Chemotherapy and Consolidation Therapy in Newly Diagnosed FLT3 Mutated AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258931	A7
16	NCT03207334	iCare4: Genomic Signatures With Midostaurin in Acute Myeloid Leukemia (UF-HEM-004)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207334	A7
17	NCT03114228	An Expanded Treatment Protocol (ETP) of Midostaurin (PKC412) in Patients 18 Years of Age or Older With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114228	A5
18	NCT03092674	Azacitidine With or Without Nivolumab or Midostaurin, or Decitabine and Cytarabine Alone in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092674	A7

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
19	NCT02723435	Midostaurin in Treating Older Patients With Mutated Acute Myeloid Leukemia Post-Transplant	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723435	A7
20	NCT02634827	Midostaurin and Decitabine in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634827	A5
21	NCT02624570	Midostaurin Access Program for Newly Diagnosed FLT3 (ITD or TKD) Mutated AML Adult Patients Eligible for Standard Induction and Consolidation Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624570	A5
22	NCT02078609	A Safety and Efficacy Study of LGH447 in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078609	A2
23	NCT01920204	Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920204	A1
24	NCT01883362	Standard of Care +/- Midostaurin to Prevent Relapse Post Stem Cell Transplant in Patients With FLT3-ITD Mutated AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01883362	A2
25	NCT01846624	Decitabine and Midostaurin in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846624	A5
26	NCT01830361	Trial to Assess the Efficacy of Midostaurin (PKC412) in Patients With c-KIT or FLT3-ITD Mutated t(8;21) AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830361	A5
27	NCT01477606	Protocol in Acute Myeloid Leukemia With FLT3-ITD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477606	A5
28	NCT04075747	A Phase 1b Master Trial to Investigate CPX-351 in Subjects With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075747	A7
29	NCT01429337	PK and Safety of Midostaurin in Subjects With Impaired Hepatic Function and Subjects With Normal Hepatic Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429337	A5
30	NCT01282502	Midostaurin (PKC412) for Locally Advanced Rectal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282502	A1
31	NCT01202877	PKC412 and 5-Azacytidine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01202877	A5
32	NCT01174888	Phase I Combination of Midostaurin, Bortezomib, and Chemo in Relapsed/Refractory Acute Myeloid	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174888	A5

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
		Leukemia	1174888	
33	NCT01161550	Cladribine Based Induction Therapy With All-Trans Retinoic Acid and Midostaurin in Relapsed/Refractory AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161550	A5
34	NCT01130662	Combination of Decitabine and Midostaurin in Patients Older Than 60 With Newly Diagnosed or Relapsed Refractory Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130662	A5
35	NCT01093573	Midostaurin and Azacitidine in Treating Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093573	A5
36	NCT00866281	A Study of the Safety and Preliminary Efficacy of Oral Midostaurin (PKC412) in Relapsed or Refractory Pediatric Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866281	A1
37	NCT00819546	RAD001 in Combination With PKC412 in Patients With Relapsed, Refractory or Poor Prognosis AML or MDS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819546	A2
38	NCT00782067	Efficacy and Safety of Midostaurin in Patients With Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782067	A1
39	NCT04174612	AML Patients Bearing FLT3 Mutations Based on Peripheral Blast Clearance	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04174612	A7
40	NCT00233454	Phase 2 Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233454	A1
41	NCT00093600	PKC412, Daunorubicin, and Cytarabine in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093600	A5
42	NCT00045942	PKC412 in Participants With Acute Myeloid Leukemia or With Myelodysplastic Syndrome (CPKC412A2104 Core); and PKC412 in Participants With Acute Myeloid Leukemia or With Myelodysplastic Syndrome With Either Wild Type or Mutated FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) (CPKC412A2104E1 and CPKC412A2104E2)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045942	A2
43	NCT03760445	HDM201 Added to CT in R/R or Newly Diagnosed AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760445	A7
44	NCT02115295	Cladribine, Idarubicin, Cytarabine, and Venetoclax in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, High-Risk Myelodysplastic Syndrome, or Blastic	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115295	A5

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
		Phase Chronic Myeloid Leukemia		
45	NCT04676243	Daunorubicin or Idarubicin With Cytarabine Plus Quizartinib vs Physician's Choice in Newly Diagnosed FLT3-ITD+ AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676243	A7
46	NCT00459524	Quality of Life of Patients With Acute Myelogenous Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459524	A7
47	NCT02428543	Ponatinib for FLT3-ITD Acute Myelogenous Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428543	A7
48	NCT03609060	Dexamethasone Added to Intensive Chemotherapy in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609060	A7
49	NCT03226418	Integrating Geriatric Assessment and Genetic Profiling to Personalize Therapy Selection in Older Adults With Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226418	A5
50	NCT02756962	Improving Risk Assessment of AML With a Precision Genomic Strategy to Assess Mutation Clearance	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756962	A7
51	NCT02665065	Study of Iomab-B vs. Conventional Care in Older Subjects With Active, Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665065	A7
52	NCT03680677	Frailty Phenotype Assessments to Optimize Treatment Strategies for Older Patients With Hematologic Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680677	A7
53	NCT04777916	Prospective Non-interventional Study of Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04777916	A7
54	NCT04477291	A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory AML or Higher-Risk MDS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	A7

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
1	NCT05488613	Healthcare Resource Utilization in Adults Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05488613	A5
2	NCT05219266	Managed Access Programs for PKC412, Midostaurin	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05219266	A5
3	NCT04982354	Induction Therapy for Patients With	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04982354	A7

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
		FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	982354	
4	NCT04496999	HDM201 and Midostaurin (HDMM) in Relapsed/Refractory AML With FLT3mut and TP53wt.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04496999	A7
5	NCT04385290	Combination of Midostaurin and Gemtuzumab Ozogamicin in First-line Standard Therapy for Acute Myeloid Leukemia (MOSAIC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04385290	A3
6	EUCTR2019-003863-23-DE	Addition of midostaurin and gemtuzumab ozogamicin to standard chemotherapy with cytarabine and daunorubicin in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003863-23	A2
7	ACTRN12619001655134	A study investigating different combinations of Cytarabine, Midostaurin, Pracinostat and Venetoclax in elderly patients with Acute Myeloid Leukaemia to extend remission.	https://anzctr.org.au/ACTRN12619001655134.aspx	A7
8	NCT04174612	AML Patients Bearing FLT3 Mutations Based on Peripheral Blast Clearance	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04174612	A7
9	NCT04075747	A Phase 1b Master Trial to Investigate CPX-351 in Subjects With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04075747	A7
10	NCT04027309	A Study of Gilteritinib Versus Midostaurin in Combination With Induction and Consolidation Therapy Followed by One-year Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes With Excess Blasts-2 With FLT3 Mutations Eligible for Intensive Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04027309	A7
11	KCT0004051	The study to evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetics of twice daily midostaurin (PKC412) combined with standard chemotherapy and as a single agent post-consolidation therapy in children with untreated FLT3-mutated AML	http://cris.nih.gov.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=13678	A1
12	NCT03951961	Midostaurin in MRD (Minimal Residual Disease) Positive Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03951961	A7
13	NCT03900949	Gemtuzumab Ozogamicin and Midostaurin Combination With Standard Cytarabine and Danunorubi Midostaurin as a Novel Approach to Treating Patients With Newly Diagnosed FLT-3 Mutated	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03900949	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
		Acute Myeloid Leukemia		
14	NCT03836209	Gilteritinib vs Midostaurin in FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836209	A7
15	EUCTR2018-000047-31-NL	A randomized study to assess the tolerability and efficacy of the addition of midostaurin to 10-day decitabine treatment in patients with AML and high risk myelodysplasia (MDS), UNFIT for intensive chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000047-31	A4
16	EUCTR2018-003107-19-DE	Global study to find the recommended dose of HDM201 added to chemotherapy and to assess safety and efficacy in patients with newly diagnosed or relapsed/refractory acute myeloid leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003107-19	A5
17	NCT03760445	HDM201 Added to CT in R/R or Newly Diagnosed AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03760445	A7
18	NCT03686345	Midostaurin Associated With Standard Chemotherapy in Patients With Core-binding Factor Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03686345	A7
19	NCT03591510	A Global Study of Midostaurin in Combination With Chemotherapy to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics in Newly Diagnosed Pediatric Patients With FLT3 Mutated AML	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03591510	A1
20	NCT03512197	A Global Study of the Efficacy and Safety of Midostaurin + Chemotherapy in Newly Diagnosed Patients With FLT3 Mutation Negative (FLT3-MN) Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03512197	A1
21	EUCTR2017-003540-21-DE	A clinical study of chemotherapy plus midostaurin (PKC412) or chemotherapy plus placebo in newly diagnosed patients with FLT-3 mutation negative acute myeloid leukemia (AML)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003540-21	A1
22	EUCTR2017-002335-42-NL	A study about the treatment of patients with a specific type of AML with a combination of panobinostat and midostaurin during 1 year after allogeneic stem cell transplantation .	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002335-42	A5
23	NCT03379727	Study to Assess the Safety and Efficacy of Midostaurin (PKC412) in Combination With Standard Chemotherapy During Induction and Consolidation Followed by 12 Months of	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03379727	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
		Monotherapy in Patients With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia.		
24	NCT03258931	Study of Crenolanib vs Midostaurin Following Induction Chemotherapy and Consolidation Therapy in Newly Diagnosed FLT3 Mutated AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03258931	A7
25	NCT03207334	iCare4: Genomic Signatures With Midostaurin in Acute Myeloid Leukemia (UF-HEM-004)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207334	A7
26	NTR6511	A phase Ib feasibility study of the combination of panobinostat and midostaurin in recipients of allogeneic stem cell transplantation with Flt3-ITD AML	https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/29431	A5
27	NCT03114228	An Expanded Treatment Protocol (ETP) of Midostaurin (PKC412) in Patients 18 Years of Age or Older With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03114228	A5
28	NCT03092674	Azacitidine With or Without Nivolumab or Midostaurin, or Decitabine and Cytarabine Alone in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03092674	A7
29	NCT02723435	Midostaurin in Treating Older Patients With Mutated Acute Myeloid Leukemia Post-Transplant	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723435	A7
30	NCT02634827	Midostaurin and Decitabine in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634827	A5
31	NCT02624570	Midostaurin Access Program for Newly Diagnosed FLT3 (ITD or TKD) Mutated AML Adult Patients Eligible for Standard Induction and Consolidation Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624570	A5
32	ISRCTN78449203	Adults with Acute Myeloid Leukaemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (AML19)	https://www.isrctn.com/ISRCTN78449203	A7
33	NCT02115295	Cladribine, Idarubicin, Cytarabine, and Venetoclax in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, High-Risk Myelodysplastic Syndrome, or Blastic Phase Chronic Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02115295	A5
34	NCT02078609	A Safety and Efficacy Study of LGH447 in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High Risk	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02078609	A2

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
		Myelodysplastic Syndrome (MDS)		
35	NCT01920204	Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01920204	A1
36	EUCTR2012-004868-22-NL	Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004868-22	A1
37	NCT01846624	Decitabine and Midostaurin in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01846624	A5
38	NCT01883362	Standard of Care +/- Midostaurin to Prevent Relapse Post Stem Cell Transplant in Patients With FLT3-ITD Mutated AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01883362	A2
39	ACTRN12612000847819	A Phase II study of midostaurin in combination with standard chemotherapy in newly diagnosed patients with Core Binding Factor Acute Myeloid Leukaemia	https://anzctr.org.au/ACTRN12612000847819.aspx	A5
40	NCT01477606	Protocol in Acute Myeloid Leukemia With FLT3-ITD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01477606	A5
41	EUCTR2011-002567-17-DE	Behandlung von Patienten mit einer Akuten Myeloischen Leukämie mit einer c-KIT oder FLT3-ITD Mutation in Verbindung mit einer t(8;21) Mutation mit Midostaurin zusätzlich zur Standard-Chemotherapie	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002567-17	A5
42	NCT01429337	PK and Safety of Midostaurin in Subjects With Impaired Hepatic Function and Subjects With Normal Hepatic Function	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01429337	A5
43	NCT01282502	Midostaurin (PKC412) for Locally Advanced Rectal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01282502	A2
44	NCT01202877	PKC412 and 5-Azacytidine	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01202877	A5
45	NCT01174888	Phase I Combination of Midostaurin, Bortezomib, and Chemo in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01174888	A5
46	NCT01161550	Cladribine Based Induction Therapy With All-Trans Retinoic Acid and Midostaurin in Relapsed/Refractory AML	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01161550	A5

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
47	NCT01130662	Combination of Decitabine and Midostaurin in Patients Older Than 60 With Newly Diagnosed or Relapsed Refractory Acute Myeloid Leukemia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01130662	A5
48	NCT01093573	Midostaurin and Azacitidine in Treating Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01093573	A5
49	NCT00977782	Open-label Multicenter Study of PKC412 in Pts With AML and MDS With Either Wild-type or Mutated FLT3	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00977782	A2
50	NCT00866281	A Study of the Safety and Preliminary Efficacy of Oral Midostaurin (PKC412) in Relapsed or Refractory Pediatric Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00866281	A1
51	NCT00819546	RAD001 in Combination With PKC412 in Patients With Relapsed, Refractory or Poor Prognosis AML or MDS	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00819546	A2
52	EUCTR2008-000280-42-BE	A phase II study to determine if the drug midostaurin taken orally twice daily is effective and safe in treating patients with Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000280-42	A1
53	NCT00233454	Phase 2 Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00233454	A1
54	NCT00093600	PKC412, Daunorubicin, and Cytarabine in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00093600	A5
55	NCT00045942	PKC412 in Participants With Acute Myeloid Leukemia or With Myelodysplastic Syndrome (CPKC412A2104 Core); and PKC412 in Participants With Acute Myeloid Leukemia or With Myelodysplastic Syndrome With Either Wild Type or Mutated FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) (CPKC412A2104E1 and CPKC412A2104E2)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00045942	A6

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
1	2016-004440-12	An open-label, multi-center, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of midostaurin (PKC412) in patients 18	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
		years of age or older with newly diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia who are eligible for “7+3” or “5+2” chemotherapy	search/search?query=eudract_number:2016-004440-12	
2	2011-002567-17	A single-arm phase II trial to assess the efficacy of Midostaurin (PKC412) added to standard primary therapy in patients with newly diagnosed c-KIT or FLT3-ITD mutated t(8;21) AML	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002567-17	A5
3	2017-003540-21	A phase III, randomized, double-blind study of chemotherapy with daunorubicin or idarubicin and cytarabine for induction and intermediate dose cytarabine for consolidation plus midostaurin (PKC412) or chemotherapy plus placebo in newly diagnosed patients with FLT-3 mutation negative acute myeloid leukemia (AML)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003540-21	A1
4	2008-006931-11	A phase I/II, open-label, dose-escalating study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of twice daily oral midostaurin and to evaluate the preliminary clinical and pharmacodynamic response in pediatric patients with relapsed or refractory leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006931-11	A1
5	2018-003107-19	A phase I/II multi-center study of HDM201 added to chemotherapy in adult subjects with relapsed/refractory (R/R) or newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003107-19	A5
6	2019-000136-26	Midostaurin in MRD positive acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000136-26	A7
7	2008-000280-42	A single arm, Phase II, Open-label Study to determine the efficacy of 100 mg twice daily oral dosing of midostaurin administered to patients with Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000280-42	A1
8	2018-000624-33	A phase 3, multicenter, open-label, randomized, study of gilteritinib versus midostaurin in combination with induction and consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000624-33	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
		followed by one-year maintenance in patients with newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic syndromes with excess blasts-2 (MDS-EB2) with FLT3 mutations eligible for intensive chemotherapy	y=eudract_number:2018-000624-33	
9	2017-004830-28	A Phase II, open-label, single arm study to evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetics of twice daily midostaurin (PKC412) combined with standard chemotherapy and as a single agent post-consolidation therapy in children with untreated FLT3-mutated AML	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004830-28	A1
10	2017-002094-18	Prospective evaluation of a continuation therapy with Midostaurin in adult patients with core-binding factor leukemia and integrated genetic analysis: a multi-center phase II study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002094-18	A7
11	2019-003863-23	Midostaurin + Gemtuzumab Ozogamicin combination in first-line standard therapy for acute myeloid leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003863-23	A7
12	2018-000047-31	A randomized phase II multicenter study to assess the tolerability and efficacy of the addition of midostaurin to 10-day decitabine in UNFIT (i.e. HCT-CI \geq 3) adult AML and high risk myelodysplasia (MDS) (IPSS-R > 4.5) patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000047-31	A7
13	2014-002195-90	Adults with acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome (AML19)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002195-90	A7
14	2012-004868-22	Phase II single arm open pilot study to demonstrate the efficacy of midostaurin in symptom improvement and decrease of mast cell burden in patients with indolent or smoldering systemic mastocytosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004868-22	A7
15	2011-003168-63	Phase-II study evaluating midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy also after allogeneic blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003168-63	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
		exhibiting a FLT3 internal tandem duplication AMLSG 16-10		
16	2021-000761-33	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Entospletinib in Combination With Intensive Induction and Consolidation Chemotherapy in Adults With Newly Diagnosed Nucleophosmin 1-mutated Acute Myeloid Leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000761-33	A7
17	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004836-13	A7

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-101 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 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **RATIFY**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Als primäres Studienziel sollte untersucht werden, ob die Kombination von Midostaurin mit Daunorubicin/Cytarabin in der Induktionsphase bzw. mit hoch dosiertem Cytarabin in der Konsolidierungsphase sowie Midostaurin als alleinige Gabe in der Erhaltungsphase das <i>OS</i> bei AML-Patienten mit FLT3-ITD- oder FLT3-TKD-Mutation verbessert.</p> <p>Als zentrales sekundäres Studienziel sollte untersucht werden, ob die Kombination von Midostaurin mit Daunorubicin/Cytarabin in der Induktionsphase bzw. mit hoch dosiertem Cytarabin in der Konsolidierungsphase sowie Midostaurin als alleinige Gabe in der Erhaltungsphase das <i>Ereignisfreie Überleben</i> (EFS) bei AML-Patienten mit FLT3-ITD- bzw. FLT3-TKD-Mutation verbessert.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des <i>OS</i> mit Zensurierung der Patienten nach Stammzelltransplantation. • Vergleich der <i>Komplettremissionsraten</i> (CR). • Vergleich des (<i>DFS</i>). • Vergleich des <i>DFS</i> ein Jahr nach Abschluss der Erhaltungsphase. • Erfassung der Toxizität der experimentellen Wirkstoffkombination. • Beschreibung der Interaktion zwischen den Behandlungsergebnissen und den Patientencharakteristika (Alter, Performancestatus, Leukozytenzahl, Morphologie, Zytogenetik, molekulare und pharmakodynamische Eigenschaften). • Erfassung der Pharmakokinetik von Midostaurin und seinen beiden Hauptmetaboliten (CGP52421 und CGP62221) in einer Subpopulation. Die mögliche Assoziation zwischen der pharmakokinetischen Exposition und dem FLT3-Status, dem <i>OS</i>, dem <i>Ereignisfreien Überleben</i> (EFS) und dem klinischen Ansprechen galt es zu untersuchen. • Vergleich der Stammzelltransplantationsraten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zur Untersuchung der Anwendung von Midostaurin in Kombination mit Standardchemotherapie zur Remissionsinduktion, mit hoch dosiertem Cytarabin während der Konsolidierungsphase und als Monotherapie über ein Jahr als Erhaltungsphase. Zuteilungsverhältnis in die Behandlungsgruppen 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Original des Studienprotokolls vom 1. April 2008 erfuhr bis zum 27. Dezember 2018 elf Überarbeitungen. Relevante Änderungen sind nachfolgend dargestellt.</p> <p>Amendment 2 vom 1. April 2009 (101 randomisierte Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Dosierungsschemas für die Midostaurin-/Placebo-Erhaltungsphase von 14 auf 28 Tage jedes 28-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tägigen Zyklus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Dosierungsschema wurde geändert, um die Midostaurin-Konzentration konstant oberhalb der halbmaximalen Hemmkonzentration (IC₅₀) zu erhalten und damit möglicherweise eine bessere Wirkung zu erzielen. Zudem lagen neue Erkenntnisse vor, dass die tägliche Gabe von Midostaurin gut verträglich ist. <p>Amendment 3 vom 1. Dezember 2009 (n=279 randomisierte Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Erfassung von Begleitmedikationen • Überarbeitete Informationen über die Entblindung von Midostaurin. Revision der statistischen Analysen für sekundäre Endpunkte • Revision der Anforderung an die Knochenmarkentnahme während der Induktionsphase und Bewertung des Ansprechens <p>Amendment 4 vom 15.12.2010 (n=549 randomisierte Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Fallzahl und der Power der Studie und Planung der entsprechenden statistischen Analysen • Neuer sekundärer Endpunkt: Vergleich des OS bei Zensurierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation <p>Bei der initialen Fallzahlplanung wurde von einer HR von 0,714 ausgegangen. Im Juni 2010 wurden zunächst die Fallzahl und die anvisierte Zahl an Ereignissen für die Analyse der OS erhöht, um die Studienpower wiederherzustellen (unter einer angenommenen HR von 0,78). Gründe für die Anpassung waren eine höhere Rate an Stammzelltransplantationen sowie ein höherer Anteil an Patienten mit TKD-Mutation als ursprünglich angenommen.</p> <p>Amendment 5 vom 15.05.2011 (n=615 randomisierte Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Bewertung von Ansprechen mit Zeitanforderung für die Knochenmarkaspiration nach Wiederherstellung der absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) und der Thrombozytenzahl zur Dokumentation der Komplettremission <p>Amendment 10 vom 15. Juni 2015 (n=719 randomisierte Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung, um die finale konfirmatorische Analyse mit Datenschnitt vom 1. April 2015 durchführen zu können, ohne dass die zuvor festgelegten 509 Todesfälle eingetreten sind. • Festlegung des sekundären Endpunktes Ereignisfreies Überleben (EFS) als wichtigster sekundärer Endpunkt. • Definition der Rate von Stammzelltransplantationen als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt <p>Die Fallzahl wurde erreicht (Amendment 4), jedoch traten die Ereignisse (Todesfälle) langsamer ein als erwartet. Die anvisierte Zahl an Ereignissen wurde herabgesetzt (Festlegung eines Datenschnitt-Zeitpunkts unabhängig von der tatsächlich erreichten Ereignishäufigkeit). Das <i>Ereignisfreie Überleben</i> wurde aufgrund seines besonderen klinischen Stellenwerts auf einen zentralen sekundären Endpunkt hochgestuft.</p> <p>Der vorliegende, für die Nutzenbewertung relevante, finale Datenschnitt vom 26. März 2022 war präspezifiziert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Ausschließlich AML-Patienten mit FLT3-Mutationen (FLT3-ITD oder FLT3-TKD) wurden in die Studie einbezogen. Patienten im Alter von 60 Jahren oder darüber waren nicht teilnahmeberechtigt.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eindeutige AML-Diagnose (>20% Blasten im Knochenmark gemäß der WHO-Klassifizierung 2008), ohne Akute Promyelozytäre Leukämie. • Dokumentierte FLT3-Mutation (ITD oder TKD), bestimmt durch eine Analyse in einem im Protokoll bestimmten FLT3-Screeninglabor. • Alter ≥ 18 und < 60 Jahre. • Keine vorangegangene Chemotherapie gegen Leukämie oder Myelodysplasie mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Notfall-Leukapherese. ○ Notfallbehandlung bei Hyperleukozytose mit Hydroxyurea. ○ Kraniale Bestrahlungstherapie bei Leukostase des ZNS (nur eine Dosis). ○ Unterstützende Behandlung mit Wachstumsfaktor / Zytokin. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit ZNS-Manifestationen der Leukämie wird eine Lumbalpunktion empfohlen. Ungeeignet waren solche Patienten, bei denen AML-Blasten in der Rückenmarksflüssigkeit nachgewiesen wurden. • Entwicklung einer therapiebedingten AML nach vorangegangener Strahlen- oder Chemotherapie gegen eine andere Krebserkrankung oder eine andere Krankheit. • Symptomatische Herzinsuffizienz. • Gesamtbilirubin $\geq 2,5 \times$ ULN (oberer Normwert). • AML-Patienten mit einem vorangegangenen Myelodysplastischen Syndrom (MDS) unter vorheriger Chemotherapie (z. B. Azacitidin oder Decitabin). • Da unbekannt ist, ob Midostaurin beim Menschen fruchtschädigend wirkt, wurden schwangere oder stillende Patientinnen nicht in die Studie aufgenommen. Von Frauen im gebärfähigen Alter wurde ein negativer Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest mit einer Sensitivität von > 50 mIU/ml innerhalb von 16 Tagen vor Registrierung verlangt.
	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Patienten aus 177 Studienzentren in 13 Ländern wurden in die Studie eingeschlossen: Australien (1 Zentrum), Belgien (4), Deutschland (64), Frankreich (1), Italien (24), Kanada (5), Niederlande (1), Österreich (5), Slowakei (1), Spanien (8), Tschechische Republik (4), Ungarn (1), USA (58).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	<p>Induktion: 1 bis 2 Zyklen</p> <p>Cytarabin i. v. 200 mg/m²/Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) Daunorubicin i. v. 60 mg/m²/Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration etc.	<p>Midostaurin oral 50 mg bid oder Placebo (Tag 8 bis 21 je Zyklus)</p> <p>Konsolidierung: bis zu 4 Zyklen</p> <p>Cytarabin i.v. 3 g/m² alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus)</p> <p>Midostaurin oral 50 mg bid oder Placebo (Tag 8 bis 21 je Zyklus)</p> <p>Erhaltung: bis zu 12 Zyklen</p> <p>Midostaurin oral 50 mg bid oder Placebo (Tag 1 bis 28 je Zyklus)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: <i>OS</i>. Bestimmung, ob die Kombination von Midostaurin mit Daunorubicin/Cytarabin in der Induktionsphase bzw. mit hoch dosiertem Cytarabin in der Konsolidierung sowie Midostaurin als alleinige Gabe in der Erhaltungsphase das <i>OS</i> bei AML-Patienten mit FLT3-ITD- oder FLT3-TKD-Mutation verbessert.</p> <p>Wichtigster sekundärer Endpunkt: <i>Ereignisfreies Überleben</i> (EFS). Bestimmung, ob die Kombination von Midostaurin mit Daunorubicin/Cytarabin in der Induktionsphase bzw. mit hoch dosiertem Cytarabin in der Konsolidierung sowie Midostaurin als alleinige Gabe in der Erhaltungsphase das <i>Ereignisfreie Überleben</i> (EFS) bei AML-Patienten mit FLT3-ITD- oder FLT3-TKD-Mutation verbessert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Komplettremissionsrate</i> (CR) innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn. • <i>Krankheitsfreies Überleben</i> (DFS). • <i>Krankheitsfreies Überleben</i> (DFS), ein Jahr nach Abschluss der Erhaltungstherapie. • <i>Rate der Stammzelltransplantationen</i> (SZT) • <i>OS</i> bei Zensierung nach SZT <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ereignisfreies Überleben</i> (EFS) bei Zensierung nach SZT. • <i>Krankheitsfreies Überleben</i> (DFS) bei Zensierung nach SZT. • <i>Remissionsdauer</i>. <p>Explorative Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>OS</i> während der Erhaltungsphase. • <i>Krankheitsfreies Überleben</i> (DFS) während der Erhaltungsphase. • <i>OS</i> (bei Patienten mit SZT in CR1). • <i>Krankheitsfreies Überleben</i> (DFS) bei Patienten mit SZT in CR1. <p>Sicherheit (u. a.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposition mit Studienmedikation. • UE. • Schwere und SUE. • Hämatologische Toxizität und hämatologische Erholung. • AESI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gesamtüberleben</i>: Festlegung eines Datenschnitt-Zeitpunkts, unabhängig von der tatsächlich erreichten Ereignishäufigkeit (wegen langsamem Eintreten der Ereignisse). • Hochstufung des <i>Ereignisfreien Überlebens</i> auf einen zentralen sekundären Endpunkt, hierarchisch zu testen nach Erreichen des primären Endpunkts (wegen Anpassung des primären Endpunkts). • Einstufung des <i>Gesamtüberlebens</i> mit Zensierung nach SZT als sekundärer Endpunkt. • Einführung der <i>SZT-Rate</i> als sekundärer Endpunkt. • Festlegung des 60-Tage-Fensters für die Definition einer erreichten Komplettremission. • Einführung der <i>Remissionsdauer</i>. • Einführung der explorativen Analyse des OS bzw. DFS nach Stammzelltransplantation in CR1.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde anhand bestverfügbarer Informationen aus der Fachliteratur sowie auf Basis von Expertenmeinungen und Stammdaten aufgesetzt. Als primärer Endpunkt wurde das <i>Gesamtüberleben</i> (OS) definiert.</p> <p>Gemäß ursprünglichem Protokoll waren 514 Patienten bzw. 374 Ereignisse nötig, um eine 90-prozentige Power zu erreichen. Zugrunde gelegt wurden ein Ereigniszeitraum von 20,5 Monaten, eine Beobachtungsdauer von 24 Monaten nach Erreichen der notwendigen Ereignisse und eine HR von 0,71 (medianes Überleben 15 vs. 21 Monate im Kontroll- bzw. Midostaurin-Arm).</p> <p>Im Dezember 2010 wurde das Protokoll angepasst, um die Power der OS-Analyse sicherzustellen. Entgegen der ursprünglichen Erwartung ergab eine verblindete Datensichtung mehr TKD-Patienten und eine höhere SZT-Rate als erwartet (26 statt 14% TKD-Patienten und eine SZT-Rate von 25 statt 15%). Die Fallzahl wurde auf 714 und die Ereigniszahl auf 509 angepasst, um damit eine Power von 84% zu erreichen (HR 0,78; einseitiger Test auf einem Alpha-Level von 2,5%).</p> <p>Bis März 2015 traten insgesamt 350 Ereignisse ein. In den vorausgegangenen sechs Monaten trat dabei nur ein Todesfall ein. Da anzunehmen war, dass die anvisierte Ereigniszahl nicht erreicht werden würde, wurde die Primäranalyse mit einem vom 1. April 2015 geplant. Die Abschlussanalyse zum Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> war geplant, nachdem alle Patienten über 10 Jahre bezogen auf den Zeitpunkt der Randomisierung nachbeobachtet worden waren oder 509 Ereignisse aufgetreten waren, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Halbjährlich wurden Zwischenanalysen zur Sicherheit durchgeführt, die einem unabhängigen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) vorgelegt wurden.</p> <p>Eine formale Interimsanalyse zur Wirksamkeit wurde geplant, in der der primäre Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i>, nicht jedoch das <i>Ereignisfreie Überleben</i> ausgewertet werden sollte. Dies sollte bei Vorliegen der Hälfte der nötigen Ereignisse zur finalen Auswertung des <i>Gesamtüberlebens</i> durchgeführt werden. Im Falle positiver Ergebnisse sollte das DSMB entscheiden, ob die Studie aufgrund</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von vorzeitigen Nachweisen der Wirksamkeit abgebrochen werden sollte.</p> <p>Im Studienprotokoll war für die Zwischenanalyse ein Alpha-Level von 0,5% bestimmt worden. Demnach wäre ein p-Wert von unter 0,005 aus dem einseitigen Test statistisch signifikant gewesen. Die Auswertung ergab einen p-Wert von 0,0126, und das DSMB empfahl die Fortführung der Studie ohne Änderungen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde mit der Software CALGB IS Client erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte zentral als Blockrandomisierung (Blockgröße 6). Es wurde stratifiziert nach Mutationsstatus (FLT3-TKD ohne ITD, ITD im Allelverhältnis <0,7 mit oder ohne FLT3-TKD und ITD im Allelverhältnis ≥0,7 mit oder ohne FLT3-TKD), die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Zuteilung erfolgte zentral und webbasiert. Randomisierungsdaten waren bis zur Entblindung für keine der an der Studie beteiligten Personen zugänglich. Ausnahmen bildeten lediglich ein unabhängiger Statistiker und ein unabhängiger Programmierer sowie die Mitglieder des DSMB.
10	<p>Randomisierung, Durchführung:</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Alle Patienten wurden durch die Zentren vorab webbasiert im Alliance-System registriert und erhielten dabei eine Identifikationsnummer. Nach Bestätigung des FLT3-Status durch das zentrale Labor und nach Bestätigung der Eignung anhand der weiteren Selektionskriterien durch das Zentrum wurden die Patienten randomisiert und ihnen eine Kit-Nummer zugeteilt. Eine Behandlungsliste, die eine Patient-Kit-Nummer mit einem Behandlungsarm verlinkt, wurde vor Einschluss des ersten Patienten durch das Alliance Statistics and Data Center erstellt.
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Alle Patienten und das in die Studie involvierte Personal, einschließlich der Prüfarzte, Apotheker und Personal zur Beurteilung der Zielgrößen, waren von Randomisierung bis Datenbankschluss verblindet.</p> <p>Keine dieser Personen hatte Zugriff auf die Randomisierungsdaten. Außerdem war die Identität der Behandlung durch Verwendung identischer Verpackungen, Beschriftungen und Administrationsschemata sowie durch gleiches Erscheinungsbild, gleichen Geschmack und Geruch sichergestellt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Midostaurin und Placebo wurden als Kapseln zur oralen Anwendung zur Verfügung gestellt. Es wurden identische Verpackungen, Beschriftungen und Administrationsschemata verwendet und ein identisches Erscheinungsbild sowie gleicher Geschmack und Geruch sichergestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für primäre sowie sekundäre Endpunkte galt gemäß dem Studienprotokoll und statistischem Analyseplan:</p> <p>p-Werte wurden auf Basis stratifizierter Log-Rank-Tests, adjustiert nach FLT3-Mutationsstratum, ermittelt. Cox-Regressionsmodelle, ebenfalls adjustiert nach FLT3-Mutationsstratum, wurden zur Ermittlung der HR und der zugehörigen Wald-95%-KI verwendet. Kaplan-Meier-Kurven illustrieren den zeitlichen Verlauf. Das mediane Überleben mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley von 1982 ermittelt. Kaplan-Meier-Schätzer wurden für jeden Zeitpunkt alle sechs Monate ermittelt (Greenwood-Formel).</p> <p>Primärer Endpunkt (<i>Gesamtüberleben</i>, OS): Es wurde die Überlegenheit von Midostaurin gegenüber Placebo getestet. Eine Signifikanz lag vor, wenn der einseitige p-Wert niedriger war als das nach Zwischenanalyse verbliebene Alpha-Level.</p> <p>Zentraler sekundärer Endpunkt (<i>Ereignisfreies Überleben</i>, EFS): Dies wurde hierarchisch getestet. Das Ergebnis war signifikant, wenn das OS einen signifikanten Unterschied zeigte und der einseitige p-Wert bzgl. EFS $<0,025$ war.</p> <p>Die übrigen sekundären Endpunkte wurden nicht confirmatorisch getestet, da hinsichtlich der Irrtumswahrscheinlichkeit bei diesen Analysen nicht kontrolliert wurde.</p> <p>Für den finalen Datenschnitt vom 26. März 2022 bzw. endpunktabhängig den primären Datenschnitt vom 1. April 2015 wurden zusätzliche Auswertungen (post-hoc) durchgeführt:</p> <p>Für diese Analysen werden grundsätzlich zweiseitige p-Werte zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen angegeben.</p> <p>Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben und zentrale sekundäre Endpunkt Ereignisfreies Überleben wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode analysiert, inklusive Kaplan-Meier-Kurven. Das HR wurde mithilfe eines Cox-Modells geschätzt, stratifiziert nach FLT3-Mutationsstratum. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurden zweiseitige p-Werte auf Basis eines Log-Rank-Tests berechnet, gleichermaßen stratifiziert nach dem FLT3-Mutationsstratum.</p> <p>Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Endpunkte Komplettremission und Rate an Stammzelltransplantationen wurden anhand binärer Effektschätzer (OR, RR, RD) verglichen. Bei dem Endpunkt Stammzelltransplantation wurde nach dem FLT3-Mutationsstratum adjustiert, wohingegen bei dem Endpunkt Komplettremission nicht adjustiert wurde.</p> <p>Der Endpunkt UE wurde u. a. mittels Überlebenszeitanalysen ausgewertet, da sich die Beobachtungszeiten zwischen den Gruppen unterschieden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zum Erfassen der Homogenität des Behandlungseffekts wurden die Effekte für die Endpunkte <i>Gesamtüberleben</i> (OS) und <i>Ereignisfreies Überleben</i> (EFS) in folgenden präspezifizierten Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor): TKD / ITD $<0,7$ / ITD $\geq 0,7$ • FLT3-Mutations-Status 2: TKD / ITD $<0,5$ / ITD $\geq 0,5$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • FLT3-Mutation Subtyp: TKD/ITD • Geschlecht: Männlich/Weiblich • Region: Nordamerika / andere als Nordamerika • Vorherige MDS: Ja/Nein • Zytogenetisches Profil: AML mit t(8;21) (q22; q22) / AML mit inv(16) (p13; q22) oder t(16;16) (p13; q22) / AML mit 11q23 (MLL)-Abweichungen / andere • Leukozytenzahl zu Studienbeginn: $<50 \times 10^9/l$ / $\geq 50 \times 10^9/l$ • Ethnische Herkunft: asiatisch / schwarz oder afroamerikanisch / weiß / andere • ECOG-Status (ECOG-Zubrod-Skala): 0 bis 1 / 2 oder höher <p>Für jede Subgruppe wurde der Behandlungseffekt separat erfasst. HR und dazugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden durch Forest-Plots dargestellt.</p> <p>Für den finalen 10-Jahres-Datenschnitt wurden alle patientenrelevanten Endpunkte bzw. Hauptanalysen und prädefinierten Subgruppenmerkmale hinsichtlich einer Effektmodifikation zusätzlich untersucht. Zur Überprüfung einer potenziellen Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal wurden Interaktionstests durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden.	a) Randomisiert: 360 (Midostaurin) und 357 (Kontrolle) b) Behandelt: 355 (Midostaurin) und 354 (Kontrolle) c) FAS-Population: 360 (Midostaurin) und 357 (Kontrolle)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Rekrutierung: 1. Juli 2008. Abschluss der Studie: Finaler Datenschnitt vom 26. März 2022

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde protokollgemäß nach einem Follow-up von 10 Jahren beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

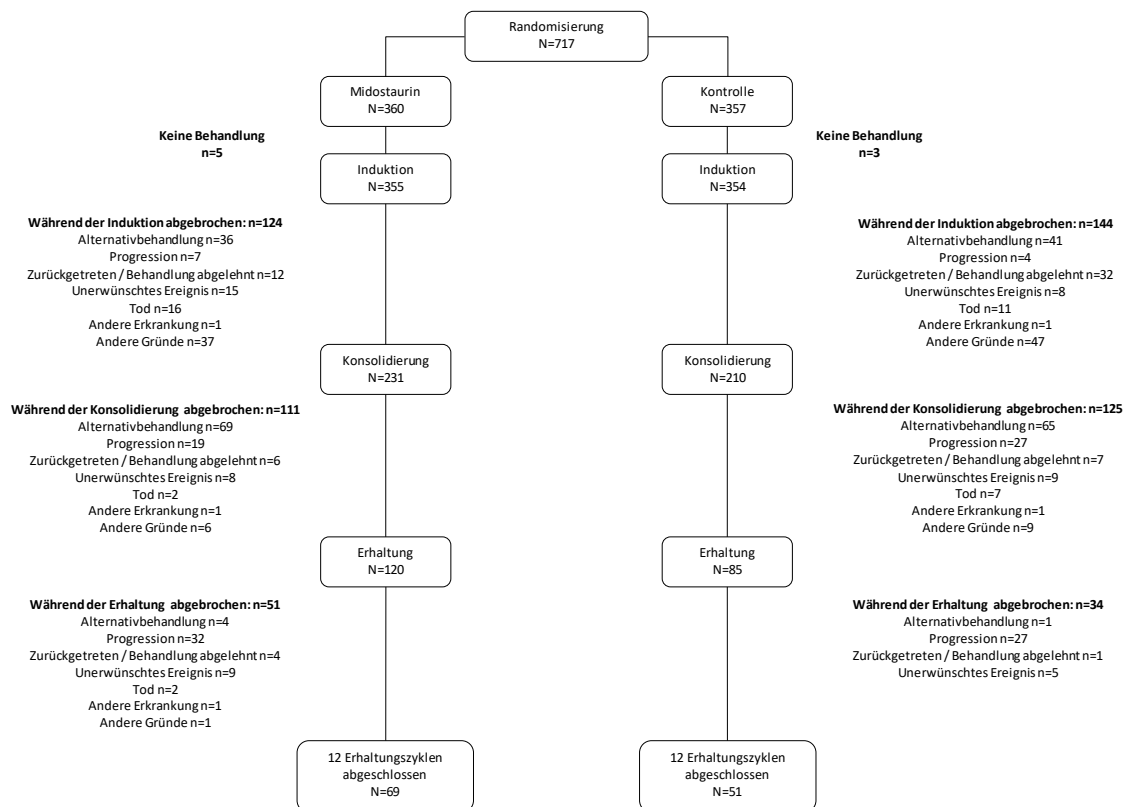


Abbildung 76: Patientenfluss der **RATIFY**-Studie

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **AMLSG 16-10**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit neu diagnostizierter AML im Alter zwischen 18 und 70 Jahren mit Nachweis einer internen Tandemduplikation des FLT3-Gens.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesicherte Diagnose einer AML oder AML-verwandten myeloischen Vorläufer Neoplasie oder akuten Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit (gemäß WHO-Klassifizierung 2008) • Tandemduplikation des FLT3-Gens (<i>FLT3-ITD</i>) bestätigt durch ein AMLSG-Referenzlabor • Eignung für intensive Chemotherapie • WHO-Performance-Status höchstens 2 • Einwilligungsfähige Patienten im Alter von mindestens 18 und höchstens 70 Jahren • Keine vorangegangene Chemotherapie gegen Leukämie (Ausnahme: Hydroxyurea zur Kontrolle einer Hyperleukozytose bis zu 7 Tage) • Keine Schwangeren oder stillende Patientinnen • Bereitschaft von Männern bzw. Frauen, während und bis fünf Monate nach der Studienbehandlung keine Nachkommen zu zeugen bzw. schwanger zu werden und ein Kondom zu benutzen bzw. effektive Verhütungsmethoden anzuwenden • Unterschriebene Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien (u. a.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML mit folgenden rekurrenten genetischen Veränderungen (gemäß WHO Klassifikation 2008): AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 AML mit t(15;17)(q22;q12); PML-RARA (oder variante Translokationen mit anderen RARA-Genfusionen) AML mit t(9;22)(q34;q11); BCR-ABL1 • WHO-Performance-Status >2 • Ejektionsfraktion <50% • Organinsuffizienz • Unkontrollierte Infektion • Schwere neurologische oder psychiatrische Störung • Aktive Sekundärneoplasie, ausgenommen Hauttumoren vom Nicht-Melanom-Typ (Teilnahme nach Abschluss einer Therapie für die zweite Neoplasie bei geringem Rezidivrisiko unter 30% möglich) • HIV, aktive HBV, HCV oder Hepatitis A Infektion • Blutungserkrankung unabhängig von der Leukämie • Keine Einwilligung zur Erfassung, Speicherung und Verarbeitung der individuellen Krankheitsmerkmale

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheitsmerkmale und -verläufe sowie der Information des Hausarztes und/oder anderer Ärzte, die an der Behandlung des Patienten beteiligt sind, über die Studienteilnahme.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Einwilligung zum Biobanking <p>Ausschluss von Patienten aus der historischen Kontrollgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten über 70 Jahre • Niedriges zytogenetisches Risikoprofil gemäß der ELN-Kriterien aus dem Jahr 2010 • Patienten mit einer t(15;17)-Translokation <p>Ausschluss von Patienten aus der historischen Kontrollgruppe der RATIFY-Studie (Placebogruppe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter • FLT3-TKD-Mutation ohne Tandemduplikation • Behandlungsassoziierte AML • Sekundäre AML mit vorangegangener Chemotherapie • CBF-AML
3b	Methoden der Rekrutierung	<p>Die Patienten wurden in deutschen und österreichischen AMLSG-Prüfzentren in einem zweistufigen Prozess rekrutiert: Zunächst wurden die Patienten durch autorisierte Studienzentren in die nicht interventionelle AMLSG BIO-Studie aufgenommen. Vorausgesetzt die Patienten erfüllten alle Eignungskriterien, konnten sie an der Studie AMLSG 16-10 teilnehmen. Die Registrierung erfolgte entweder per Fax oder web-basiert anhand eines Fragebogens. Anschließend erhielten die Patienten innerhalb von 24 Stunden eine Studien-Identifikationsnummer.</p>
4	Interventionen	<p>Induktion: 1 bis 2 Zyklen (alle Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin i. v. 200 mg/m²/Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) • Daunorubicin i. v. 60 mg/m²/Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) • Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 8 bis 48 Stunden vor nächsten Chemotherapiezyklus) <p>Erste Konsolidierung (optional bei Patienten vor SZT):</p> <p>Cytarabin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18-65 Jahre: 3 g/m² i.v. alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) • >65 Jahre: 1 g/m² i.v. alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) <p>Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 6 bis 48 Stunden vor Start des folgenden Konsolidierungszyklus oder der Konditionierung vor allogener SZT)</p> <p>Weitere Konsolidierungstherapie:</p> <p>1. Priorität: Allogene SZT mit vorangehender Konditionierungstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • myeloablativ: TBI/Cyclophosphamid oder Busulfan/Cyclophosphamid oder • intensitätsreduziert: Fludarabin, BCNU, Melphalan <p>2. Priorität: Hochdosis-Cytarabin mit Midostaurin (Zyklen 2-4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18-65 Jahre: 3 g/m² i. v. alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • >65 Jahre: 1 g/m² i. v. alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) <p>Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 6 bis 48 Stunden vor Start des folgenden Konsolidierungszyklus)</p> <p>Die allogene SZT hatte oberste Priorität und sollte so früh wie möglich eingeleitet werden, d. h., sobald die Patienten eine vollständige Remission (CR oder CRi) erreicht hatten (bereits nach der ersten oder zweiten Induktion oder der ersten Konsolidierung). Im Protokoll sind folgende Ausnahmeregeln definiert, unter denen die Patienten eine Midostaurin-Cytarabin-Konsolidierung erhielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO-Perfomancestatus >2 • EBMT-Score >4 • Kreatinin-Clearance <40 ml/min • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40% • Pulmonale Diffusionskapazität <40% • Bilirubin mehr als 2-fach über dem Normbereich • AST und ALT mehr als 3-fach über dem Normbereich • Entscheidung des Patienten • Kein HLA-kompatibler Spender • Andere Gründe <p>1-jährige Erhaltungstherapie (alle Patienten nach SZT oder Cytarabin-Konsolidierung):</p> <p>Midostaurin oral 50 mg bid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühestens 30 Tage nach allogener SZT oder unmittelbar im Anschluss an die Konsolidierungstherapie mit Hochdosis-Cytarabin (bei hämatologischer und nicht-hämatologischer Erholung)
5	Zielsetzung und Fragestellung	<p>Einfluss von Midostaurin in Kombination mit intensiver Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie auch nach allogener SZT auf das:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreie Überleben (EFS; primäres Ziel) <p>Sekundäre Hauptziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • EFS und OS getrennt nach Altersgruppen (18-60 bzw. 61-70 Jahre) <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate an kompletten Remissionen (CR), kumulative Inzidenz an Rezidiven und Todesfällen, Rezidivfreies Überleben • Target-Inhibition (FLT3) durch Midostaurin • Relativer Einfluss der allogenen SZT als zeitabhängige Kovariable auf Überlebensendpunkte • Lebensqualität <p>Sicherheit: Toxizität von Midostaurin in Kombination mit Chemotherapie oder als Einzelsubstanz zur Erhaltungstherapie</p>
6	Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: EFS definiert als der Zeitraum zwischen Studieneinschluss und Induktionsversagen, Tod oder Rezidiv, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat</p> <p>Hauptsekundärendpunkt: Gesamtüberleben (OS), ungeachtet der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ursache</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Remissionen und Rezidivfreies Überleben • Kumulative Inzidenzen an Rezidiven und Todesfällen in kompletter Remission • Messung der FLT3 Inhibition im Plasma <p>Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC-Fragebogen • Eigenbewertung von Begleiterkrankungen, Spätfolgen der Therapie und demographische Daten <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate an frühen und hypoplastischen Todesfällen • Todesfälle in Komplettremission • Art, Häufigkeit, Schwere, Zeitpunkt, zeitlicher Verlauf und Zusammenhang von hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizität in den verschiedenen Therapiezyklen
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Im Studienverlauf wurde die Fallzahlschätzung zweimal angepasst.</p> <p>Fallzahl bis Amendment 2 (1. Studienkohorte)</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen früherer AMLSG-Studien bei intensiv behandelten Patienten mit FLT3-ITD-Mutation und unter der Annahme einer 5%igen Ausfallrate wurde zunächst eine Fallzahl von 142 Patienten geschätzt.</p> <p>Fallzahl nach Amendment 2 (2. Studienkohorte, 1. August 2014, Version 2)</p> <p>In der Studie AMLSG 16-10 wurden erstmalig prospektiv Daten zur Kombination von Midostaurin mit intensiver Chemotherapie bei Älteren und zur Bedeutung einer allogenen Transplantation bei Patienten in erster Remission erhoben. Die geplante Patientenzahl von 142 war zu niedrig, um klinisch relevante Unterschiede zwischen diesen bedeutenden Subgruppen getrennt nach Alter für den primären Endpunkts EFS nachweisen zu können. Demzufolge war es notwendig, zum einen die primäre Fragestellung der Studie anzupassen und zum anderen die Fallzahl auf 284 Patienten zu verdoppeln.</p> <p>Fallzahl nach Amendment 5 (3. Studienkohorte, 14. Oktober 2016, Version 5.2)</p> <p>Nachdem erste Ergebnisse der RATIFY-Studie bekannt geworden waren, wurde die Fallzahl erneut erhöht, um die neuen sekundären Hauptendpunkte zum Gesamtüberleben (gesamt und getrennt für Jüngere bzw. Ältere) konfirmatorisch testen zu können. Bezugnehmend auf historische Kontrollen wurde eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach zwei Jahren von 38% auf 46%, entsprechend einem HR von 0,8, als klinisch relevant eingestuft. Bei einer Fallzahl von 440 Patienten und unter Berücksichtigung der erwarteten Altersgruppenverteilung lag die Power der Studie bei 88% bzw. 76%, um einen Effekt auf das Gesamtüberleben bei Jüngeren bzw. Älteren nachweisen zu können. Die Power lag für die drei EFS-Endpunkte (gesamt sowie Jüngere bzw. Ältere) bei über 80% und für das Gesamtüberleben altersunabhängig bei 69%.</p>
7b	Falls notwendig,	Im Verlauf der Studie fanden zwei nicht geplante Zwischenanalysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mai 2016: Deskriptive Analyse der ersten Studienkohorte (142 Patienten eingeschlossen vor Amendment 2) • Juni 2017: Sechs Monate nach Einschluss des letzten Patienten, um den primären Endpunkt EFS der ersten beiden Kohorten mit der historischen Kontrolle zu vergleichen (284 Patienten eingeschlossen vor und nach Amendment 2) [107] <p>Zur Analyse des primären Endpunkts EFS wurde ein zweistufiges sequentielles Likelihood-Quotienten-Testverfahren (SCPRT) bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 1,25% nach Wu und Xiong 2016 [117] eingesetzt. Das Signifikanzniveau betrug 0,04% nach Stadium 1 und 1,25% nach Stadium 2.</p>
8	Behandlungszuteilung	Es handelt sich um eine nicht randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten unterzogen sich zunächst der Induktion mit Midostaurin und Hochdosis-Chemotherapie und gegebenenfalls einer ersten Konsolidierung mit Midostaurin und Cytarabin. Anschließend wurden alle Patienten in Komplettremission vorrangig einer SZT zugeteilt oder unterzogen sich einer konventionellen Konsolidierung mit Cytarabin-Midostaurin, für den Fall, dass eine SZT nicht infrage kam.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie. Die behandelnden Personen und Patienten waren gegenüber der Studienbehandlung nicht verblindet.
10	Analyseeinheit	<p>FAS-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMLSG-Studie 16-10 (440 Patienten): Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten ohne große Protokollverletzungen • Historische Kontrolle (415 Patienten): Alle Patienten mit AML und <i>FLT3</i>-ITD-Mutation (ausgenommen Patienten über 70 Jahre, mit einer t(15;17)-Translokation oder niedrigem zytogenetischen Risiko gemäß ELN 2010), die an fünf früheren AMLSG-Studien im Zeitraum zwischen 1993 und 2008 teilgenommen hatten. Die Patienten hatten sich einer Hochdosis-Chemotherapie unterzogen. Eine allogene SZT in erster Remission war nach Ermessen des Prüfarztes möglich. <p>Sicherheitspopulation (440 Patienten): Alle Teilnehmer der AMLSG-Studie 16-10, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienbehandlung während der jeweiligen Behandlungsphase erhalten hatten.</p> <p>Studienkohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Kohorte: 146 Patienten, die vor den Protokoll-Amendments in die Studie eingeschlossen worden waren • 2. Kohorte: 137 Patienten, die nach Protokoll-Amendment 2 in die Studie eingeschlossen worden waren • 3. Kohorte: 157 Patienten, die nach Protokoll-Amendment 5 in die Studie eingeschlossen worden waren
11a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurde ein graphischer Ansatz mit einer sequentiellen multiplen Testprozedur angewendet, um den Typ I-Fehler der 6 Nullhypothesen (EFS und OS gesamt und jeweils getrennt für Jüngere und Ältere) zu kontrollieren. Die primäre Analyse des EFS und OS fand nach 24 Monaten bezogen auf die erste Visite des zuletzt eingeschlossenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten statt.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie AMLSG 16-10 wurden mit einer historischen Kontrolle aus Patienten verglichen, die mit Chemotherapie allein behandelt worden waren. Für diesen Vergleich wurde ein Propensity-Score-adjustiertes Cox-Modell mit klinisch relevanten Kovariaten eingesetzt (Alter, Geschlecht, log₁₀ WBC, <i>NPM1</i> + KM Blasten, <i>FLT3-ITD</i>-Allellverhältnis). Da die Studien der historischen Kontrolle vor mehr als einer Dekade vor der Studie AMLSG 16-10 stattgefunden haben, wurde der Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich mit Patienten der Placebogruppe der RATIFY-Studie verglichen.</p> <p>EFS und OS gesamt, EFS und OS getrennt für Jüngere und Ältere und RFS: Wald-Statistik mit p-Wert in einem Cox-proportionalen Hazard-Modell, angepasst an den jeweiligen Endpunkt</p> <p>Ansprechrate: Wald-Statistik mit p-Wert in einem logistischen Regressionsmodell</p> <p>CIR und CID: Wald-Statistik mit p-Wert in einem ursachen-spezifischen, proportionalen Hazard-Modell</p> <p>FLT3-Hemmung: Deskriptive Statistik</p> <p>EFS, Effekt der allogenen Transplantation: Wald-Statistik mit p-Wert für SZT als zeitabhängige Variable in einem Cox-proportionalen Hazard-Modell</p> <p>Wald-Statistik und p-Wert für zeitabhängige, kategoriale Kovariaten (keine Transplantation, verwandter oder nicht verwandter Spender) in einem Cox-proportionalen Hazard-Modell</p> <p>EORTC-Fragebögen: Gemischtes lineares Regressionsmodell mit unstrukturierter Kovarianzstruktur</p>
11b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppen-Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppen: 18-60 vs. 61-70 Jahre • <i>FLT3-ITD</i>-Allellverhältnis: Niedrig (<0,5) vs. hoch (≥0,5) • <i>NPM1</i>: Wildtyp vs. mutiert
11c	Umgang mit fehlenden Werten	Fehlende Werte wurden durch multiple Imputation anhand des MICE-Algorithmus nach van Buuren und Groothuis ersetzt (Multivariate Imputation by Chained Equation Algorithmus). Fehlten mehr als 30% der Werte, sollten die entsprechenden Daten aus der Analyse ausgeschlossen werden.
Resultate		
12a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede gebildete Behandlungsgruppe, die a) zugeteilt wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Eingeschlossen: 451 Patienten</p> <p>a) Behandlung zugeteilt: 440 Patienten</p> <p>b) Behandlung erhalten: 440 Patienten</p> <p>Midostaurin erhalten: 432 Patienten (98%)</p> <p>SZT erhalten: 261 Patienten (59%), davon 201 Patienten innerhalb der Studie und 60 Patienten nach Studienende</p> <p>c) Wirksamkeitsanalyse: 440 Patienten (siehe Flussdiagramm)</p>
12b	Für jede Gruppe:	Siehe Flussdiagramm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten mit Angabe von Gründen	
13a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erste Patientenvisite: 5. Juni 2012</p> <p>Rekrutierung bis Februar 2018 in 49 Zentren in Deutschland und 5 Zentren in Österreich</p> <p>Letzte Patientenvisite: 26. Februar 2020</p> <p>Nachbeobachtung: 24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten</p> <p>Finaler Datenschnitt: 1. Februar 2021</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
a: nach TREND 2004.		

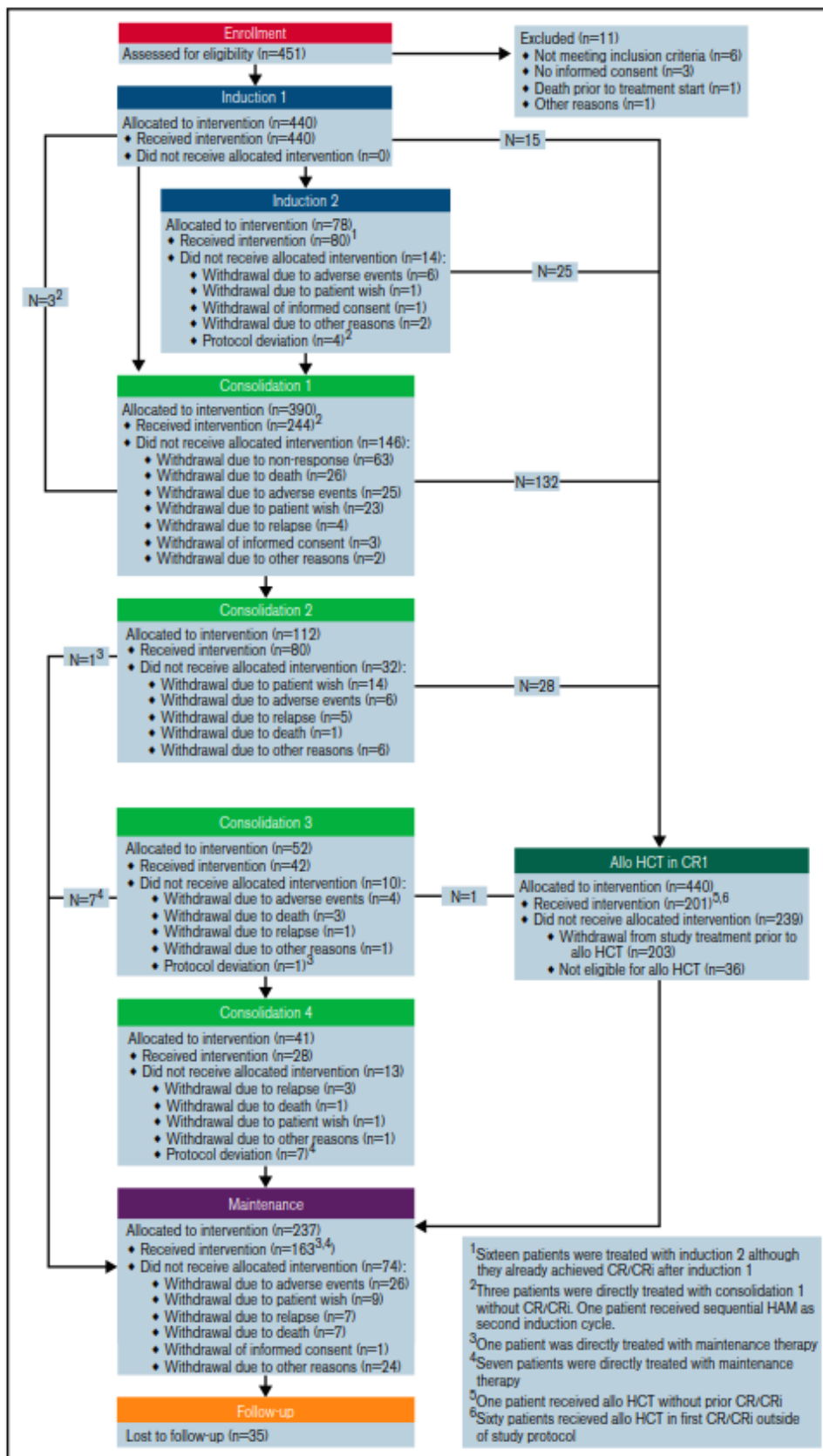


Abbildung 77: Patientenfluss der Studie AMLSG 16-10 [36]

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 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **RATIFY**Studie: **RATIFY**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (primärer Datenschnitt) [51]	A
Studienbericht (finaler Datenschnitt) [105]	B
Protokoll (Studienbericht Abschnitt 16.1.1) [51, 105]	C
Statistischer Analyseplan (Studienbericht Abschnitt 16.1.9) [51, 105]	D
Registereinträge [66–70]	E
Publikationen [3, 63–65]	F
Zusätzliche Analysen, siehe Anhang 4-G.4	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:

Die Studie **RATIFY** ist eine randomisierte doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung adäquat verdeckt und Patienten wie Behandler und Untersucher waren verblindet.

A-G

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral als Blockrandomisierung. Es wurde stratifiziert nach Mutationsstatus (FLT3-TKD ohne ITD, ITD im Allelverhältnis <0,7 mit oder ohne FLT3-TKD und ITD im Allelverhältnis ≥0,7 mit oder ohne FLT3-TKD), die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde mit der Software CALGB IS Client erstellt.

A-G

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Randomisierungsdaten waren bis zur Entblindung für keine der an der Studie beteiligten Personen zugänglich. Ausnahmen bildeten lediglich ein unabhängiger Statistiker und ein unabhängiger Programmierer sowie die Mitglieder des Data Safety Monitoring Boards.

A-G

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren zu jeder Zeit verblindet. Die Identität der Behandlung war durch Verwendung identischer Verpackung, Beschriftung, Administrationsschemata, Erscheinung sowie durch identischen Geschmack und Geruch verdeckt.

A-G

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine doppelte Verblindung war zu jeder Zeit gewährleistet. Randomisierungsdaten waren bis zur Entblindung für keine der an der Studie beteiligten Personen zugänglich. Ausnahmen bildeten lediglich ein unabhängiger Statistiker und ein unabhängiger Programmierer sowie die Mitglieder des Data Safety Monitoring Boards (siehe Studienbericht vom 5. Juli 2016 Abschnitt 9.4.5 und Appendix 16.1.7). Die Identität der Behandlung war durch Verwendung identischer Verpackung, Beschriftung, Administrationsschemata, Erscheinung sowie durch identischen Geschmack und Geruch verdeckt.

A-G

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A-G

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, aber von der Auswertung ausgeschlossen (n=2/719), da keine ordnungsgemäße Einwilligungserklärung vorlag und auch nicht bereitgestellt werden konnte. Die Daten dieser beiden Patienten wurden infolgedessen gelöscht und konnten nicht ausgewertet werden. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patienten ist von keinem relevanten Einfluss auf die Ergebnisse auszugehen.

A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie **RATIFY** ist eine randomisierte doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung adäquat verdeckt, und Patienten wie Behandler und Untersucher waren verblindet. Alle relevanten Endpunkte wurden berichtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Andere endpunktübergreifende Verzerrungsrisiken wurden nicht festgestellt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft. Das geringe Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung bestätigt [18].

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet.

A-G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips (Gesamtpopulation, ohne Zensierung nach SZT) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber von der Auswertung ausgeschlossen. Da es sich lediglich um zwei von insgesamt 719 randomisierten Patienten handelt (Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung: 0,3%), wird diese Abweichung nicht als relevant eingestuft.

A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinträchtigen.

A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch (Gesamtpopulation, ohne Zensierung nach SZT)**

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet und es waren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte festzustellen. Das Verzerrungspotenzial wird für die Hauptanalyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* insgesamt als niedrig eingestuft. Das geringe Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung bestätigt [18].

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet.

A-G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber ausgeschlossen. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung liegt bei 0,3% (2/719 Patienten), sodass diese Abweichung nicht als relevant eingestuft wird.

A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinträchtigen.

A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für alle Auswertungen des Endpunkts gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte festzustellen

waren. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet.

A-G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber ausgeschlossen (CSR). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung liegt bei 0,3% (2/719 Patienten), sodass diese Abweichung nicht als relevant eingestuft wird.

In die Auswertung des Endpunkts *Krankheitsfreies Überleben* wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen erreicht hatten. Eine relevante Verletzung des ITT-Prinzips liegt nicht vor, da die Patienten für den Arm ausgewertet wurden, für den sie randomisiert wurden. Die Randomisierung ist in dieser Auswertung allerdings nicht aufrechterhalten. Das Ausmaß der Verzerrung kann jedoch als gering eingestuft werden, da bei Vergleich der Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn kein Unterschied festzustellen ist zwischen Patienten, welche im Studienverlauf eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen erreicht haben und allen Studienpatienten, inklusive solchen mit einem Therapieversagen (siehe Anhang 4-G.3). Es kann somit hinsichtlich des Endpunkts *Ereignisfreies Überleben* von einer Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen hinsichtlich wichtiger Prognosefaktoren ausgegangen werden.

A-G**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinträchtigen.

A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Für alle Auswertungsvarianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte festzustellen waren. Eine relevante Verletzung des ITT-Prinzips liegt nicht vor, da die Patienten für den Arm ausgewertet wurden, für den sie randomisiert wurden. Zudem ist bei Vergleich der Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn kein Unterschied festzustellen zwischen Patienten, welche im Studienverlauf eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen erreicht haben, und allen Studienpatienten, inklusive solchen mit einem Therapieversagen (siehe Anhang 4-G.3). Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben* insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Komplettremission**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet.

A-G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber ausgeschlossen (CSR). Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung liegt bei 0,3% (2/719 Patienten), sodass diese Abweichung nicht als relevant eingestuft wird.

A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte festgestellt.

A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Komplettremission* wurde

in der Studie **RATIFY** daher als niedrig eingeschätzt. Das geringe Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Komplettremission* wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung bestätigt [18].

Endpunkt: Remissionsdauer**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet

A-G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber ausgeschlossen. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung liegt bei 0,3% (2/719 Patienten), sodass diese Abweichung nicht als relevant eingestuft wird.

In die Auswertung des Endpunkts *Remissionsdauer* wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen erreicht hatten. Eine relevante Verletzung des ITT-Prinzips liegt nicht vor, da die Patienten für den Arm ausgewertet wurden, für den sie randomisiert wurden. Die Randomisierung ist in dieser Auswertung allerdings nicht aufrechterhalten. Das Ausmaß der Verzerrung kann jedoch als gering eingestuft werden, da bei Vergleich der Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn kein Unterschied festzustellen ist zwischen Patienten, welche im Studienverlauf eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen erreicht haben, und allen Studienpatienten, inklusive solchen mit einem Therapieversagen (siehe Anhang 4-G.3). Es kann somit hinsichtlich des Endpunkts *Remissionsdauer* von einer Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen hinsichtlich wichtiger Prognosefaktoren ausgegangen werden.

A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinträchtigen.

A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Für alle Auswertungsvarianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte festzustellen waren. Eine relevante Verletzung des ITT-Prinzips liegt nicht vor, da die Patienten für den Arm ausgewertet wurden, für den sie randomisiert wurden. Zudem ist bei Vergleich der Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn kein Unterschied festzustellen zwischen Patienten, welche im Studienverlauf eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen erreicht haben, und allen Studienpatienten, inklusive solchen mit einem Therapieversagen (siehe Anhang 4-G.3). Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Remissionsdauer* insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Stammzelltransplantation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet.

A-G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein)Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber ausgeschlossen. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung liegt bei 0,3% (2/719 Patienten), sodass diese Abweichung nicht als relevant eingestuft wird.

Das ITT-Prinzip wurde für die Auswertung der Gesamthäufigkeit der Stammzelltransplantation und der Zeit bis zur SZT insgesamt adäquat umgesetzt, da die Gesamtpopulation betrachtet wurde.

A-G**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte festgestellt.

A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde für die Auswertung der Gesamthäufigkeit der Stammzelltransplantationen und der Zeit bis zur SZT insgesamt adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für die Auswertung der *Stammzelltransplantationen* insgesamt wurde in der Studie **RATIFY** daher als niedrig eingeschätzt. Das geringe Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Stammzelltransplantation* wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung bestätigt [18].

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet.

A-G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Sicherheitsauswertung (Safety Set, SAS) umfasst alle Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Midostaurin oder Placebo) erhalten hatten. Alle Patienten wurden dem Arm zugeordnet, dessen Studienmedikation sie erhalten hatten. Insgesamt 37 Patienten hatten weder Midostaurin noch Placebo erhalten und wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Zwei Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, erhielten Midostaurin. Sie wurden für die Auswertung der Sicherheit dem Midostaurin-Arm zugeteilt.

Dies entspricht dem international üblichen Standardvorgehen bei Sicherheitsanalysen, und eine ITT-Analyse würde dem Ziel einer Sicherheitsanalyse widersprechen.

Die Analyse der *Unerwünschten Ereignisse* („as-treated“) wird als angemessen erachtet und es wird nicht von einer hohen Verzerrung ausgegangen. Dies bestätigte der G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung, in der die Umsetzung des ITT-Prinzips in der **RATIFY**-Studie insgesamt als adäquat erachtet wird [18].

A-G

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

A-G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Novartis war in allen Regionen außer Nordamerika der Sponsor der Studie **RATIFY**. In Nordamerika war die Studie als „Investigator-initiated trial“ gemeldet. Hier unterschied sich die Erfassung der *Unerwünschten Ereignisse* von den anderen Regionen. In Nordamerika wurden *Unerwünschte Ereignisse* der Grade 1 und 2 nicht umfänglich erfasst. Lediglich eine Vorselektion spezifischer Ereignisse wurde auch dann dokumentiert, wenn sie den Graden 1 und 2 zuzuordnen waren. Alle Ereignisse der Grade 3 und 4 wurden umfänglich dokumentiert. In allen anderen Regionen erfolgte die Dokumentation der *Unerwünschten Ereignisse* jeglichen Grades. Aufgrund der abweichenden Erfassung in Nordamerika wird in den Auswertungen nach Regionen (Nordamerika vs. alle anderen Zentren außer Nordamerika) unterschieden. Ereignisse der Grade ≥ 3 werden für alle Zentren berichtet, Ereignisse aller Grade werden für die nicht-nordamerikanischen Zentren berichtet. Dies stellt einen potenziellen Verzerrungsaspekt dar. Das Potenzial wird aber als niedrig eingestuft, da das Auswertungsprinzip in beiden Gruppen gleichermaßen angewendet wird. Die mittlere Expositionsdauer war für die Gesamtstudie in der Midostaurin-Gruppe etwas höher als in der Placebo-Gruppe (136 vs. 105 Tage). Daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nachträglich u.a. Ereigniszeitanalysen für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* durchgeführt.

A-G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet. Die Analyse der *Unerwünschten Ereignisse* („as-treated“) wird als angemessen erachtet und eine ITT-Analyse würde dem Ziel einer Sicherheitsanalyse widersprechen. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren haben keine Auswirkungen auf die Gesamtbewertung. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Analysen daher als niedrig eingestuft. Das geringe Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde bereits im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 nach der Markteinführung bestätigt [18].

Tabelle 4-104 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **AMLSG 16-10**Studie: **AMLSG 16-10**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [52]	A
Protokoll (Studienbericht Appendix F) [52]	B
Statistischer Analyseplan (Studienbericht Appendix F) [52]	C
Registereintrag [106]	D
Publikation von Döhner et al. (2022) [36]	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie **AMLSG 16-10** handelt sich um eine einarmige Studie mit einem historischen Vergleich.
A-E

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:

Die Studien der historischen Kontrolle wurden zwischen 1993 und 2008 durchgeführt und die Studie **AMLSG 16-10** im Zeitraum zwischen 2012 und 2020 (CSR). Der erste Patient der **RATIFY**-Studie, die als zusätzlicher historischer Vergleich herangezogen wird, wurde am 3. Juli 2008 randomisiert. Die Gruppen wurden demzufolge nicht zeitlich parallel verfolgt.

A-E

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:

Es wurden umfangreiche statistische Verfahren eingesetzt, um Unterschiede zwischen der Studienpopulation **AMLSG 16-10** und der historischen Kontrolle hinsichtlich wichtiger Prognosefaktoren auszugleichen. Die Studienpopulation der **AMLSG 16-10**-Studie unterschied sich von der historischen Kontrolle bei Faktoren wie dem ECOG-Status und der ELN-Risikogruppe (siehe Tabelle 4-71), die bei der statistischen Analyse nicht angemessen berücksichtigt wurden. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Studienpopulationen hinsichtlich anderer, nicht untersuchter Merkmale unterscheiden. Daher ist es unklar, ob die Gruppen hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren vergleichbar sind.

A-E

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie und die Patienten waren nicht verblindet.

A-E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie und die behandelnden Personen waren nicht verblindet.

A-E

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Endpunkte vor. Alle relevanten Endpunkte sind im Studienbericht dargestellt.

A-E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte ein PS-adjustierter historischer Vergleich. eine Verzerrung kann bei indirekten Vergleichen i.A. nicht ausgeschlossen werden.

A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der AMLSG-Studie 16-10 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie, die aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt gilt. Das Verzerrungspotenzial wird demzufolge auf Studienebene als hoch eingestuft.

A-E

Endpunkt: Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **AMLSG 16-10** handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

A-E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 11 der insgesamt 451 in die Studie eingeschlossenen Patienten aus der primären FAS-Analyse ausgeschlossen. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Analyse liegt damit unterhalb von 5% (Döhner et al., 2022), sodass nicht von einer relevanten Verletzung des ITT-Prinzips ausgegangen wird. Die FAS-Population wird daher als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips eingestuft.

A-E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet und berichtet.

A-E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte ein PS-adjustierter historischer Vergleich. Eine Verzerrung kann bei indirekten Vergleichen i.A. nicht ausgeschlossen werden.

A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **AMLSG 16-10** handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

A-E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 11 der insgesamt 451 in die Studie eingeschlossenen Patienten aus der primären FAS-Analyse ausgeschlossen. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Analyse liegt damit unterhalb von 5% (Döhner et al., 2022), sodass nicht von einer relevanten Verletzung des ITT-Prinzips ausgegangen wird. Die FAS-Population wird daher als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips eingestuft.

A-E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet und berichtet.

A-E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte ein PS-adjustierter historischer Vergleich. eine Verzerrung kann bei indirekten Vergleichen i.A. nicht ausgeschlossen werden.

A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Endpunkt: Rezidivfreies (Krankheitsfreies) Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **AMLSG 16-10** handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

A-E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bezogen auf den Endpunkt *Rezidivfreies Überleben* wird das ITT-Prinzip verletzt, da sich die Analyse auf Patienten in Komplettremission beschränkt. Es liegen keine Auswertungen vor, anhand derer sich die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen bei der Teilpopulation der Patienten in Komplettremission bewerten ließe.

A-E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

A-E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte ein PS-adjustierter historischer Vergleich. eine Verzerrung kann bei indirekten Vergleichen i.A. nicht ausgeschlossen werden.

A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Endpunkt: Komplettremission**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **AMLSG 16-10** handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

A-E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 11 der insgesamt 451 in die Studie eingeschlossenen Patienten aus der primären FAS-Analyse ausgeschlossen. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Analyse liegt damit unterhalb von 5% (Döhner et al., 2022), sodass nicht von einer relevanten Verletzung des ITT-Prinzips ausgegangen wird. Die FAS-Population wird daher als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips eingestuft.

A-E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

A-E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte ein PS-adjustierter historischer Vergleich. eine Verzerrung kann bei indirekten Vergleichen i.A. nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **AMLSG 16-10** handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

A-E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

A-D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde nur für die **AMLSG 16-10**-Studienpopulation ausgewertet ohne historischen Vergleich.

A-D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **AMLSG 16-10** handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

A-E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Sicherheitsanalysen über alle Behandlungsphasen hinweg gingen alle 440 Patienten der FAS-Population ein.

A-E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

A-E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde nur für die **AMLSG 16-10**-Studienpopulation ausgewertet ohne historischen Vergleich.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimsanalysen, 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 Interimsanalysen 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 Interimsanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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:

Anhang 4-G:

Anhang 4-G.1: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT getrennt nach Altersgruppen (AMLSG 16-10)

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

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)		Patienten ≤60 Jahre (N=312)		Patienten >60 Jahre (N=128)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Insgesamt	440	113 (26)	312	77 (25)	128	36 (28)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Thrombozytopenie	440	19 (4)	312	14 (4)	128	5 (4)
Leukopenie	440	3 (1)	312	1 (0)	128	2 (2)
Panzytopenie	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Herzerkrankungen						
Herzversagen	440	2 (0)	312	2 (1)	128	0 (0)
Extrasystolen	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Funktionsstörung des rechten Ventrikels	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Ventrikuläre Tachykardie	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Augenerkrankungen						
Oberflächliche Augenerkrankung	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Übelkeit	440	15 (3)	312	11 (4)	128	4 (3)
Durchfall	440	4 (1)	312	3 (1)	128	1 (1)
Abdominalschmerz	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Schmerzen im Oberbauch	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Abdominelles Symptom	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Kolitis	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Gastrointestinale Erkrankung	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Pankreatitis	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Erbrechen	440	3 (1)	312	3 (1)	128	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Schleimhautentzündung	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen						
Hepatotoxizität	440	3 (1)	312	3 (1)	128	0 (0)
Akute Cholezystitis	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Leberversagen	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Leberfunktion anomal	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Hepatomegalie	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Hyperbilirubinämie	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)

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

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)		Patienten ≤60 Jahre (N=312)		Patienten >60 Jahre (N=128)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen des Immunsystems						
Graft-versus-Host-Erkrankung des Gastrointestinaltraktes	440	4 (1)	312	0 (0)	128	4 (3)
Graft-versus-Host-Syndrom	440	3 (1)	312	1 (0)	128	2 (2)
Graft-versus-Host-Erkrankung der Leber	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Graft-versus-Host-Erkrankung der Haut	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Sepsis	440	3 (1)	312	2 (1)	128	1 (1)
Zytomegalovirus-Infektion	440	2 (0)	312	2 (1)	128	0 (0)
Herpes Zoster	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Pneumonie	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Pneumonie durch Pilze	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Untersuchungen						
Alaninaminotransferase erhöht	440	2 (0)	312	2 (0)	128	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	440	4 (1)	312	3 (1)	128	1 (1)
QT im Elektrokardiogram verlängert	440	3 (1)	312	1 (0)	128	2 (2)
Aspartataminotransferase erhöht	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Bilirubin im Blut erhöht	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Hämoglobin erniedrigt	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Leberenzyme erhöht	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Still-Krankheit	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems						
Hirnblutung	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Demyelinisierende Polyneuropathie	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Leukoenzephalopathie	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Polyneuropathie	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Synkope	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen						
Psychotische Erkrankung	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege						
Nierenversagen	440	2 (0)	312	1 (0)	128	1 (1)

AMLSG-Studie 16-10	Alle Patienten (N=440)		Patienten ≤60 Jahre (N=312)		Patienten >60 Jahre (N=128)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Alveolitis	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Lungenerkrankung	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Pleuraerguss	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Ausschlag	440	1 (0)	312	0 (0)	128	1 (1)
Urtikaria	440	1 (0)	312	1 (0)	128	0 (0)
N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

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

Anhang 4-G.2: Case Retrieval Strategy

Safety Topic Of Interest	SOC	Data Domain	MedDRA Code	MedDRA Term	MedDRA Level	MedDRA Qualifier
Vertigo	Ear and labyrinth disorders	MEDDRA	90002894	ADR_IND Vertigo [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Upper Respiratory Tract Infection	Infections and infestations	MEDDRA	90004777	ADR Upper respiratory tract infection [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	MEDDRA	20000031	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ)	MQ2	BROAD
Skin toxicity	Skin and subcutaneous tissue disorders	MEDDRA	20000020	Severe cutaneous adverse reactions (SMQ)	MQ1	BROAD
Reproductive and developmental toxicity	Reproductive system and breast disorders	MEDDRA	20000185	Pregnancy and neonatal topics (SMQ)	MQ1	BROAD
Pneumonitis	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90012671	Pneumonitis_ADR [PKC412] (CMQ)	NMQ1	
Pericardial Effusion	Cardiac disorders	MEDDRA	90004477	ADR Pericardial effusion [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Lipase Increased	Investigations	MEDDRA	90002654	ADR Lipase increased [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Hypokalaemia	Metabolism and nutrition disorders	MEDDRA	90002729	ADR_IND Hypokalaemia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Herpes Zoster	Infections and infestations	MEDDRA	90004345	ADR Herpes zoster [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Gastrointestinal Haemorrhage	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90002732	ADR Gastrointestinal haemorrhage [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Dermatitis exfoliative - ADR	Skin and subcutaneous tissue disorders	MEDDRA	90002659	ADR Dermatitis exfoliative [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Bronchitis	Infections and infestations	MEDDRA	90004667	ADR Bronchitis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Blood Bilirubin Increased	Investigations	MEDDRA	90002980	ADR Blood bilirubin increased [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Acute febrile neutrophilic dermatosis	Skin and subcutaneous tissue disorders	MEDDRA	90013955	Acute febrile neutrophilic dermatosis [PKC412] (CMQ)	NMQ1	

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

Safety Topic Of Interest	SOC	Data Domain	MedDRA Code	MedDRA Term	MedDRA Level	MedDRA Qualifier
Skin Malignancy	Skin and subcutaneous tissue disorders	MEDDRA	20000173	Skin neoplasms, malignant and unspecified (SMQ)	MQ1	BROAD
Sinusitis noninfective	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90004474	ADR Sinusitis noninfective [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Pleural Effusion	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90003538	ADR Pleural effusion [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Laryngeal Pain	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90004611	ADR Laryngeal pain [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Ischemic cardiac disorders/myocardial infarction	Cardiac disorders	MEDDRA	20000043	Ischaemic heart disease (SMQ)	MQ1	NARROW
Hypernatraemia	Metabolism and nutrition disorders	MEDDRA	90004627	ADR Hypernatraemia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Haematoma	Vascular disorders	MEDDRA	90007051	ADR Haematoma [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Fatigue	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90002734	ADR Fatigue [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Dyspnoea	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90002637	ADR Dyspnoea [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Drug-drug interactions with OATP1B1 P-gp and BCRP transporter substrates	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90000024	Interactions (PSUR) [STANDARD] (NMQ)	NMQ1	
Disturbance In Attention	Nervous system disorders	MEDDRA	90003151	ADR Disturbance in attention [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Diarrhoea	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90002576	ADR_IND Diarrhoea [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Chills	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90003070	ADR Chills [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Cardiac failure_FDA definition	Cardiac disorders	MEDDRA	90013800	Cardiac failure_FDA search [PKC412] (CMQ)	NMQ1	BROAD

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

Safety Topic Of Interest	SOC	Data Domain	MedDRA Code	MedDRA Term	MedDRA Level	MedDRA Qualifier
Cardiac dysfunction_broad scope_FDA	Cardiac disorders	MEDDRA	20000004	Cardiac failure (SMQ)	MQ1	BROAD
Asthenia	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90002570	ADR Asthenia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Amylase Increased	Investigations	MEDDRA	90003403	ADR Amylase increased [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Acute myeloid leukaemia	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	MEDDRA	90007052	ADR_IND Acute myeloid leukaemia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Vomiting	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90002587	ADR_IND Vomiting [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Thrombocytopenia_SMQ	Blood and lymphatic system disorders	MEDDRA	20000031	Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ)	MQ2	NARROW
Thrombocytopenia_CMQ	Blood and lymphatic system disorders	MEDDRA	90002579	ADR_IND Thrombocytopenia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Systemic Mastocytosis	Blood and lymphatic system disorders	MEDDRA	90003636	IND Systemic mastocytosis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Photosensitivity reactions	Skin and subcutaneous tissue disorders	MEDDRA	90000921	Photosensitivity reactions [STANDARD] (NMQ)	NMQ1	
Pain In Extremity	Musculoskeletal and connective tissue disorders	MEDDRA	90002555	ADR Pain in extremity [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Oral Herpes	Infections and infestations	MEDDRA	90003281	ADR Oral herpes [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	NARROW
Opportunistic infections	Infections and infestations	MEDDRA	20000235	Opportunistic infections (SMQ)	MQ1	NARROW
Neck Pain	Musculoskeletal and connective tissue disorders	MEDDRA	90003481	ADR Neck pain [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Lymphocyte Count Decreased	Investigations	MEDDRA	90003218	ADR Lymphocyte count decreased [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Hypotension	Vascular disorders	MEDDRA	90002744	ADR Hypotension [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Contusion	Injury, poisoning and procedural complications	MEDDRA	90003597	ADR Contusion [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	

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

Safety Topic Of Interest	SOC	Data Domain	MedDRA Code	MedDRA Term	MedDRA Level	MedDRA Qualifier
Bone Pain	Musculoskeletal and connective tissue disorders	MEDDRA	90003138	ADR_IND Bone pain [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Acute febrile neutrophilic dermatosis_FDA	Skin and subcutaneous tissue disorders	MEDDRA	10000748	Acute febrile neutrophilic dermatosis	PT	
Weight Increased	Investigations	MEDDRA	90002920	ADR Weight increased [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Ventricular Tachycardia	Cardiac disorders	MEDDRA	20000058	Ventricular tachyarrhythmias (SMQ)	MQ4	NARROW
Use during lactation	Injury, poisoning and procedural complications	MEDDRA	20000189	Neonatal exposures via breast milk (SMQ)	MQ3	
Urinary Tract Infection	Infections and infestations	MEDDRA	90004126	ADR Urinary tract infection [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
QT Prolongation	Cardiac disorders	MEDDRA	20000001	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)	MQ1	BROAD
Oedema Peripheral	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90002819	ADR Oedema peripheral [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Interstitial lung disease	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90012670	Interstitial lung disease-ADR [PKC412] (CMQ)	NMQ1	
Fall	Injury, poisoning and procedural complications	MEDDRA	90003343	ADR Fall [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Drug-drug interactions with strong CYP3A4 inducers	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90000024	Interactions (PSUR) [STANDARD] (NMQ)	NMQ1	
Back Pain	Musculoskeletal and connective tissue disorders	MEDDRA	90003455	ADR Back pain [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
BSEP inhibition	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	20000009	Cholestasis and jaundice of hepatic origin (SMQ)	MQ3	BROAD
Alanine Aminotransferase Increased	Investigations	MEDDRA	90002783	ADR Alanine aminotransferase increased [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Activated partial thromboplastin time prolonged	Investigations	MEDDRA	90005945	ADR Activated partial thromboplastin time prolonged [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Stomatitis	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90002595	ADR Stomatitis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	

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

Safety Topic Of Interest	SOC	Data Domain	MedDRA Code	MedDRA Term	MedDRA Level	MedDRA Qualifier
Severe infections	Infections and infestations	MEDDRA	10021881	Infections and infestations	SOC	
QTc prolongation	Cardiac disorders	MEDDRA	20000001	Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)	MQ1	NARROW
Pulmonary Toxicity (including pleural effusion and interstitial lung disease)	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90004295	Pulmonary toxicity [PKC412] (CMQ)	NMQ1	
Oedema	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90002818	ADR_IND Oedema [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Neutropenic sepsis	Infections and infestations	MEDDRA	90007071	ADR Neutropenic sepsis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Nausea	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90003135	ADR_IND Nausea [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	MEDDRA	90003220	ADR Lymphopenia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Lipase and amylase elevations / Pancreatitis	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	20000022	Acute pancreatitis (SMQ)	MQ1	BROAD
Haemorrhoids	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90003502	ADR_IND Haemorrhoids [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Drug-drug interaction with Strong CYP3A4 inhibitors	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90000024	Interactions (PSUR) [STANDARD] (NMQ)	NMQ1	
Dizziness	Nervous system disorders	MEDDRA	90003134	ADR Dizziness [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Device related infection	Infections and infestations	MEDDRA	90007069	ADR Device related infection [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Aspartate Aminotransferase Increased	Investigations	MEDDRA	90002569	ADR Aspartate aminotransferase increased [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Acute Respiratory Distress Syndrome	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90003248	ADR Acute respiratory distress syndrome [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Use in pediatric population	Injury, poisoning and procedural complications	MEDDRA	10053762	Off label use	PT	
Tremor	Nervous system disorders	MEDDRA	90002578	ADR Tremor [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Pyrexia	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90002530	ADR Pyrexia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	

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

Safety Topic Of Interest	SOC	Data Domain	MedDRA Code	MedDRA Term	MedDRA Level	MedDRA Qualifier
Petechiae	Skin and subcutaneous tissue disorders	MEDDRA	90003536	ADR_IND Petechiae [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Oropharyngeal Pain	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90002529	ADR_IND Oropharyngeal pain [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Neutrophil count decreased	Blood and lymphatic system disorders	MEDDRA	90004797	ADR Neutrophil count decreased [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Necrotizing hemorrhagic gastritis	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	20000106	Gastrointestinal ulceration (SMQ)	MQ2	
Nasopharyngitis	Infections and infestations	MEDDRA	90002645	ADR Nasopharyngitis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	MEDDRA	90002910	ADR Leukopenia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Hyperhidrosis	Skin and subcutaneous tissue disorders	MEDDRA	90003521	ADR Hyperhidrosis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Hypercalcaemia	Metabolism and nutrition disorders	MEDDRA	90002743	ADR Hypercalcaemia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Headache	Nervous system disorders	MEDDRA	90002396	ADR_IND Headache [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Haemoglobin Decreased	Investigations	MEDDRA	90003512	ADR Haemoglobin decreased [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Dyspepsia	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90002636	ADR_IND Dyspepsia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Cardiac dysfunction	Cardiac disorders	MEDDRA	20000004	Cardiac failure (SMQ)	MQ1	NARROW
Use in patients with severe hepatic impairment	Hepatobiliary disorders	MEDDRA	20000005	Hepatic disorders (SMQ)	MQ1	BROAD
Syncope	Nervous system disorders	MEDDRA	90002897	ADR Syncope [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Sinus Tachycardia	Cardiac disorders	MEDDRA	90003648	ADR_IND Sinus tachycardia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Neutropenic colitis	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90011990	Neutropenic colitis [PKC412] (CMQ)	NMQ1	
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	MEDDRA	20000030	Haematopoietic leukopenia (SMQ)	MQ2	NARROW
Insomnia	Psychiatric disorders	MEDDRA	90002397	ADR_IND Insomnia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	

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

Safety Topic Of Interest	SOC	Data Domain	MedDRA Code	MedDRA Term	MedDRA Level	MedDRA Qualifier
Hyperuricaemia	Metabolism and nutrition disorders	MEDDRA	90002726	ADR_IND Hyperuricaemia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Hypertension	Vascular disorders	MEDDRA	90002723	ADR_IND Hypertension [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Erysipelas	Infections and infestations	MEDDRA	90006687	ADR_IND Erysipelas [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Drug-drug interactions with substrates for CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and oral contraceptives	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90000024	Interactions (PSUR) [STANDARD] (NMQ)	NMQ1	
Cough	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90002658	ADR_IND Cough [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Constipation	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90002394	ADR_IND Constipation [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Cardiac dysfunction for Argus_Broad PTs	Cardiac disorders	MEDDRA	90013764	Cardiac failure-Broad PTs [PKC412] (CMQ)	NMQ1	
Anorectal discomfort	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90005961	ADR Anorectal discomfort [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Anaphylactic Shock	Immune system disorders	MEDDRA	90002971	ADR Anaphylactic shock/ Anaphylactoid shock [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Abdominal Discomfort	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90003381	ADR Abdominal discomfort [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Sepsis	Infections and infestations	MEDDRA	90003883	ADR Sepsis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Pneumonia	Infections and infestations	MEDDRA	90004108	ADR Pneumonia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Pericardial conditions	Cardiac disorders	MEDDRA	90014156	Pericardial disorders [PKC412] (CMQ)	NMQ1	NARROW
Keratitis	Eye disorders	MEDDRA	90005494	ADR Keratitis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
ILD_Pneumonitis	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	20000042	Interstitial lung disease (SMQ)	MQ1	NARROW
Hypersensitivity	Immune system disorders	MEDDRA	90002722	ADR Hypersensitivity [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Hyperglycaemia	Metabolism and nutrition disorders	MEDDRA	90002721	ADR_IND Hyperglycaemia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	

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

Safety Topic Of Interest	SOC	Data Domain	MedDRA Code	MedDRA Term	MedDRA Level	MedDRA Qualifier
Febrile neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	MEDDRA	90003845	ADR Febrile neutropenia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Eyelid Oedema	Eye disorders	MEDDRA	90003342	ADR Eyelid oedema [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Epistaxis	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	MEDDRA	90003458	ADR Epistaxis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Effect of genomic polymorphisms of CYP3A4/CYP3A5 on pharmacokinetics of midostaurin and potential risk of treatment-related toxicity	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90000025	Overdose (PSUR) [STANDARD] (NMQ)	NMQ1	
Dry Skin	Skin and subcutaneous tissue disorders	MEDDRA	90003154	ADR Dry skin [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Device related thrombosis	General disorders and administration site conditions	MEDDRA	90007070	ADR Device related thrombosis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Cystitis	Infections and infestations	MEDDRA	90004257	ADR Cystitis [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Arthralgia	Musculoskeletal and connective tissue disorders	MEDDRA	90003453	ADR_IND Arthralgia [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	
Abdominal Pain Upper	Gastrointestinal disorders	MEDDRA	90002526	ADR Abdominal pain upper [ADR_STD] (NMQ)	NMQ1	

Anhang 4-G.3: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen) (RATIFY)

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 1-1j (Page 1 of 4)
 Baseline characteristics
 (Full Analysis Set, subpopulation of patients with CR within 60 days)

	Midostaurin N=213 n(%)	Placebo N=191 n(%)	All patients N=404 n(%)
Baseline characteristics			
<hr/>			
Age (years)			
n	213	191	404
mean (SD)	45.1 (10.74)	46.0 (10.91)	45.5 (10.82)
Median	47.0	49.0	48.0
range (Min - Max)	19 - 59	18 - 59	18 - 59
Gender -n (%)			
Female	109 (51.2)	106 (55.5)	215 (53.2)
Male	104 (48.8)	85 (44.5)	189 (46.8)
Height (cm)			
n	213	191	404
mean (SD)	171.7 (10.04)	169.9 (9.87)	170.9 (9.98)
Median	171.0	170.0	170.0
range (Min - Max)	150 - 204	139 - 193	139 - 204
Weight (kg)			
n	213	191	404
mean (SD)	80.5 (22.00)	79.8 (22.22)	80.1 (22.08)
Median	75.0	75.0	75.0
range (Min - Max)	46 - 166	40 - 182	40 - 182
BSA (m2)			
n	213	191	404
mean (SD)	2.0 (0.29)	1.9 (0.29)	2.0 (0.29)
Median	1.9	1.9	1.9
range (Min - Max)	1 - 3	1 - 3	1 - 3

all percentages based on subpopulation of patients with CR within 60 days within Full Analysis Set

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t1_1j.sas@@/main/3 27JUN23:15:37

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 1-1j (Page 2 of 4)
 Baseline characteristics
 (Full Analysis Set, subpopulation of patients with CR within 60 days)

Baseline characteristics	Midostaurin N=213 n(%)	Placebo N=191 n(%)	All patients N=404 n(%)
<hr/>			
ECOG performance status-n(%)			
0	101 (47.4)	80 (41.9)	181 (44.8)
1	92 (43.2)	89 (46.6)	181 (44.8)
2	17 (8.0)	18 (9.4)	35 (8.7)
3	2 (0.9)	3 (1.6)	5 (1.2)
4	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Race-n (%)			
Asian	5 (2.3)	4 (2.1)	9 (2.2)
Black or African American	6 (2.8)	4 (2.1)	10 (2.5)
White	92 (43.2)	79 (41.4)	171 (42.3)
Unknown	108 (50.7)	101 (52.9)	209 (51.7)
More than one race (1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Not Reported	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.7)
Ethnicity-n (%)			
Hispanic or Latino	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
Non-Hispanic	68 (31.9)	69 (36.1)	137 (33.9)
Missing	0	4 (2.1)	4 (1.0)
Unknown	141 (66.2)	117 (61.3)	258 (63.9)
Not reported	2 (0.9)	0	2 (0.5)
Region -n (%)			
Non North America	135 (63.4)	118 (61.8)	253 (62.6)
North America	78 (36.6)	73 (38.2)	151 (37.4)
Country -n (%)			
United States	74 (34.7)	67 (35.1)	141 (34.9)

all percentages based on subpopulation of patients with CR within 60 days within Full Analysis Set

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t1_1j.sas@@/main/3 27JUN23:15:37

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 1-1j (Page 3 of 4)
 Baseline characteristics
 (Full Analysis Set, subpopulation of patients with CR within 60 days)

Baseline characteristics	Midostaurin N=213 n(%)	Placebo N=191 n(%)	All patients N=404 n(%)
Canada	4 (1.9)	6 (3.1)	10 (2.5)
Germany	81 (38.0)	66 (34.6)	147 (36.4)
Belgium	2 (0.9)	3 (1.6)	5 (1.2)
France	2 (0.9)	2 (1.0)	4 (1.0)
Netherlands	3 (1.4)	2 (1.0)	5 (1.2)
Spain	5 (2.3)	10 (5.2)	15 (3.7)
Austria	6 (2.8)	1 (0.5)	7 (1.7)
Italy	35 (16.4)	26 (13.6)	61 (15.1)
Czech republic	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
Slovakia	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Hungary	0	1 (0.5)	1 (0.2)
FLT3 mutation status 1			
TKD mutated patients	53 (24.9)	43 (22.5)	96 (23.8)
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	101 (47.4)	83 (43.5)	184 (45.5)
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	59 (27.7)	62 (32.5)	121 (30.0)
FLT3 mutation status 2			
TKD mutated patients	53 (24.9)	43 (22.5)	96 (23.8)
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	64 (30.0)	53 (27.7)	117 (29.0)
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	96 (45.1)	92 (48.2)	188 (46.5)
FLT3 mutation subtype			
TKD mutated patients	53 (24.9)	43 (22.5)	96 (23.8)

all percentages based on subpopulation of patients with CR within 60 days within Full Analysis Set

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t1_1j.sas@@/main/3 27JUN23:15:37

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 1-1j (Page 4 of 4)
 Baseline characteristics
 (Full Analysis Set, subpopulation of patients with CR within 60 days)

Baseline characteristics	Midostaurin N=213 n(%)	Placebo N=191 n(%)	All patients N=404 n(%)
ITD mutated patients	160 (75.1)	146 (76.4)	306 (75.7)
Prior MDS			
Yes	3 (1.4)	7 (3.7)	10 (2.5)
No	210 (98.6)	184 (96.3)	394 (97.5)
Cytogenetic profile			
AML with t(8;21) (q22; q22)	11 (5.2)	2 (1.0)	13 (3.2)
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	9 (4.2)	8 (4.2)	17 (4.2)
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2 (0.9)	3 (1.6)	5 (1.2)
Other	178 (83.6)	171 (89.5)	349 (86.4)
Missing	13 (6.1)	7 (3.7)	20 (5.0)
WBC count at baseline			
<50x 10 ⁹ /L	134 (62.9)	119 (62.3)	253 (62.6)
≥ 50x 10 ⁹ /L	75 (35.2)	70 (36.6)	145 (35.9)

all percentages based on subpopulation of patients with CR within 60 days within Full Analysis Set

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t1_1j.sas@@/main/3 27JUN23:15:37

Final version

Anhang 4-G.4: Sensitivitätsanalysen (RATIFY)

Anhang 4-G.4.1: Mortalität

Gesamtüberleben

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-1.2 (Page 1 of 3)
Overall Survival (censoring at the time of SCT)
(Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of deaths (%)	77 (21.4)	84 (23.5)	0.784 (0.575, 1.069)	0.1220
Number of censored (%)	283 (78.6)	273 (76.5)		
Completed 10-year follow-up per protocol*	23 (6.4)	25 (7.0)		
Not completed 10-year follow-up per protocol	41 (11.4)	50 (14.0)		
Last contact date within 6 months - 1 year before cutoff date	0	1 (0.3)		
Last contact date more than 1 year before cutoff date	41 (11.4)	49 (13.7)		
Stem Cell Transplant	219 (60.8)	198 (55.5)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

*Number of patients censored as "Completed 10-year follow-up per protocol" is defined as censoring date (last contact date known to be alive) - randomization date (=registration date) + 1 day >= 3652.5

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-1.2 (Page 2 of 3)
Overall Survival (censoring at the time of SCT)
(Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]				
at 6 months	0.90 (0.86, 0.93)	0.88 (0.83, 0.91)		
at 12 months	0.82 (0.76, 0.86)	0.70 (0.63, 0.76)		
at 18 months	0.75 (0.68, 0.80)	0.63 (0.55, 0.70)		
at 24 months	0.70 (0.63, 0.76)	0.61 (0.53, 0.68)		
at 30 months	0.66 (0.59, 0.73)	0.58 (0.49, 0.65)		
at 36 months	0.65 (0.57, 0.72)	0.58 (0.49, 0.65)		
at 42 months	0.64 (0.56, 0.71)	0.56 (0.47, 0.63)		
at 48 months	0.64 (0.56, 0.71)	0.56 (0.47, 0.63)		
at 54 months	0.64 (0.56, 0.71)	0.56 (0.47, 0.63)		
at 60 months	0.64 (0.56, 0.71)	0.55 (0.46, 0.62)		
at 66 months	0.63 (0.55, 0.71)	0.53 (0.45, 0.61)		
at 72 months	0.63 (0.55, 0.71)	0.53 (0.45, 0.61)		
at 78 months	0.63 (0.55, 0.71)	0.52 (0.43, 0.60)		
at 84 months	0.61 (0.52, 0.69)	0.52 (0.43, 0.60)		
at 90 months	0.61 (0.52, 0.69)	0.52 (0.43, 0.60)		
at 96 months	0.60 (0.51, 0.68)	0.52 (0.43, 0.60)		
at 102 months	0.60 (0.51, 0.68)	0.52 (0.43, 0.60)		
at 108 months	0.59 (0.50, 0.66)	0.52 (0.43, 0.60)		
at 114 months	0.56 (0.46, 0.64)	0.52 (0.43, 0.60)		
at 120 months	0.56 (0.46, 0.64)	0.51 (0.42, 0.59)		
at 126 months	0.56 (0.46, 0.64)	0.51 (0.42, 0.59)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

*Number of patients censored as "Completed 10-year follow-up per protocol" is defined as censoring date (last contact date known to be alive) - randomization date (=registration date) + 1 day >= 3652.5

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-1.2 (Page 3 of 3)
Overall Survival (censoring at the time of SCT)
(Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
at 132 months	0.56 (0.46, 0.64)	0.51 (0.42, 0.59)		
at 138 months	NE (NE, NE)	0.51 (0.42, 0.59)		
at 144 months	NE (NE, NE)	0.51 (0.42, 0.59)		
at 150 months	NE (NE, NE)	0.51 (0.42, 0.59)		
at 156 months	NE (NE, NE)	0.51 (0.42, 0.59)		
at 162 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		
Percentiles (Months) [95% CI]				
25th	17.08 (12.39, 26.94)	9.95 (7.85, 14.39)		
Median	NE (104.8, NE)	NE (27.43, NE)		
75th	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

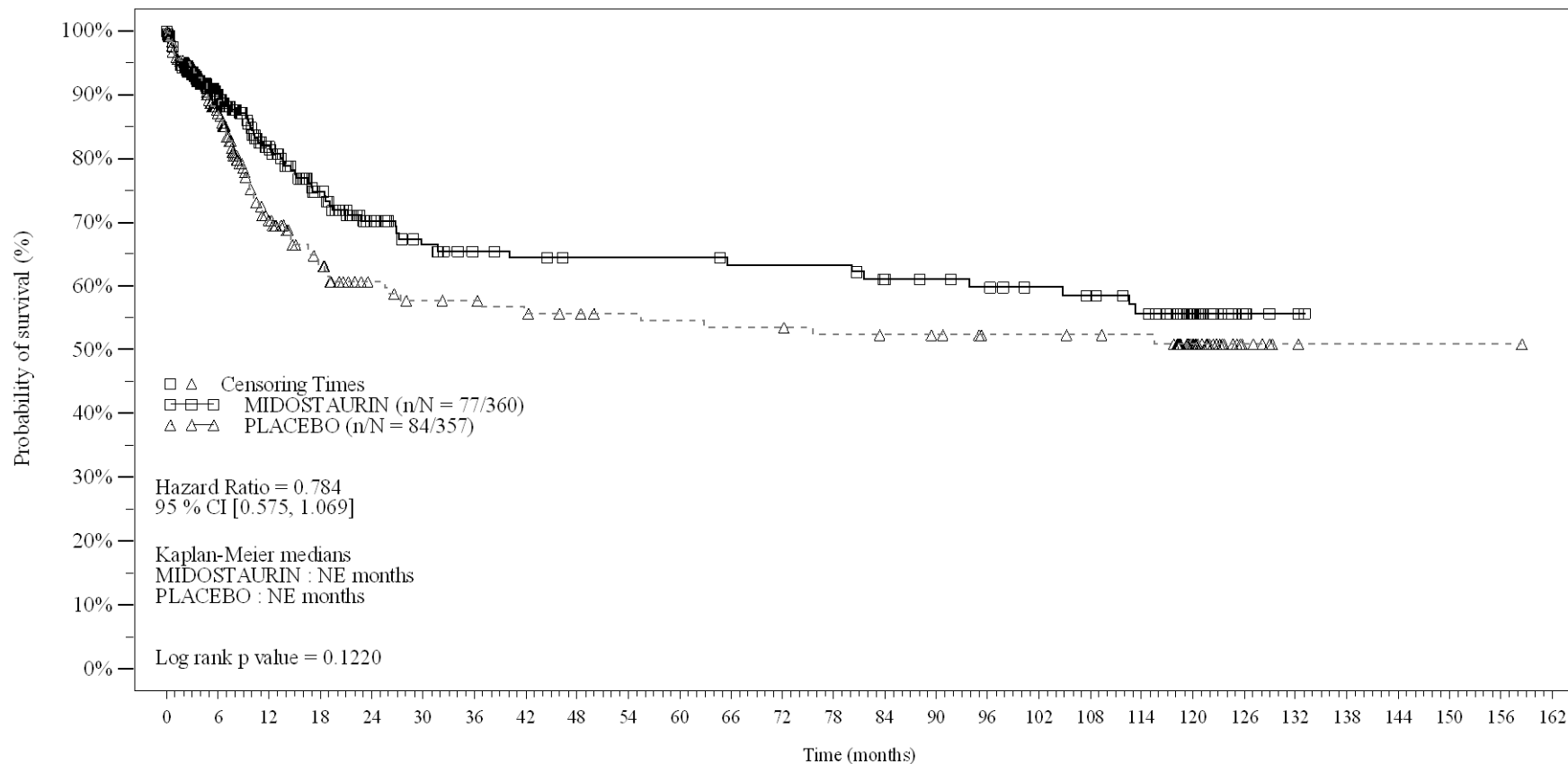
(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

*Number of patients censored as "Completed 10-year follow-up per protocol" is defined as censoring date (last contact date known to be alive) - randomization date (=registration date) + 1 day >= 3652.5

Figure 2-1.2
Overall Survival (censoring at the time of SCT): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
MIDOSTAURIN	360	190	135	105	79	69	63	61	59	59	59	57	57	57	53	51	49	46	44	40	23	5	2	0	0	0	0	0
PLACEBO	357	171	97	77	63	58	57	54	52	50	49	48	46	45	44	41	41	40	39	39	25	6	2	1	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/foskmcens.sas - 27JUN2023 12:08

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-1.3 (Page 1 of 3)
 Overall Survival after Stem Cell Transplantation (SCT) in First Complete Remission (CR1)
 (subset of patients who had SCT in CR1 that occurred within 30 days of last treatment)
 (Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=95)	PLACEBO (N=75)	HR [95% CI]	p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]
Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of deaths (%)	35 (36.8)	38 (50.7)	0.636 (0.401, 1.009)	0.0525
Number of censored (%)	60 (63.2)	37 (49.3)		
Last contact date within 6 months before cutoff date	1 (1.1)	1 (1.3)		
Last contact date within 6 months - 1 year before cutoff date	7 (7.4)	3 (4.0)		
Last contact date more than 1 year before cutoff date	52 (54.7)	33 (44.0)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-1.3 (Page 2 of 3)
 Overall Survival after Stem Cell Transplantation (SCT) in First Complete Remission (CR1)
 (subset of patients who had SCT in CR1 that occurred within 30 days of last treatment)
 (Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=95)	PLACEBO (N=75)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value
			[1]	[2]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.85 (0.76, 0.91)	0.78 (0.67, 0.86)			
at 12 months	0.79 (0.69, 0.86)	0.69 (0.57, 0.78)			
at 18 months	0.73 (0.63, 0.81)	0.63 (0.51, 0.73)			
at 24 months	0.72 (0.62, 0.80)	0.59 (0.47, 0.69)			
at 30 months	0.71 (0.61, 0.79)	0.59 (0.47, 0.69)			
at 36 months	0.71 (0.61, 0.79)	0.58 (0.46, 0.68)			
at 42 months	0.69 (0.58, 0.77)	0.58 (0.46, 0.68)			
at 48 months	0.69 (0.58, 0.77)	0.56 (0.44, 0.67)			
at 54 months	0.69 (0.58, 0.77)	0.56 (0.44, 0.67)			
at 60 months	0.69 (0.58, 0.77)	0.56 (0.44, 0.67)			
at 66 months	0.69 (0.58, 0.77)	0.56 (0.44, 0.67)			
at 72 months	0.68 (0.57, 0.76)	0.55 (0.43, 0.66)			
at 78 months	0.68 (0.57, 0.76)	0.54 (0.41, 0.64)			
at 84 months	0.66 (0.55, 0.74)	0.52 (0.40, 0.63)			
at 90 months	0.64 (0.54, 0.73)	0.52 (0.40, 0.63)			
at 96 months	0.64 (0.54, 0.73)	0.52 (0.40, 0.63)			
at 102 months	0.64 (0.54, 0.73)	0.49 (0.37, 0.60)			
at 108 months	0.62 (0.51, 0.71)	0.49 (0.37, 0.60)			
at 114 months	0.62 (0.51, 0.71)	0.47 (0.35, 0.58)			
at 120 months	0.62 (0.51, 0.71)	0.47 (0.35, 0.58)			
at 126 months	0.62 (0.51, 0.71)	0.47 (0.35, 0.58)			
at 132 months	0.62 (0.51, 0.71)	0.47 (0.35, 0.58)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

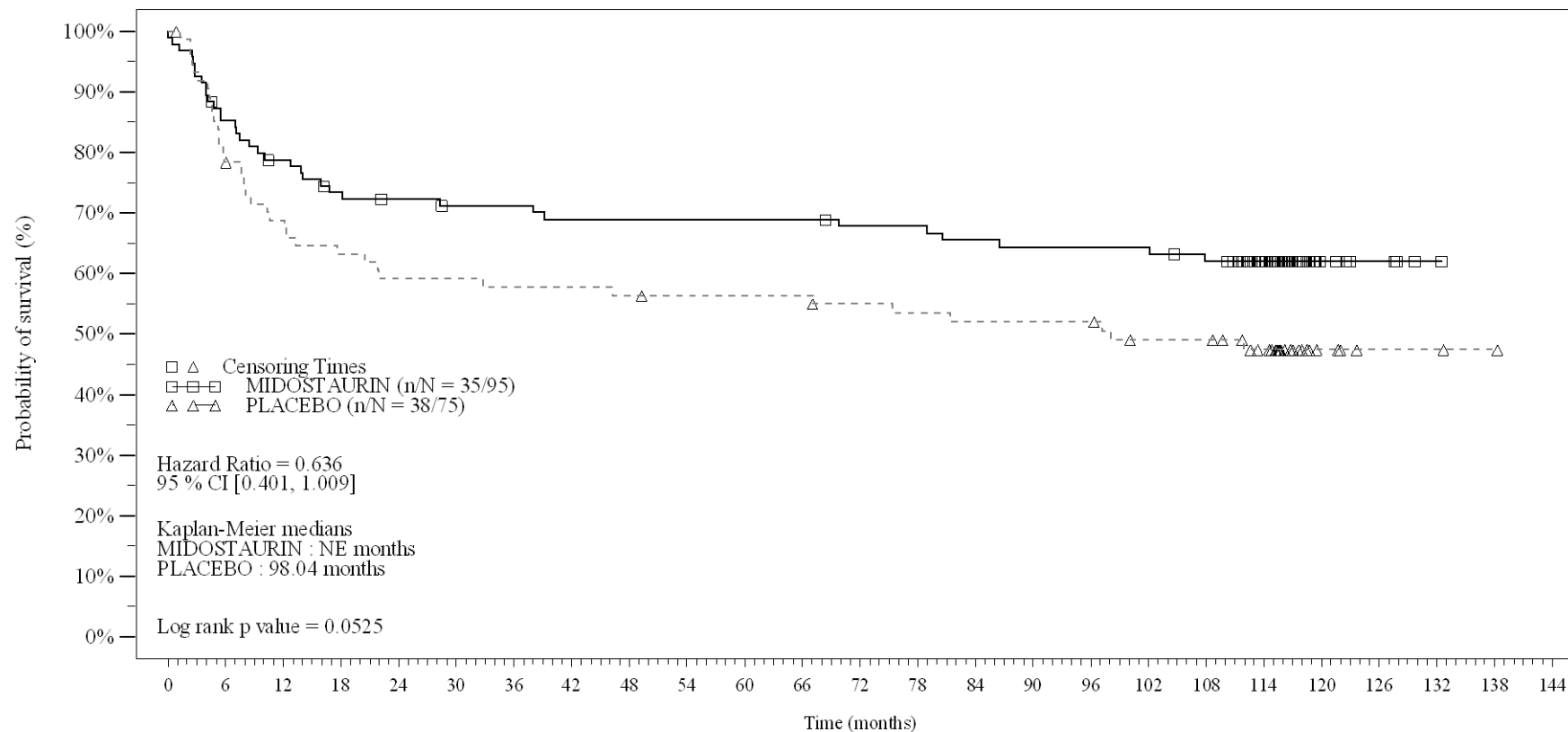
Table 2-1.3 (Page 3 of 3)
 Overall Survival after Stem Cell Transplantation (SCT) in First Complete Remission (CR1)
 (subset of patients who had SCT in CR1 that occurred within 30 days of last treatment)
 (Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=95)		PLACEBO (N=75)		HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
	at 138 months	NE	(NE, NE)	0.47	(0.35, 0.58)	
at 144 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
at 150 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
at 156 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
at 162 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
Percentiles (Months) [95% CI]						
25th	15.90	(7.06, 80.49)	7.89	(4.73, 13.31)		
Median	NE	(NE, NE)	98.04	(20.44, NE)		
75th	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

Figure 2-1.3
Overall Survival after Stem Cell Transplantation (SCT) in First Complete Remission (CR1): Kaplan Meier plot of time to event
 (subset of patients who had SCT in CR1 that occurred within 30 days of last treatment)
 (Full Analysis Set)



No. of patients still at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144
Time (months)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144
MIDOСТАURIN		95	80	73	67	65	63	63	61	61	61	61	61	59	59	57	56	56	56	53	39	7	4	1	0	0
PLACEBO		75	58	50	46	43	43	42	42	41	40	40	40	38	37	36	36	36	32	32	26	5	2	2	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/foskmsct.sas - 27JUN2023 12:09

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-1.4 (Page 1 of 3)
 Overall Survival during continuation (Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase)
 (Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=120)	PLACEBO (N=85)	HR [95% CI]	p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]
Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of deaths (%)	52 (43.3)	37 (43.5)	0.912 (0.597, 1.393)	0.6713
Number of censored (%)	68 (56.7)	48 (56.5)		
Last contact date within 6 months - 1 year before cutoff date	4 (3.3)	6 (7.1)		
Last contact date more than 1 year before cutoff date	64 (53.3)	42 (49.4)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-1.4 (Page 2 of 3)
 Overall Survival during continuation (Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase)
 (Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=120)	PLACEBO (N=85)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value
			[1]	[2]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.97 (0.91, 0.99)	0.94 (0.86, 0.98)			
at 12 months	0.92 (0.85, 0.95)	0.80 (0.70, 0.87)			
at 18 months	0.82 (0.73, 0.87)	0.72 (0.61, 0.80)			
at 24 months	0.73 (0.64, 0.80)	0.71 (0.60, 0.79)			
at 30 months	0.71 (0.62, 0.79)	0.68 (0.57, 0.77)			
at 36 months	0.70 (0.60, 0.77)	0.66 (0.55, 0.75)			
at 42 months	0.67 (0.58, 0.75)	0.65 (0.53, 0.74)			
at 48 months	0.66 (0.57, 0.74)	0.63 (0.52, 0.73)			
at 54 months	0.65 (0.56, 0.73)	0.62 (0.51, 0.72)			
at 60 months	0.65 (0.56, 0.73)	0.61 (0.50, 0.70)			
at 66 months	0.65 (0.56, 0.73)	0.60 (0.49, 0.69)			
at 72 months	0.63 (0.53, 0.71)	0.60 (0.49, 0.69)			
at 78 months	0.61 (0.51, 0.69)	0.60 (0.49, 0.69)			
at 84 months	0.60 (0.50, 0.68)	0.60 (0.49, 0.69)			
at 90 months	0.59 (0.49, 0.67)	0.60 (0.49, 0.69)			
at 96 months	0.58 (0.48, 0.66)	0.60 (0.49, 0.69)			
at 102 months	0.57 (0.47, 0.65)	0.58 (0.47, 0.68)			
at 108 months	0.55 (0.45, 0.63)	0.56 (0.44, 0.66)			
at 114 months	0.55 (0.45, 0.63)	0.56 (0.44, 0.66)			
at 120 months	0.55 (0.45, 0.63)	0.56 (0.44, 0.66)			
at 126 months	NE (NE, NE)	0.56 (0.44, 0.66)			
at 132 months	NE (NE, NE)	0.56 (0.44, 0.66)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

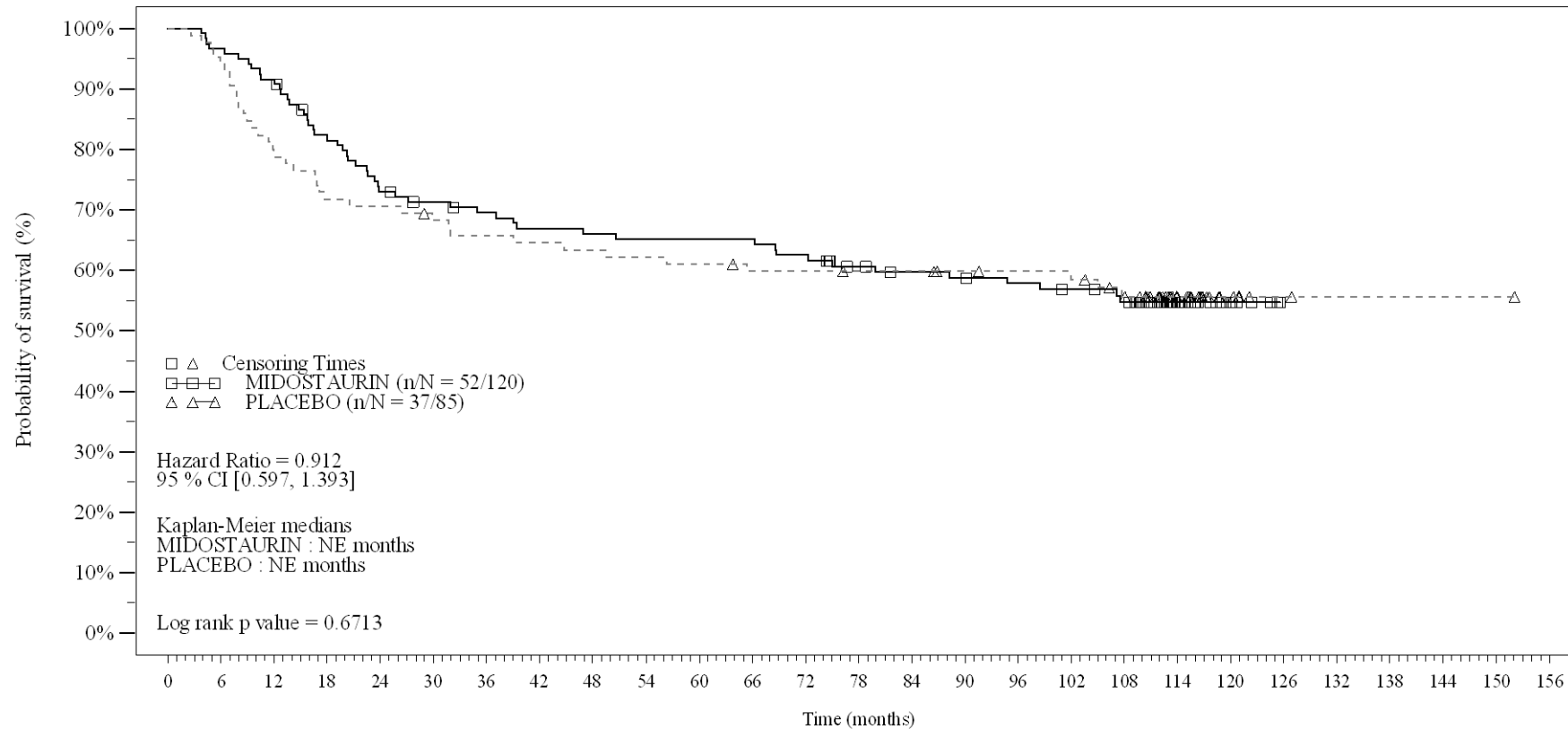
Table 2-1.4 (Page 3 of 3)
 Overall Survival during continuation (Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase)
 (Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=120)		PLACEBO (N=85)		HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
	at 138 months	NE	(NE, NE)	0.56	(0.44, 0.66)	
at 144 months	NE	(NE, NE)	0.56	(0.44, 0.66)		
at 150 months	NE	(NE, NE)	0.56	(0.44, 0.66)		
at 156 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
at 162 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
Percentiles (Months) [95% CI]						
25th	23.33	(16.49, 39.39)	16.76	(9.40, 31.87)		
Median	NE	(88.21, NE)	NE	(56.31, NE)		
75th	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

Figure 2-1.4
Overall Survival during continuation (Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(subset of patients who entered the continuation phase)
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156
MIDOSTAURIN	120	116	110	96	86	82	79	76	75	74	74	74	71	65	62	61	59	57	53	20	7	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	85	80	68	61	60	57	55	54	53	52	51	49	49	48	48	46	45	44	40	21	6	2	1	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/foskmsctncs.sas - 27JUN2023 12:10

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-1.5 (Page 1 of 3)
 Overall Survival during continuation (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase)
 (Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=120)	PLACEBO (N=85)	HR [95% CI]	p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]
Censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of deaths (%)	18 (15.0)	21 (24.7)	0.625 (0.332, 1.175)	0.1414
Number of censored (%)	102 (85.0)	64 (75.3)		
Last contact date within 6 months - 1 year before cutoff date	4 (3.3)	5 (5.9)		
Last contact date more than 1 year before cutoff date	47 (39.2)	35 (41.2)		
Stem Cell Transplant	51 (42.5)	24 (28.2)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-1.5 (Page 2 of 3)
 Overall Survival during continuation (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase)
 (Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=120)	PLACEBO (N=85)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value
			[1]	[2]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.97 (0.92, 0.99)	0.95 (0.87, 0.98)			
at 12 months	0.94 (0.88, 0.97)	0.85 (0.75, 0.92)			
at 18 months	0.92 (0.85, 0.96)	0.81 (0.70, 0.88)			
at 24 months	0.88 (0.79, 0.93)	0.79 (0.68, 0.87)			
at 30 months	0.88 (0.79, 0.93)	0.77 (0.66, 0.86)			
at 36 months	0.86 (0.77, 0.92)	0.76 (0.64, 0.84)			
at 42 months	0.86 (0.77, 0.92)	0.76 (0.64, 0.84)			
at 48 months	0.86 (0.77, 0.92)	0.76 (0.64, 0.84)			
at 54 months	0.86 (0.77, 0.92)	0.74 (0.62, 0.83)			
at 60 months	0.86 (0.77, 0.92)	0.72 (0.60, 0.81)			
at 66 months	0.86 (0.77, 0.92)	0.70 (0.58, 0.80)			
at 72 months	0.86 (0.77, 0.92)	0.70 (0.58, 0.80)			
at 78 months	0.83 (0.73, 0.90)	0.70 (0.58, 0.80)			
at 84 months	0.83 (0.73, 0.90)	0.70 (0.58, 0.80)			
at 90 months	0.81 (0.70, 0.88)	0.70 (0.58, 0.80)			
at 96 months	0.81 (0.70, 0.88)	0.70 (0.58, 0.80)			
at 102 months	0.79 (0.68, 0.87)	0.70 (0.58, 0.80)			
at 108 months	0.75 (0.63, 0.84)	0.68 (0.55, 0.78)			
at 114 months	0.75 (0.63, 0.84)	0.68 (0.55, 0.78)			
at 120 months	0.75 (0.63, 0.84)	0.68 (0.55, 0.78)			
at 126 months	NE (NE, NE)	0.68 (0.55, 0.78)			
at 132 months	NE (NE, NE)	0.68 (0.55, 0.78)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

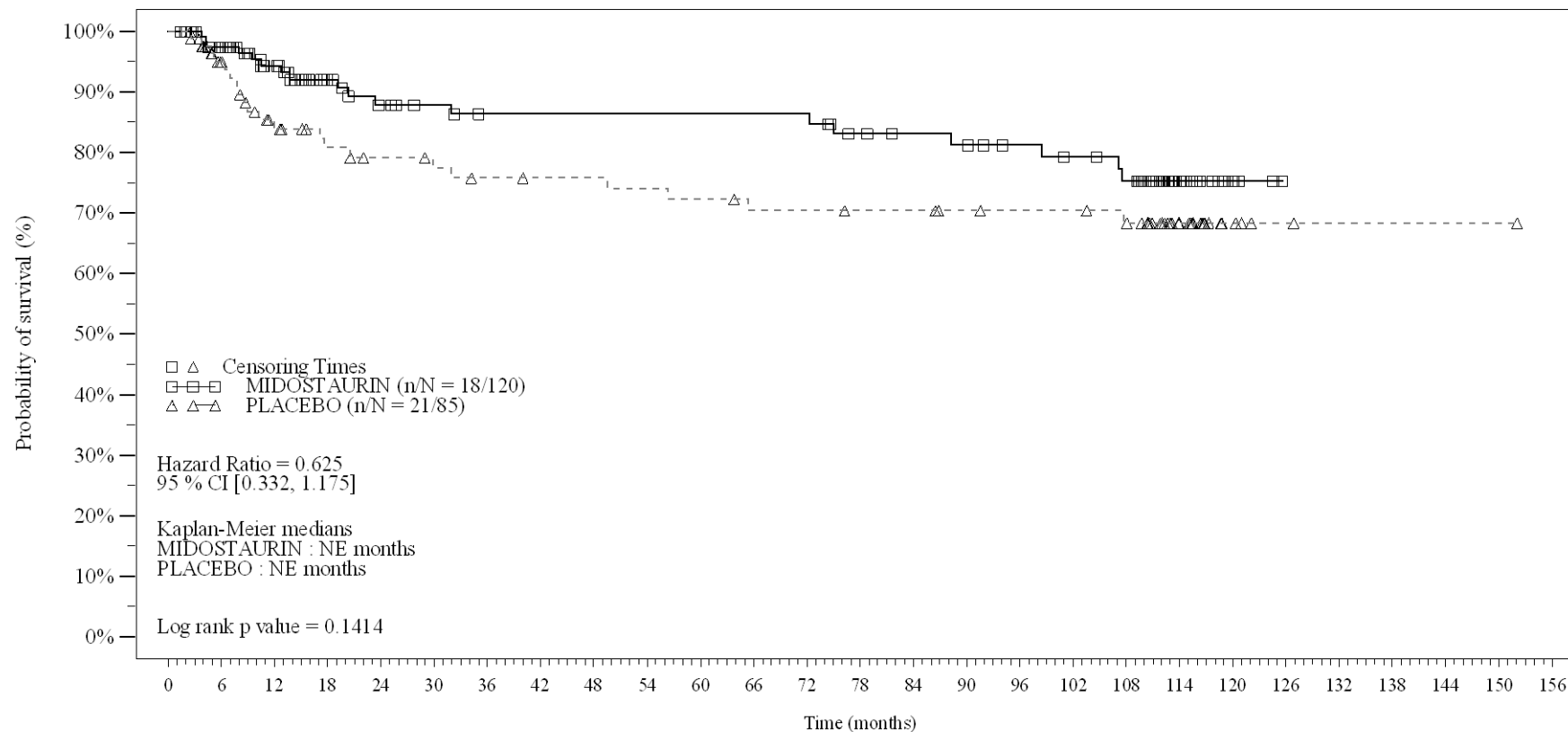
Table 2-1.5 (Page 3 of 3)
 Overall Survival during continuation (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase)
 (Full Analysis Set)

Overall Survival	MIDOSTAURIN (N=120)		PLACEBO (N=85)		HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
	at 138 months	NE	(NE, NE)	0.68	(0.55, 0.78)	
at 144 months	NE	(NE, NE)	0.68	(0.55, 0.78)		
at 150 months	NE	(NE, NE)	0.68	(0.55, 0.78)		
at 156 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
at 162 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
Percentiles (Months) [95% CI]						
25th	NE	(72.34, NE)	49.54	(12.02, NE)		
Median	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
75th	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

Figure 2-1.5
Overall Survival during continuation (censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(subset of patients who entered the continuation phase)
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156
MIDOSTAURIN	120	105	88	69	60	57	54	54	54	54	54	54	54	49	47	46	43	41	37	15	5	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	85	71	58	51	48	46	44	43	43	42	41	39	39	38	38	36	35	35	33	17	5	2	1	1	1	1	0

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

Anhang 4-G.4.2: Morbidität

Ereignisfreies Überleben

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.10 (Page 1 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Number of patients, n (%)	230 (63.9)	242 (67.8)	0.837 (0.699, 1.003)	0.0529
with events				
Treatment failure	146 (40.6)	166 (46.5)		
Relapse	76 (21.1)	67 (18.8)		
Death	8 (2.2)	9 (2.5)		
censored	130 (36.1)	115 (32.2)		
No post-baseline data	1 (0.3)	0		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	48 (13.3)	49 (13.7)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.3)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	47 (13.1)	49 (13.7)		
Stem Cell Transplantation	81 (22.5)	66 (18.5)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.10 (Page 2 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Percentiles (Months) [95% CI]				
25th	1.15 (0.92, 1.41)	0.99 (0.89, 1.18)		
Median	8.74 (5.88, 11.33)	2.83 (1.91, 5.91)		
75th	65.58 (21.22, 113.3)	20.37 (11.76, NE)		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]				
at 6 months	0.55 (0.50, 0.60)	0.44 (0.39, 0.49)		
at 12 months	0.44 (0.39, 0.50)	0.30 (0.25, 0.36)		
at 18 months	0.35 (0.29, 0.41)	0.26 (0.21, 0.32)		
at 24 months	0.27 (0.22, 0.33)	0.24 (0.19, 0.29)		
at 30 months	0.26 (0.20, 0.31)	0.23 (0.18, 0.29)		
at 36 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.23 (0.18, 0.29)		
at 42 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.22 (0.17, 0.27)		
at 48 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.22 (0.17, 0.27)		
at 54 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.22 (0.17, 0.27)		
at 60 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.22 (0.17, 0.27)		
at 66 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 72 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 78 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.20 (0.15, 0.26)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.10 (Page 3 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

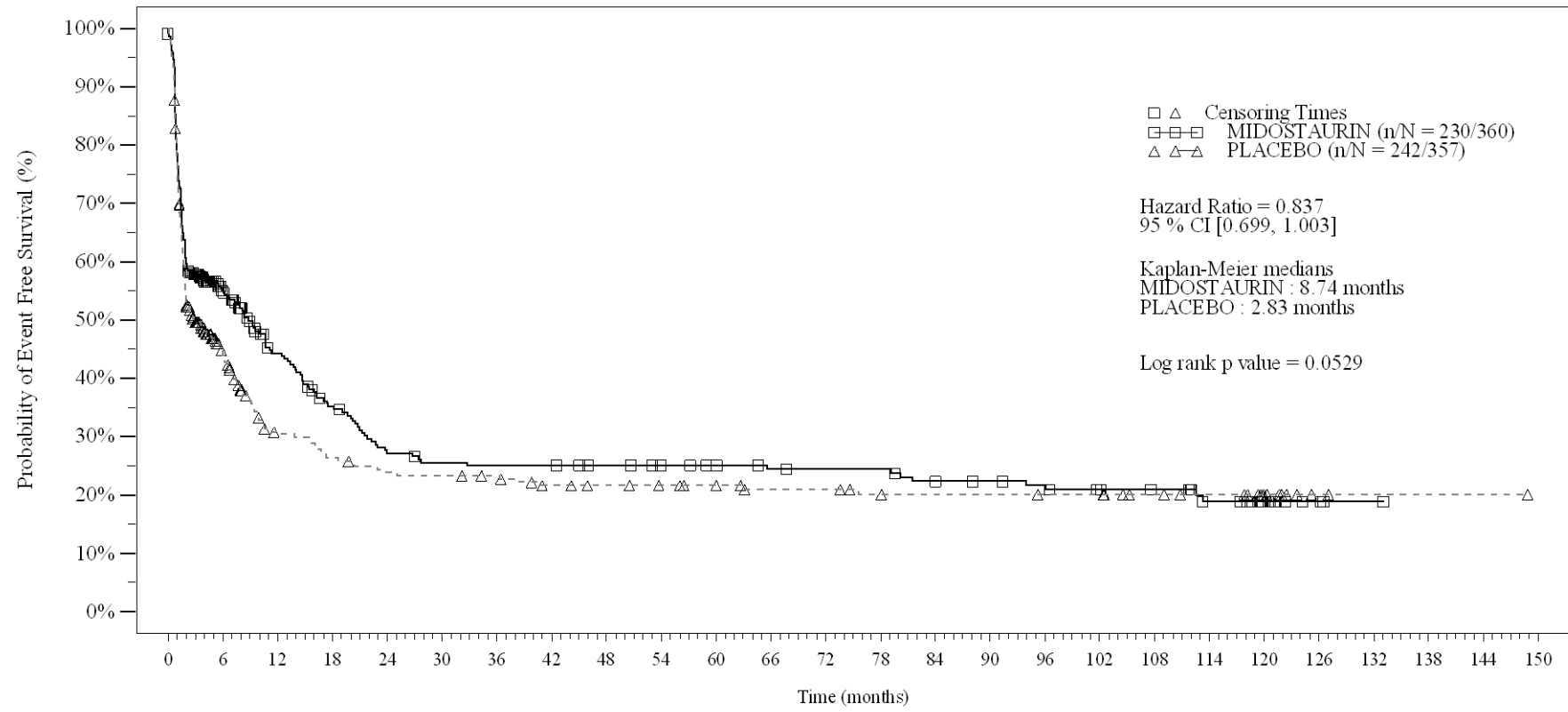
Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
at 84 months	0.22 (0.17, 0.28)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 90 months	0.22 (0.17, 0.28)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 96 months	0.22 (0.16, 0.27)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 102 months	0.21 (0.16, 0.27)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 108 months	0.21 (0.16, 0.27)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 114 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 120 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 126 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 132 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 138 months	NE (NE, NE)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 144 months	NE (NE, NE)	0.20 (0.15, 0.26)		
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-2.10
Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of
study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments
(censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk																										
Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	360	135	93	71	54	50	49	49	46	43	41	38	37	37	33	31	29	26	24	18	9	3	1	0	0	0
PLACEBO	357	107	61	53	47	46	44	38	36	34	31	27	27	24	23	23	22	22	18	16	9	2	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/fe/skm60cfassensa.sas - 27JUN2023 12:06

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.2 (Page 1 of 3)
 Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Number of patients, n (%)	230 (63.9)	243 (68.1)	0.830 (0.693, 0.994)	0.0419
with events				
Treatment failure	146 (40.6)	166 (46.5)		
Relapse	76 (21.1)	68 (19.0)		
Death	8 (2.2)	9 (2.5)		
censored	130 (36.1)	114 (31.9)		
No post-baseline data	1 (0.3)	0		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	48 (13.3)	48 (13.4)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.3)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	47 (13.1)	48 (13.4)		
Stem Cell Transplantation	81 (22.5)	66 (18.5)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tefskmcfas.sas@@/main/6 27JUN23:12:42

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.2 (Page 2 of 3)
 Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Percentiles (Months) [95% CI]				
25th	1.15 (0.92, 1.41)	0.99 (0.89, 1.18)		
Median	8.74 (5.88, 11.33)	2.83 (1.91, 5.91)		
75th	65.58 (21.22, 113.3)	19.98 (11.76, NE)		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]				
at 6 months	0.55 (0.50, 0.60)	0.44 (0.39, 0.49)		
at 12 months	0.44 (0.39, 0.50)	0.30 (0.25, 0.36)		
at 18 months	0.35 (0.29, 0.41)	0.26 (0.21, 0.31)		
at 24 months	0.27 (0.22, 0.33)	0.23 (0.18, 0.29)		
at 30 months	0.26 (0.20, 0.31)	0.23 (0.18, 0.28)		
at 36 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.23 (0.18, 0.28)		
at 42 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.21 (0.16, 0.27)		
at 48 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.21 (0.16, 0.27)		
at 54 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.21 (0.16, 0.27)		
at 60 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.21 (0.16, 0.27)		
at 66 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 72 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 78 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 84 months	0.22 (0.17, 0.28)	0.20 (0.15, 0.25)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.2 (Page 3 of 3)
 Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

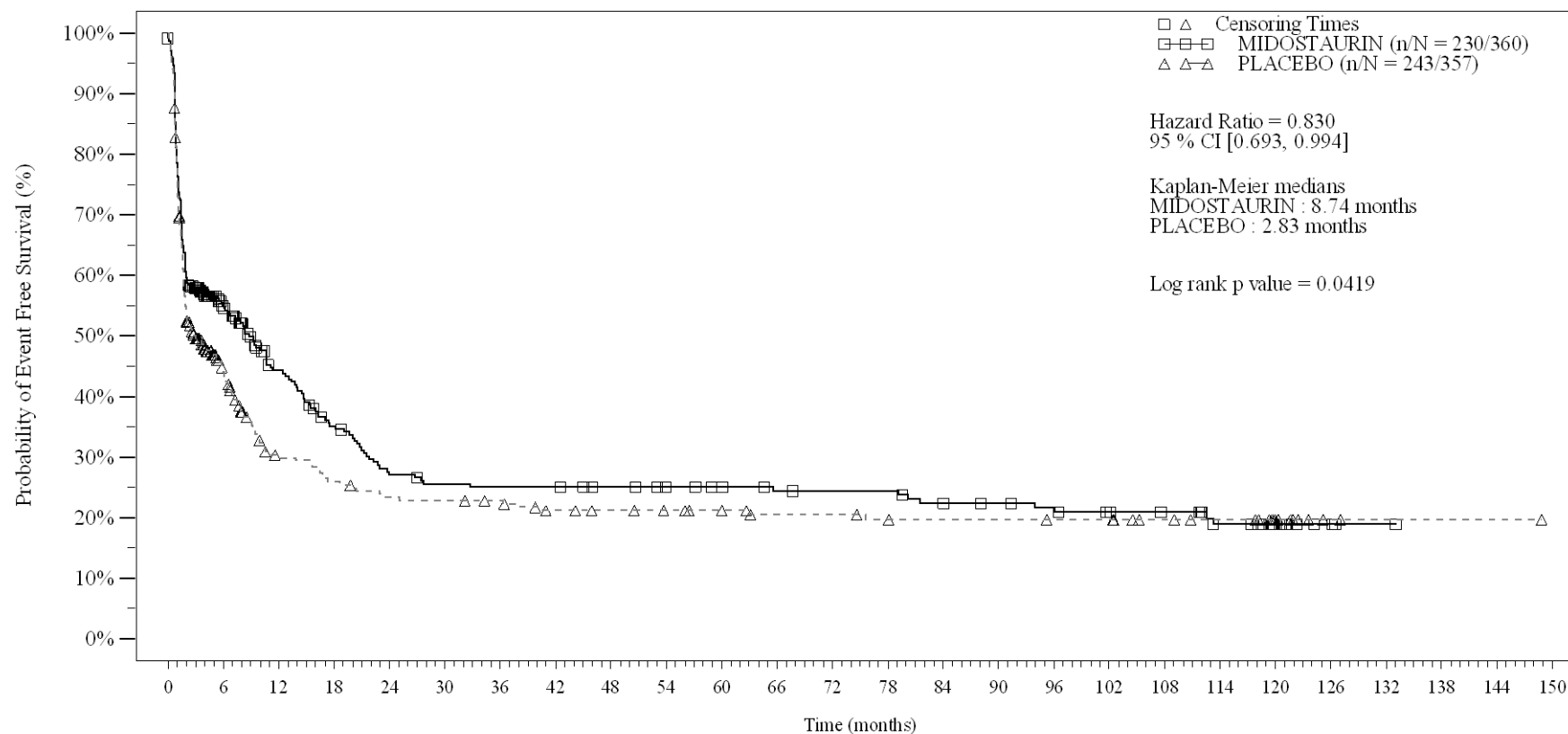
Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
at 90 months	0.22 (0.17, 0.28)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 96 months	0.22 (0.16, 0.27)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 102 months	0.21 (0.16, 0.27)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 108 months	0.21 (0.16, 0.27)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 114 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 120 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 126 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 132 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 138 months	NE (NE, NE)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 144 months	NE (NE, NE)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-2.2
Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start (censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event (Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	360	135	93	71	54	50	49	49	46	43	41	38	37	37	33	31	29	26	24	18	9	3	1	0	0	0
PLACEBO	357	107	60	52	46	45	43	37	35	33	30	26	26	24	23	23	22	22	18	16	9	2	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/fscc60dkmfas.sas - 27JUN2023 12:12

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.3 (Page 1 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions during induction without 60 day window
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Number of patients, n (%)	256 (71.1)	282 (79.0)	0.739 (0.623, 0.876)	0.0004
with events				
Treatment failure	124 (34.4)	150 (42.0)		
Relapse	101 (28.1)	102 (28.6)		
Death	31 (8.6)	30 (8.4)		
censored	104 (28.9)	75 (21.0)		
No post-baseline data	1 (0.3)	0		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	103 (28.6)	75 (21.0)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.3)	1 (0.3)		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	102 (28.3)	74 (20.7)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR in Induction, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.3 (Page 2 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions during induction without 60 day window
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Percentiles (Months) [95% CI]				
25th	1.48 (1.18, 1.87)	1.18 (0.95, 1.58)		
Median	10.61 (8.18, 14.46)	5.55 (2.89, 6.70)		
75th	NE (80.13, NE)	20.83 (15.18, 62.78)		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]				
at 6 months	0.59 (0.54, 0.64)	0.48 (0.43, 0.53)		
at 12 months	0.47 (0.42, 0.52)	0.33 (0.28, 0.38)		
at 18 months	0.40 (0.35, 0.45)	0.26 (0.22, 0.31)		
at 24 months	0.35 (0.30, 0.40)	0.24 (0.20, 0.29)		
at 30 months	0.33 (0.28, 0.38)	0.23 (0.19, 0.28)		
at 36 months	0.32 (0.28, 0.37)	0.23 (0.18, 0.27)		
at 42 months	0.32 (0.27, 0.37)	0.22 (0.17, 0.26)		
at 48 months	0.31 (0.27, 0.36)	0.21 (0.17, 0.26)		
at 54 months	0.31 (0.26, 0.36)	0.21 (0.17, 0.25)		
at 60 months	0.31 (0.26, 0.36)	0.21 (0.17, 0.25)		
at 66 months	0.31 (0.26, 0.36)	0.21 (0.16, 0.25)		
at 72 months	0.31 (0.26, 0.36)	0.21 (0.16, 0.25)		
at 78 months	0.30 (0.26, 0.35)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 84 months	0.29 (0.24, 0.34)	0.20 (0.16, 0.24)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR in Induction, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.3 (Page 3 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions during induction without 60 day window
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

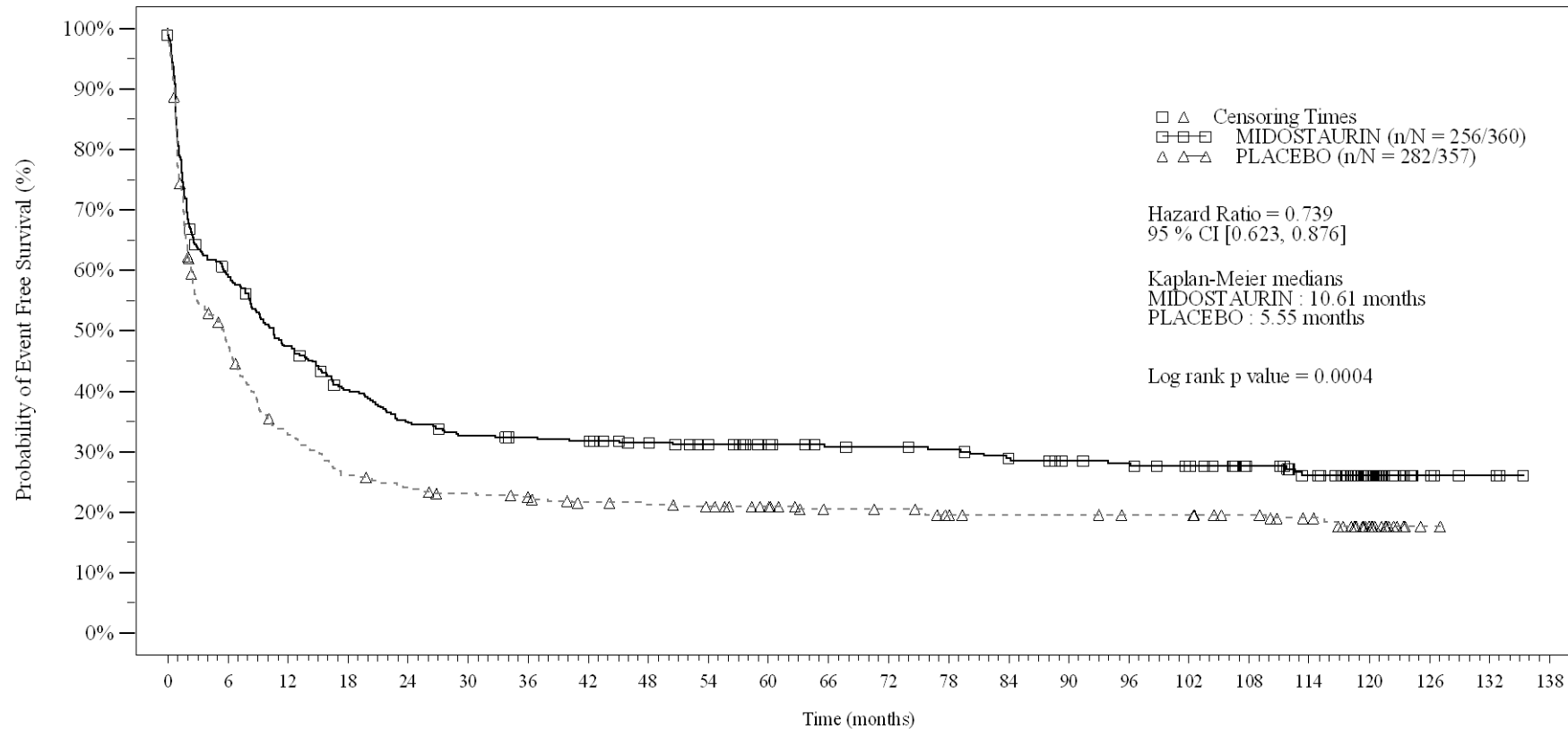
Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
at 90 months	0.29 (0.24, 0.33)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 96 months	0.28 (0.23, 0.33)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 102 months	0.28 (0.23, 0.33)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 108 months	0.28 (0.23, 0.33)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 114 months	0.26 (0.21, 0.31)	0.19 (0.15, 0.24)		
at 120 months	0.26 (0.21, 0.31)	0.18 (0.14, 0.22)		
at 126 months	0.26 (0.21, 0.31)	0.18 (0.14, 0.22)		
at 132 months	0.26 (0.21, 0.31)	NE (NE, NE)		
at 138 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR in Induction, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-2.3
Event Free Survival, considering all Complete Remissions during induction without 60 day window
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138
MIDOSTAURIN	360	210	167	139	120	112	109	107	100	94	89	84	83	81	76	70	68	64	56	46	26	6	3	0
PLACEBO	357	166	112	89	81	76	72	66	64	61	55	48	47	42	40	40	38	38	34	29	15	1	0	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/fe/skm60dfassenc.sas - 27JUN2023 12:06

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.4 (Page 1 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions during induction without 60 day window
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Number of patients, n (%)	218 (60.6)	242 (67.8)	0.779 (0.648, 0.936)	0.0072
with events				
Treatment failure	124 (34.4)	150 (42.0)		
Relapse	85 (23.6)	80 (22.4)		
Death	9 (2.5)	12 (3.4)		
censored	142 (39.4)	115 (32.2)		
No post-baseline data	1 (0.3)	0		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	55 (15.3)	49 (13.7)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.3)	1 (0.3)		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	54 (15.0)	48 (13.4)		
Stem Cell Transplantation	86 (23.9)	66 (18.5)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR in Induction, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.4 (Page 2 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions during induction without 60 day window
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Percentiles (Months) [95% CI]				
25th	1.48 (1.18, 1.87)	1.18 (0.95, 1.58)		
Median	10.61 (8.18, 13.90)	5.55 (2.83, 6.77)		
75th	93.86 (23.95, NE)	18.66 (13.86, 115.5)		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]				
at 6 months	0.60 (0.55, 0.65)	0.47 (0.42, 0.53)		
at 12 months	0.46 (0.40, 0.52)	0.31 (0.26, 0.37)		
at 18 months	0.38 (0.32, 0.44)	0.25 (0.20, 0.31)		
at 24 months	0.30 (0.25, 0.36)	0.23 (0.18, 0.28)		
at 30 months	0.29 (0.23, 0.35)	0.23 (0.18, 0.28)		
at 36 months	0.28 (0.23, 0.34)	0.23 (0.18, 0.28)		
at 42 months	0.28 (0.22, 0.34)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 48 months	0.28 (0.22, 0.34)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 54 months	0.28 (0.22, 0.34)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 60 months	0.28 (0.22, 0.34)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 66 months	0.27 (0.22, 0.33)	0.20 (0.16, 0.26)		
at 72 months	0.27 (0.22, 0.33)	0.20 (0.16, 0.26)		
at 78 months	0.27 (0.22, 0.33)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 84 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.20 (0.15, 0.25)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR in Induction, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.4 (Page 3 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions during induction without 60 day window
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

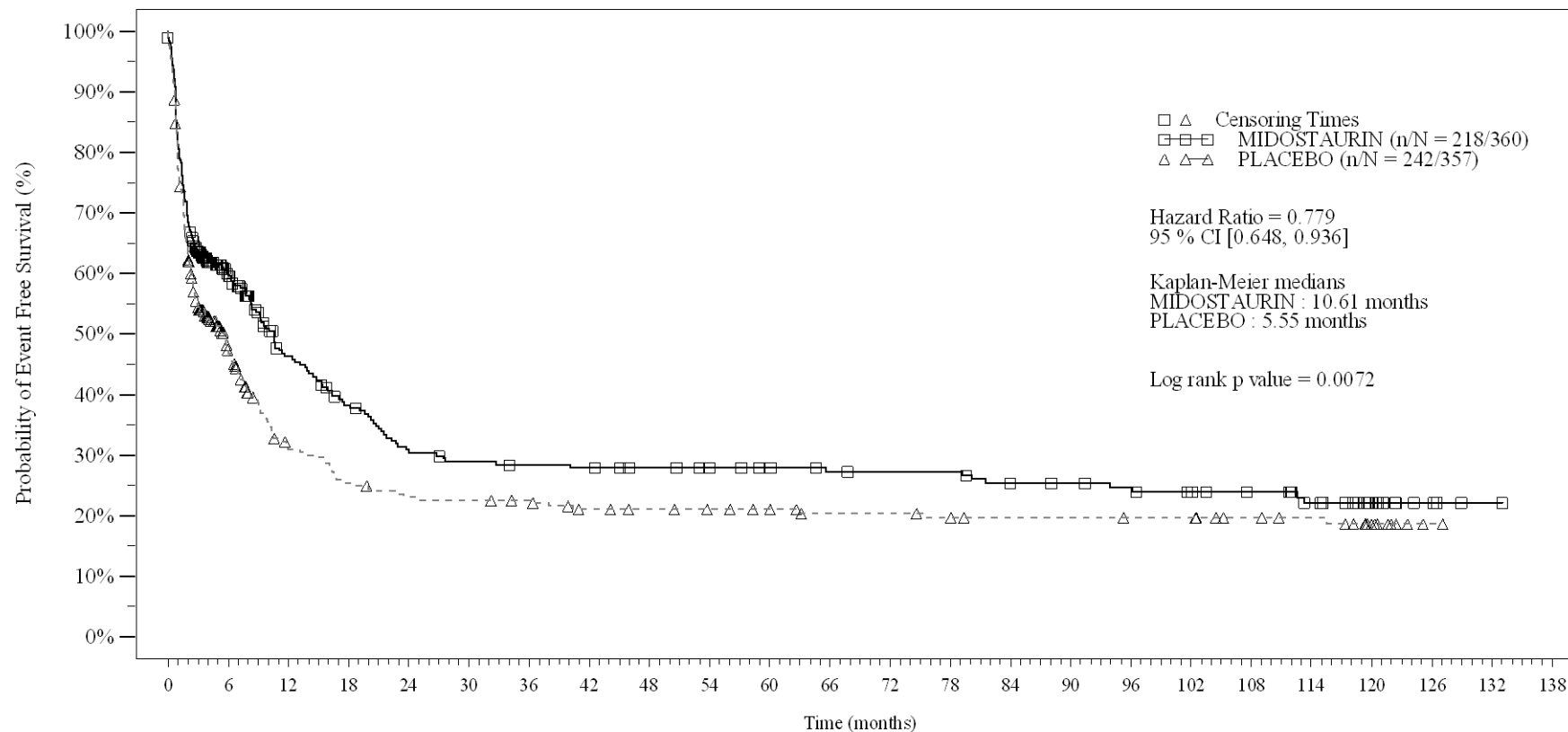
Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
at 90 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 96 months	0.25 (0.19, 0.31)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 102 months	0.24 (0.18, 0.30)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 108 months	0.24 (0.18, 0.30)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 114 months	0.22 (0.17, 0.28)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 120 months	0.22 (0.17, 0.28)	0.19 (0.14, 0.24)		
at 126 months	0.22 (0.17, 0.28)	0.19 (0.14, 0.24)		
at 132 months	0.22 (0.17, 0.28)	NE (NE, NE)		
at 138 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR in Induction, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-2.4
Event Free Survival, considering all Complete Remissions during induction without 60 day window
(censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138
MIDOSTAURIN	360	151	99	79	62	58	56	55	52	49	47	44	43	43	39	37	35	32	29	23	11	4	1	0
PLACEBO	357	119	67	55	49	48	46	40	38	36	33	29	29	27	25	25	24	24	20	18	9	1	0	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/fe/skm60dfassensccs.sas - 27JUN2023 12:07

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.5 (Page 1 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Number of patients, n (%)	252 (70.0)	277 (77.6)	0.747 (0.629, 0.887)	0.0008
with events				
Treatment failure	114 (31.7)	138 (38.7)		
Relapse	107 (29.7)	108 (30.3)		
Death	31 (8.6)	31 (8.7)		
censored	108 (30.0)	80 (22.4)		
No post-baseline data	1 (0.3)	0		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	107 (29.7)	80 (22.4)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.3)	1 (0.3)		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	106 (29.4)	79 (22.1)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR before treatment discontinuation + 30 days, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.5 (Page 2 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Percentiles (Months) [95% CI]				
25th	1.64 (1.41, 2.10)	1.54 (0.99, 1.68)		
Median	11.56 (9.10, 15.80)	6.18 (4.83, 7.52)		
75th	NE (84.17, NE)	25.07 (16.23, 109.6)		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]				
at 6 months	0.62 (0.57, 0.67)	0.51 (0.46, 0.56)		
at 12 months	0.50 (0.45, 0.55)	0.35 (0.30, 0.40)		
at 18 months	0.42 (0.36, 0.47)	0.28 (0.23, 0.33)		
at 24 months	0.36 (0.31, 0.41)	0.26 (0.21, 0.30)		
at 30 months	0.34 (0.29, 0.39)	0.25 (0.20, 0.29)		
at 36 months	0.33 (0.29, 0.38)	0.24 (0.20, 0.29)		
at 42 months	0.33 (0.28, 0.38)	0.23 (0.19, 0.28)		
at 48 months	0.33 (0.28, 0.38)	0.23 (0.18, 0.27)		
at 54 months	0.32 (0.27, 0.37)	0.22 (0.18, 0.27)		
at 60 months	0.32 (0.27, 0.37)	0.22 (0.18, 0.27)		
at 66 months	0.32 (0.27, 0.37)	0.22 (0.17, 0.26)		
at 72 months	0.32 (0.27, 0.37)	0.22 (0.17, 0.26)		
at 78 months	0.32 (0.27, 0.36)	0.21 (0.17, 0.25)		
at 84 months	0.30 (0.25, 0.35)	0.21 (0.17, 0.25)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR before treatment discontinuation + 30 days, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.5 (Page 3 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

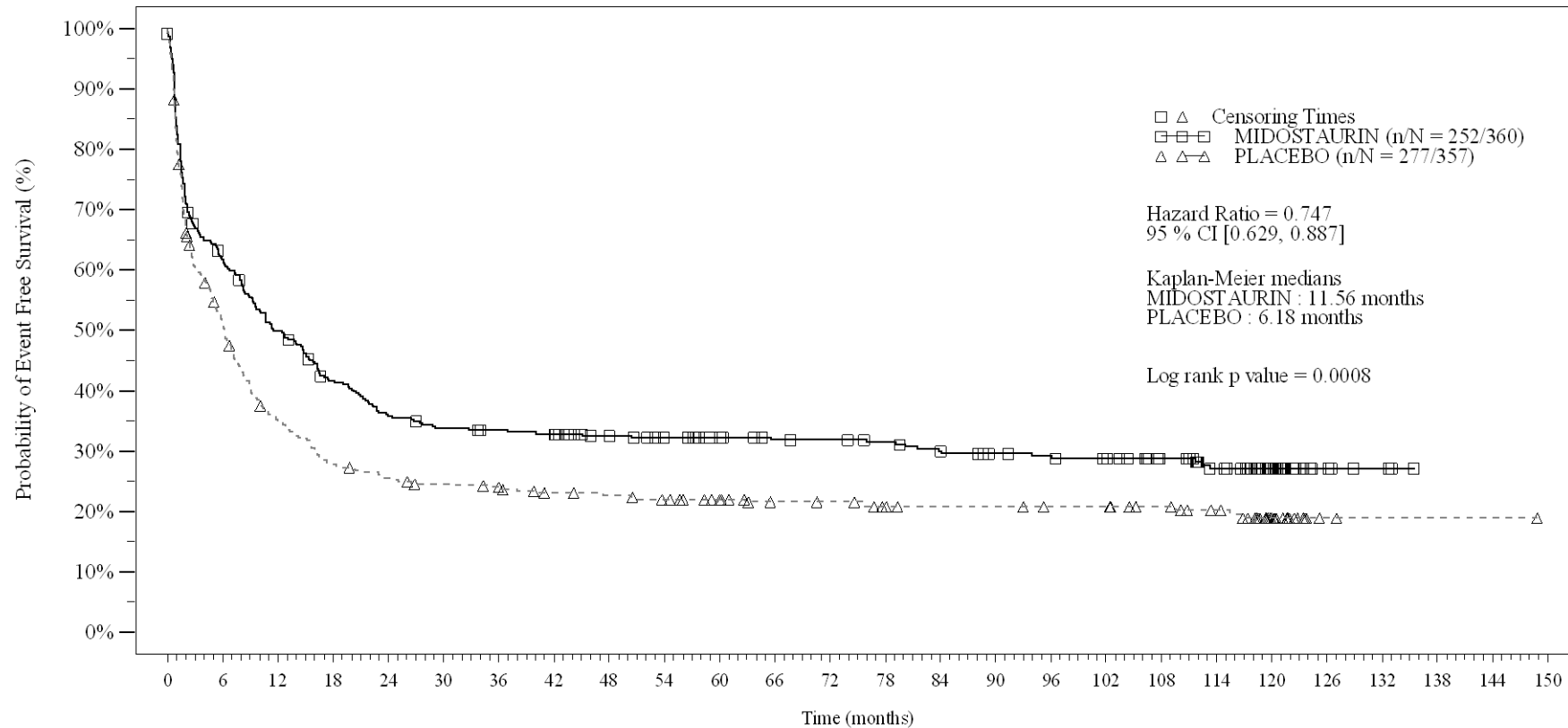
Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
at 90 months	0.30 (0.25, 0.35)	0.21 (0.17, 0.25)		
at 96 months	0.29 (0.24, 0.34)	0.21 (0.17, 0.25)		
at 102 months	0.29 (0.24, 0.34)	0.21 (0.17, 0.25)		
at 108 months	0.29 (0.24, 0.34)	0.21 (0.17, 0.25)		
at 114 months	0.27 (0.22, 0.32)	0.20 (0.16, 0.25)		
at 120 months	0.27 (0.22, 0.32)	0.19 (0.15, 0.24)		
at 126 months	0.27 (0.22, 0.32)	0.19 (0.15, 0.24)		
at 132 months	0.27 (0.22, 0.32)	0.19 (0.15, 0.24)		
at 138 months	NE (NE, NE)	0.19 (0.15, 0.24)		
at 144 months	NE (NE, NE)	0.19 (0.15, 0.24)		
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR before treatment discontinuation + 30 days, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-2.5
Event Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	360	219	176	144	124	116	113	111	103	97	92	87	86	83	78	72	70	67	59	48	26	6	3	0	0	0
PLACEBO	357	176	119	95	86	81	77	71	69	65	59	52	51	46	44	44	42	42	38	33	17	2	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/fe/skm30dncensfas.sas - 27JUN2023 12:06

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.6 (Page 1 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Number of patients, n (%)	211 (58.6)	233 (65.3)	0.787 (0.653, 0.949)	0.0116
with events				
Treatment failure	114 (31.7)	138 (38.7)		
Relapse	88 (24.4)	83 (23.2)		
Death	9 (2.5)	12 (3.4)		
censored	149 (41.4)	124 (34.7)		
No post-baseline data	1 (0.3)	0		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	55 (15.3)	52 (14.6)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.3)	1 (0.3)		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	54 (15.0)	51 (14.3)		
Stem Cell Transplantation	93 (25.8)	72 (20.2)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR before treatment discontinuation + 30 days, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.6 (Page 2 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Percentiles (Months) [95% CI]				
25th	1.64 (1.41, 2.10)	1.54 (0.99, 1.68)		
Median	11.33 (9.23, 15.31)	6.01 (4.73, 7.52)		
75th	96.16 (26.74, NE)	22.90 (16.00, NE)		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]				
at 6 months	0.63 (0.58, 0.68)	0.50 (0.45, 0.56)		
at 12 months	0.49 (0.43, 0.55)	0.33 (0.28, 0.39)		
at 18 months	0.39 (0.33, 0.45)	0.27 (0.22, 0.33)		
at 24 months	0.31 (0.25, 0.37)	0.24 (0.19, 0.30)		
at 30 months	0.29 (0.24, 0.35)	0.24 (0.19, 0.29)		
at 36 months	0.29 (0.23, 0.35)	0.24 (0.19, 0.29)		
at 42 months	0.28 (0.23, 0.34)	0.22 (0.17, 0.28)		
at 48 months	0.28 (0.23, 0.34)	0.22 (0.17, 0.28)		
at 54 months	0.28 (0.23, 0.34)	0.22 (0.17, 0.28)		
at 60 months	0.28 (0.23, 0.34)	0.22 (0.17, 0.28)		
at 66 months	0.28 (0.22, 0.34)	0.22 (0.17, 0.27)		
at 72 months	0.28 (0.22, 0.34)	0.22 (0.17, 0.27)		
at 78 months	0.28 (0.22, 0.34)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 84 months	0.26 (0.20, 0.32)	0.21 (0.16, 0.26)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR before treatment discontinuation + 30 days, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.6 (Page 3 of 3)
 Event Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

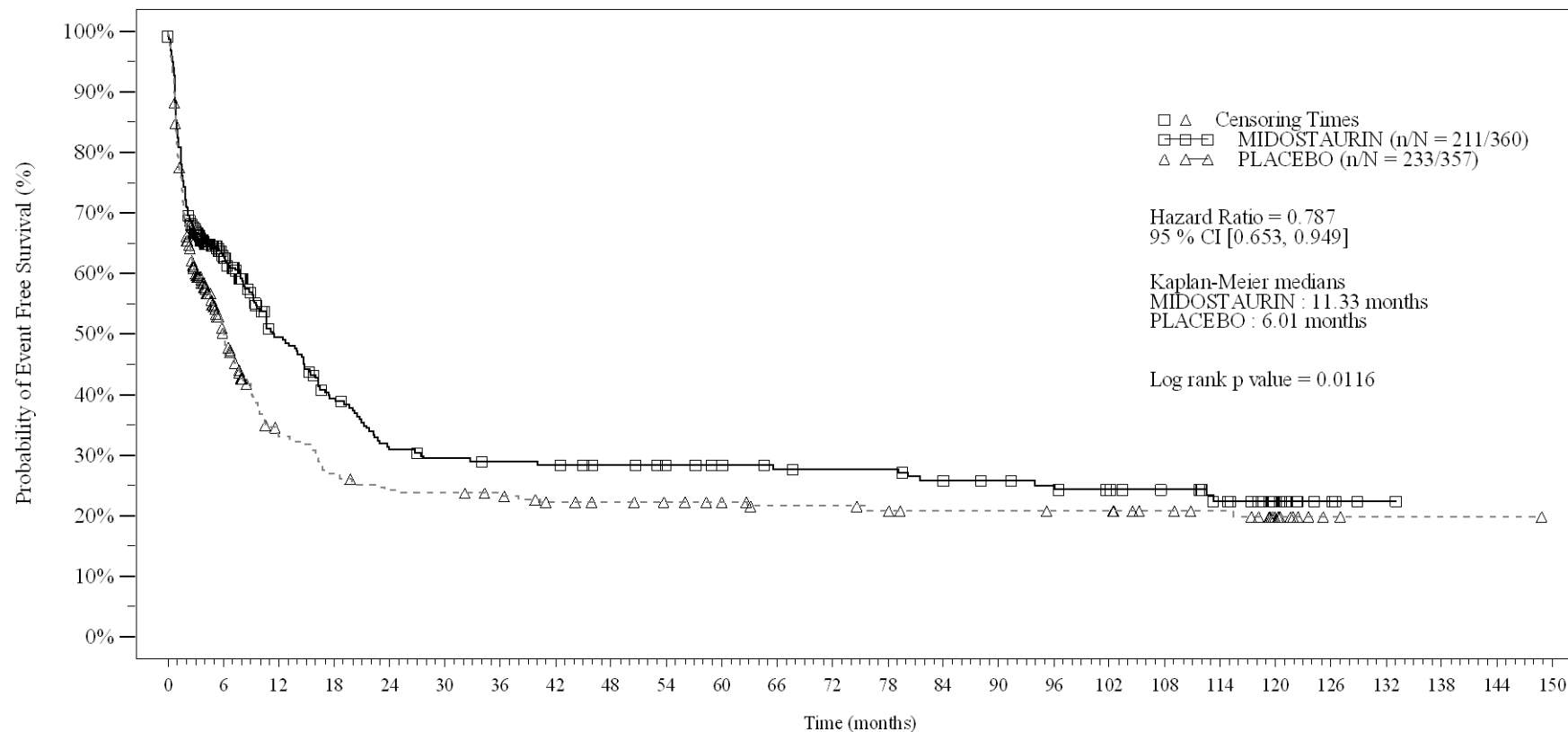
Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
at 90 months	0.26 (0.20, 0.32)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 96 months	0.25 (0.19, 0.31)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 102 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 108 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 114 months	0.22 (0.17, 0.29)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 120 months	0.22 (0.17, 0.29)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 126 months	0.22 (0.17, 0.29)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 132 months	0.22 (0.17, 0.29)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 138 months	NE (NE, NE)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 144 months	NE (NE, NE)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR before treatment discontinuation + 30 days, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-2.6
Event Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
(censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	360	155	104	80	62	58	56	55	52	49	47	44	43	43	39	37	35	32	29	23	11	4	1	0	0	0
PLACEBO	357	125	71	58	51	50	48	42	40	38	35	31	31	29	27	27	26	26	22	20	10	2	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/efskm30dcensfas.sas - 27JUN2023 12:06

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.7 (Page 1 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and the date of treatment failure is the date of randomization + 1 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Number of patients, n (%)	266 (73.9)	284 (79.6)	0.791 (0.668, 0.936)	0.0051
with events				
Treatment failure	146 (40.6)	166 (46.5)		
Relapse	94 (26.1)	90 (25.2)		
Death	26 (7.2)	28 (7.8)		
censored	94 (26.1)	73 (20.4)		
No post-baseline data	1 (0.3)	0		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	93 (25.8)	73 (20.4)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.3)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	92 (25.6)	73 (20.4)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tefskmncr60dfas.sas@@/main/5 27JUN23:12:43

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.7 (Page 2 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and the date of treatment failure is the date of randomization + 1 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) (Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Percentiles (Months) [95% CI]				
25th	0.03 (NE, NE)	0.03 (NE, NE)		
Median	8.25 (5.45, 11.33)	3.58 (0.03, 5.91)		
75th	96.16 (27.70, NE)	19.98 (13.96, 50.50)		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]				
at 6 months	0.54 (0.49, 0.59)	0.45 (0.40, 0.50)		
at 12 months	0.44 (0.39, 0.49)	0.32 (0.27, 0.36)		
at 18 months	0.36 (0.31, 0.41)	0.26 (0.21, 0.30)		
at 24 months	0.31 (0.26, 0.36)	0.23 (0.19, 0.28)		
at 30 months	0.29 (0.24, 0.34)	0.23 (0.18, 0.27)		
at 36 months	0.29 (0.24, 0.34)	0.22 (0.18, 0.26)		
at 42 months	0.29 (0.24, 0.34)	0.21 (0.17, 0.25)		
at 48 months	0.28 (0.24, 0.33)	0.21 (0.17, 0.25)		
at 54 months	0.28 (0.24, 0.33)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 60 months	0.28 (0.24, 0.33)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 66 months	0.27 (0.23, 0.32)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 72 months	0.27 (0.23, 0.32)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 78 months	0.27 (0.23, 0.32)	0.19 (0.15, 0.23)		
at 84 months	0.26 (0.21, 0.31)	0.19 (0.15, 0.23)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.7 (Page 3 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and the date of treatment failure is the date of randomization + 1 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) (Full Analysis Set)

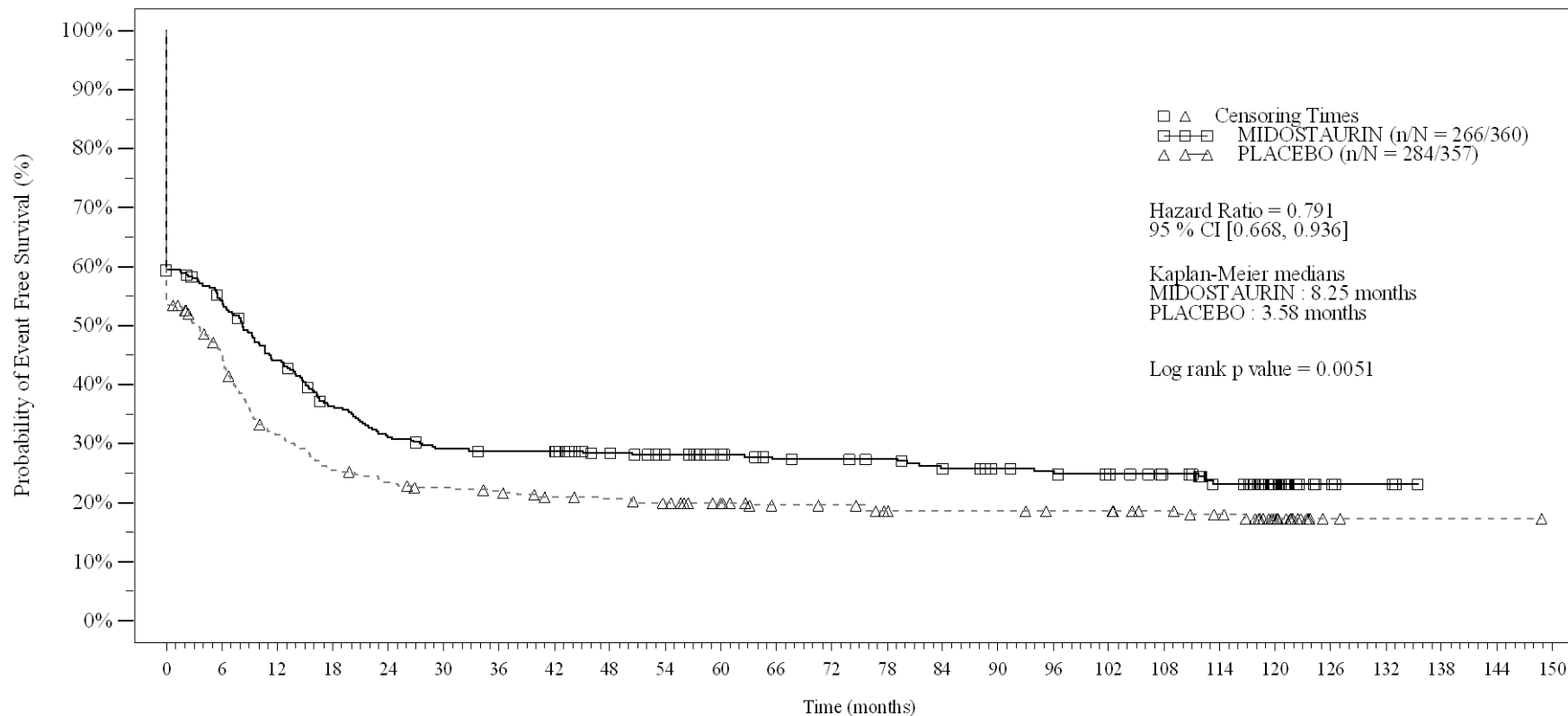
Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
at 90 months	0.26 (0.21, 0.31)	0.19 (0.15, 0.23)		
at 96 months	0.25 (0.21, 0.30)	0.19 (0.15, 0.23)		
at 102 months	0.25 (0.20, 0.30)	0.19 (0.15, 0.23)		
at 108 months	0.25 (0.20, 0.30)	0.19 (0.15, 0.23)		
at 114 months	0.23 (0.19, 0.28)	0.18 (0.14, 0.23)		
at 120 months	0.23 (0.19, 0.28)	0.17 (0.13, 0.22)		
at 126 months	0.23 (0.19, 0.28)	0.17 (0.13, 0.22)		
at 132 months	0.23 (0.19, 0.28)	0.17 (0.13, 0.22)		
at 138 months	NE (NE, NE)	0.17 (0.13, 0.22)		
at 144 months	NE (NE, NE)	0.17 (0.13, 0.22)		
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-2.7
Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of
study treatment start and the date of treatment failure is the date of randomization + 1
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

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

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/fe/skmc60dfas.sas - 27JUN2023 12:08

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.8 (Page 1 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and the date of treatment failure is the date of randomization + 1 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Number of patients, n (%)	230 (63.9)	243 (68.1)	0.829 (0.691, 0.995)	0.0436
with events				
Treatment failure	146 (40.6)	166 (46.5)		
Relapse	76 (21.1)	68 (19.0)		
Death	8 (2.2)	9 (2.5)		
censored	130 (36.1)	114 (31.9)		
No post-baseline data	1 (0.3)	0		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	48 (13.3)	48 (13.4)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.3)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	47 (13.1)	48 (13.4)		
Stem Cell Transplantation	81 (22.5)	66 (18.5)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tefskmcrc60dfas.sas@@/main/5 27JUN23:12:42

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.8 (Page 2 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and the date of treatment failure is the date of randomization + 1 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Percentiles (Months) [95% CI]				
25th	0.03 (NE, NE)	0.03 (NE, NE)		
Median	8.74 (5.88, 12.42)	2.99 (0.03, 5.91)		
75th	65.58 (21.52, 113.3)	20.37 (11.76, NE)		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]				
at 6 months	0.55 (0.50, 0.60)	0.44 (0.39, 0.50)		
at 12 months	0.44 (0.39, 0.50)	0.30 (0.25, 0.36)		
at 18 months	0.35 (0.29, 0.41)	0.26 (0.21, 0.32)		
at 24 months	0.27 (0.22, 0.33)	0.24 (0.18, 0.29)		
at 30 months	0.26 (0.20, 0.31)	0.23 (0.18, 0.29)		
at 36 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.23 (0.18, 0.29)		
at 42 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.21 (0.16, 0.27)		
at 48 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.21 (0.16, 0.27)		
at 54 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.21 (0.16, 0.27)		
at 60 months	0.25 (0.20, 0.31)	0.21 (0.16, 0.27)		
at 66 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 72 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.21 (0.16, 0.26)		
at 78 months	0.24 (0.19, 0.30)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 84 months	0.22 (0.17, 0.28)	0.20 (0.15, 0.25)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.8 (Page 3 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and the date of treatment failure is the date of randomization + 1 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

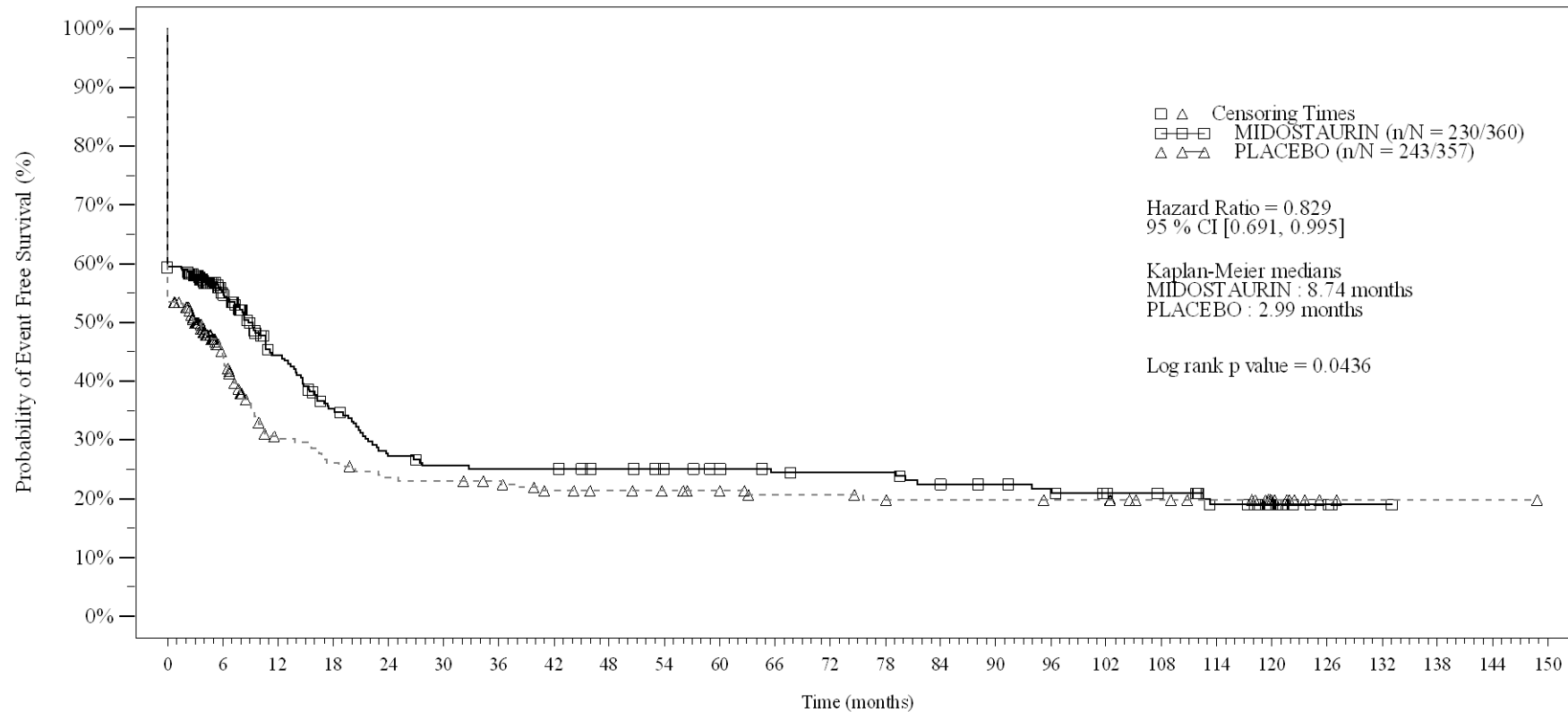
Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
at 90 months	0.22 (0.17, 0.28)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 96 months	0.22 (0.16, 0.28)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 102 months	0.21 (0.16, 0.27)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 108 months	0.21 (0.16, 0.27)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 114 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 120 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 126 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 132 months	0.19 (0.14, 0.25)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 138 months	NE (NE, NE)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 144 months	NE (NE, NE)	0.20 (0.15, 0.25)		
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-2.8
Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and the date of treatment failure is the date of randomization + 1 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event (Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	360	135	93	71	54	50	49	49	46	43	41	38	37	37	33	31	29	26	24	18	9	3	1	0	0	0
PLACEBO	357	107	60	52	46	45	43	37	35	33	30	26	26	24	23	23	22	22	18	16	9	2	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/efskmccr60dfas.sas - 27JUN2023 12:08

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.9 (Page 1 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Number of patients, n (%)	266 (73.9)	282 (79.0)	0.801 (0.677, 0.948)	0.0092
with events				
Treatment failure	146 (40.6)	166 (46.5)		
Relapse	94 (26.1)	88 (24.6)		
Death	26 (7.2)	28 (7.8)		
censored				
No post-baseline data	94 (26.1)	75 (21.0)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	1 (0.3)	0		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	93 (25.8)	75 (21.0)		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	1 (0.3)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	92 (25.6)	75 (21.0)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.9 (Page 2 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
Percentiles (Months) [95% CI]				
25th	1.15 (0.92, 1.41)	0.99 (0.89, 1.18)		
Median	8.25 (5.45, 11.07)	2.99 (1.91, 5.91)		
75th	96.16 (27.70, NE)	20.83 (13.96, 50.66)		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]				
at 6 months	0.54 (0.49, 0.59)	0.45 (0.39, 0.50)		
at 12 months	0.44 (0.39, 0.49)	0.32 (0.27, 0.37)		
at 18 months	0.36 (0.31, 0.41)	0.26 (0.21, 0.31)		
at 24 months	0.31 (0.26, 0.36)	0.24 (0.19, 0.28)		
at 30 months	0.29 (0.24, 0.34)	0.23 (0.19, 0.28)		
at 36 months	0.29 (0.24, 0.34)	0.22 (0.18, 0.27)		
at 42 months	0.29 (0.24, 0.34)	0.21 (0.17, 0.26)		
at 48 months	0.28 (0.24, 0.33)	0.21 (0.17, 0.26)		
at 54 months	0.28 (0.23, 0.33)	0.20 (0.16, 0.25)		
at 60 months	0.28 (0.23, 0.33)	0.20 (0.16, 0.25)		
at 66 months	0.27 (0.23, 0.32)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 72 months	0.27 (0.23, 0.32)	0.20 (0.16, 0.24)		
at 78 months	0.27 (0.23, 0.32)	0.19 (0.15, 0.23)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-2.9 (Page 3 of 3)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

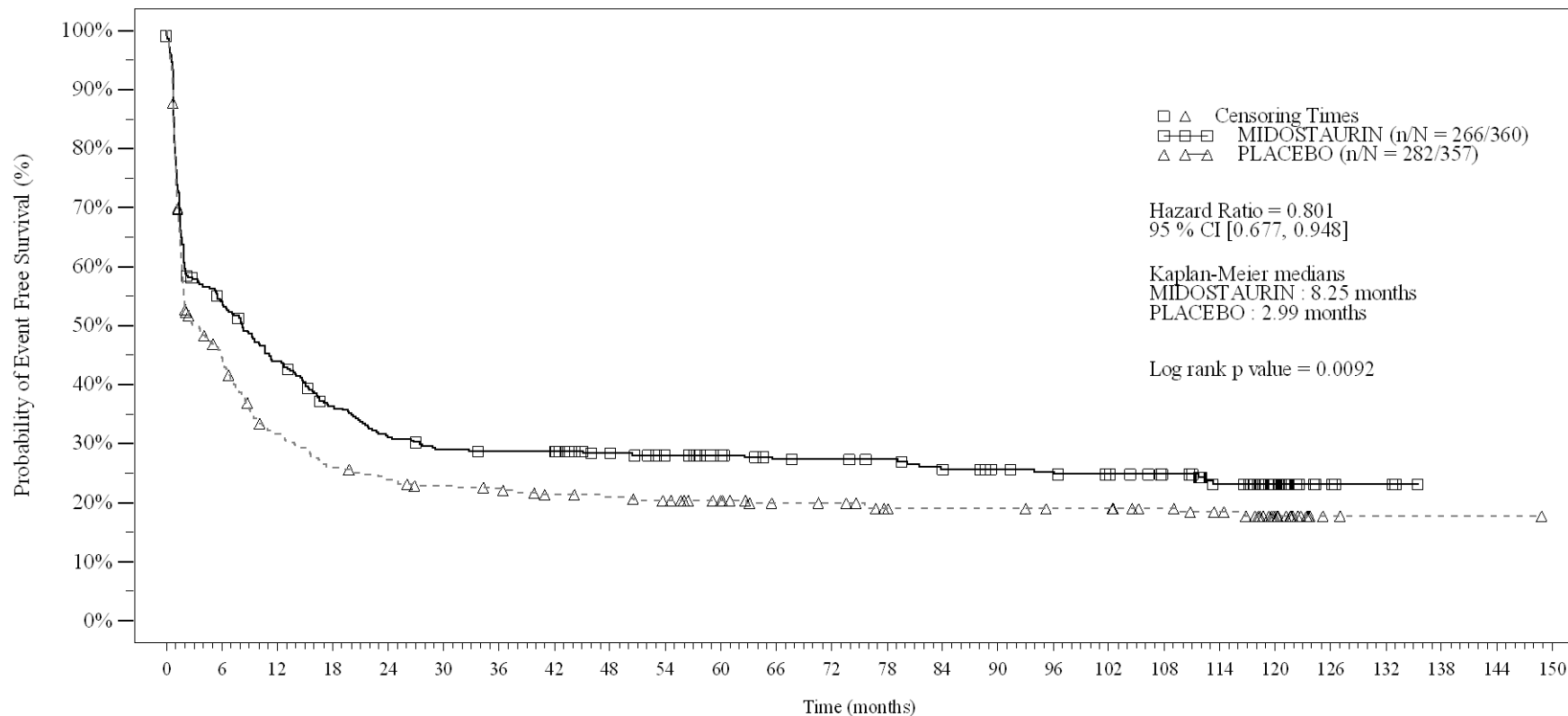
Event Free Survival (EFS)	Treatment groups		Comparison	
	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	MIDOSTAURIN vs PLACEBO HR [95% CI] (1)	p-value (2)
at 84 months	0.26 (0.21, 0.31)	0.19 (0.15, 0.23)		
at 90 months	0.26 (0.21, 0.31)	0.19 (0.15, 0.23)		
at 96 months	0.25 (0.21, 0.30)	0.19 (0.15, 0.23)		
at 102 months	0.25 (0.20, 0.30)	0.19 (0.15, 0.23)		
at 108 months	0.25 (0.20, 0.30)	0.19 (0.15, 0.23)		
at 114 months	0.23 (0.19, 0.28)	0.18 (0.14, 0.23)		
at 120 months	0.23 (0.19, 0.28)	0.18 (0.14, 0.22)		
at 126 months	0.23 (0.19, 0.28)	0.18 (0.14, 0.22)		
at 132 months	0.23 (0.19, 0.28)	0.18 (0.14, 0.22)		
at 138 months	NE (NE, NE)	0.18 (0.14, 0.22)		
at 144 months	NE (NE, NE)	0.18 (0.14, 0.22)		
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

An EFS event is defined as a failure to obtain a CR within the 60 days following initiation of protocol therapy, relapse from CR, or death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-2.9
Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of
study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	360	191	155	125	107	99	97	97	89	83	78	72	71	69	64	59	57	54	49	39	21	5	3	0	0	0
PLACEBO	357	153	106	87	79	74	71	65	63	59	53	46	45	39	38	38	36	36	32	28	16	2	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/fe/skm60/fassensa.sas - 27JUN2023 12:07

Final version

Krankheitsfreies Überleben

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.10 (Page 1 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of patients at risk (3)	245 (68.1)	219 (61.3)		
Number of events (%)	97 (39.6)	95 (43.4)	0.784 (0.590, 1.042)	0.0924
Relapse	88 (35.9)	83 (37.9)		
Death	9 (3.7)	12 (5.5)		
Number of censored (%)	148 (60.4)	124 (56.6)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	55 (22.4)	52 (23.7)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.4)	1 (0.5)		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	54 (22.0)	51 (23.3)		
Stem Cell Transplantation	93 (38.0)	72 (32.9)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.10 (Page 2 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]		p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.88 (0.82, 0.92)	0.73 (0.66, 0.80)			
at 12 months	0.70 (0.62, 0.77)	0.54 (0.45, 0.62)			
at 18 months	0.55 (0.47, 0.63)	0.44 (0.35, 0.52)			
at 24 months	0.46 (0.37, 0.54)	0.40 (0.32, 0.48)			
at 30 months	0.43 (0.35, 0.51)	0.40 (0.32, 0.48)			
at 36 months	0.43 (0.35, 0.51)	0.39 (0.31, 0.47)			
at 42 months	0.42 (0.34, 0.50)	0.37 (0.29, 0.45)			
at 48 months	0.42 (0.34, 0.50)	0.37 (0.29, 0.45)			
at 54 months	0.42 (0.34, 0.50)	0.37 (0.29, 0.45)			
at 60 months	0.42 (0.34, 0.50)	0.37 (0.29, 0.45)			
at 66 months	0.41 (0.33, 0.49)	0.36 (0.28, 0.44)			
at 72 months	0.41 (0.33, 0.49)	0.36 (0.28, 0.44)			
at 78 months	0.40 (0.32, 0.48)	0.35 (0.27, 0.43)			
at 84 months	0.38 (0.30, 0.46)	0.35 (0.27, 0.43)			
at 90 months	0.38 (0.30, 0.46)	0.35 (0.27, 0.43)			
at 96 months	0.36 (0.28, 0.44)	0.35 (0.27, 0.43)			
at 102 months	0.36 (0.28, 0.44)	0.35 (0.27, 0.43)			
at 108 months	0.36 (0.28, 0.44)	0.35 (0.27, 0.43)			
at 114 months	0.33 (0.25, 0.42)	0.33 (0.25, 0.42)			
at 120 months	0.33 (0.25, 0.42)	0.33 (0.25, 0.42)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.
 (2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.
 (3) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.
 Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).
 Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.
 A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.10 (Page 3 of 3)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
(censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)		PLACEBO (N=357)		HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO	p-value
					[1]	[2]
at 126 months	0.33	(0.25, 0.42)	0.33	(0.25, 0.42)		
at 132 months	0.33	(0.25, 0.42)	0.33	(0.25, 0.42)		
at 138 months	NE	(NE, NE)	0.33	(0.25, 0.42)		
at 144 months	NE	(NE, NE)	0.33	(0.25, 0.42)		
at 150 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
Percentiles (Months) [95% CI]						
25th	9.56	(7.72, 12.71)	5.68	(4.60, 7.13)		
Median	20.27	(16.30, 37.19)	14.49	(9.23, 21.75)		
75th	NE	(112.2, NE)	NE	(113.3, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

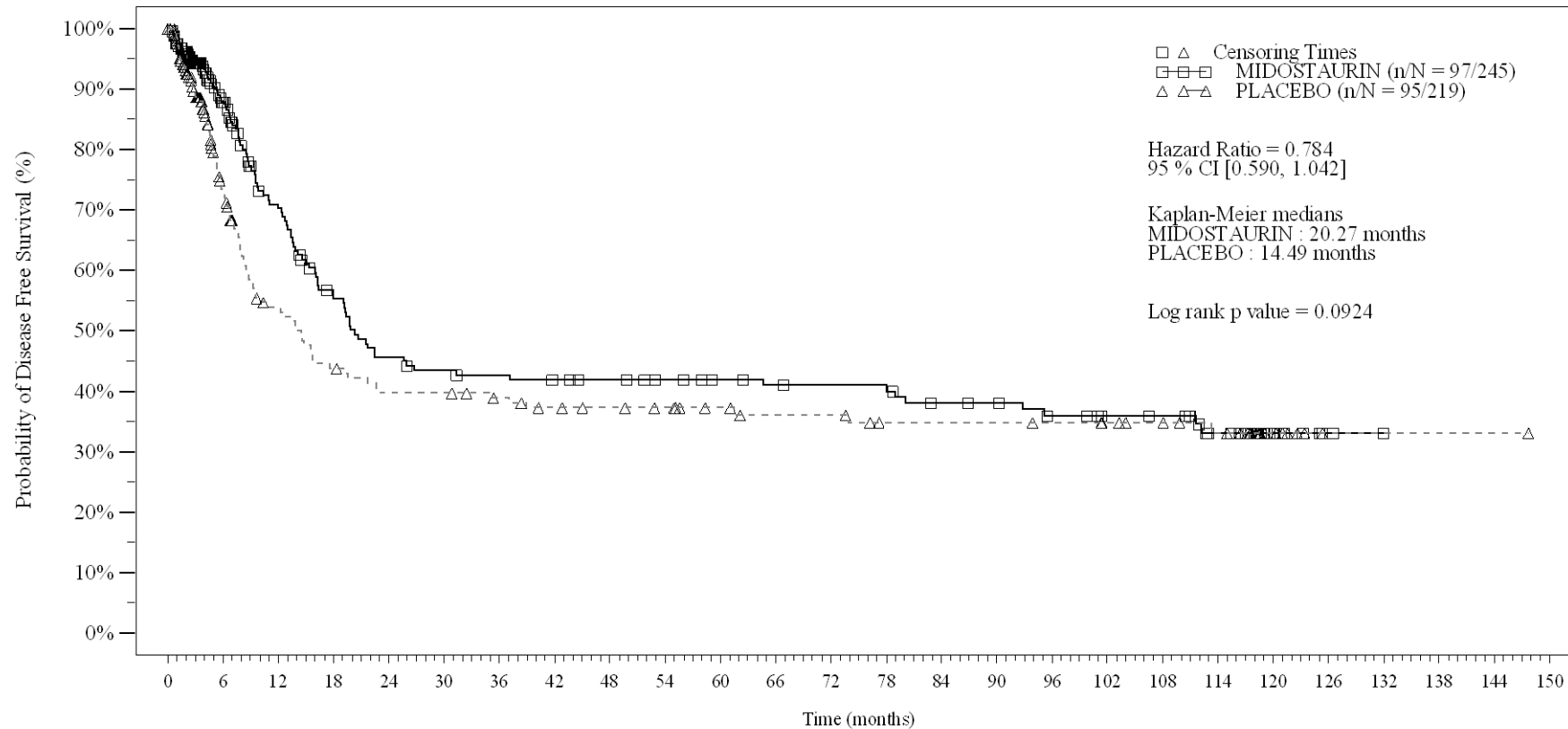
Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tdfskmsens3fas.sas@@/main/6 27JUN23:12:39

Final version

Figure 2-3.10
Disease Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
(censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	245	141	100	75	62	58	56	54	52	49	46	44	43	42	38	37	33	30	29	21	8	2	1	0	0	0
PLACEBO	219	104	69	56	50	50	46	42	40	38	34	31	31	27	27	27	26	24	22	19	7	1	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/dfsckm30fassens3.sas - 27JUN2023 12:03

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.11 (Page 1 of 3)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of patients at risk (3)	213 (59.2)	191 (53.5)		
Number of events (%)	120 (56.3)	116 (60.7)	0.755 (0.584, 0.976)	0.0311
Relapse	94 (44.1)	88 (46.1)		
Death	26 (12.2)	28 (14.7)		
Number of censored (%)	93 (43.7)	75 (39.3)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	93 (43.7)	75 (39.3)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.5)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	92 (43.2)	75 (39.3)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.11 (Page 2 of 3)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value [2]
			[1]	[1]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.88 (0.82, 0.91)	0.76 (0.69, 0.82)			
at 12 months	0.71 (0.65, 0.77)	0.57 (0.50, 0.64)			
at 18 months	0.60 (0.53, 0.66)	0.48 (0.41, 0.55)			
at 24 months	0.52 (0.45, 0.58)	0.44 (0.36, 0.51)			
at 30 months	0.49 (0.42, 0.56)	0.43 (0.35, 0.50)			
at 36 months	0.48 (0.41, 0.55)	0.41 (0.34, 0.48)			
at 42 months	0.48 (0.41, 0.55)	0.40 (0.33, 0.47)			
at 48 months	0.48 (0.41, 0.55)	0.39 (0.32, 0.47)			
at 54 months	0.47 (0.40, 0.54)	0.38 (0.31, 0.45)			
at 60 months	0.47 (0.40, 0.54)	0.38 (0.31, 0.45)			
at 66 months	0.46 (0.39, 0.53)	0.37 (0.30, 0.45)			
at 72 months	0.46 (0.39, 0.53)	0.37 (0.30, 0.45)			
at 78 months	0.45 (0.38, 0.52)	0.36 (0.29, 0.43)			
at 84 months	0.43 (0.36, 0.50)	0.36 (0.29, 0.43)			
at 90 months	0.43 (0.36, 0.50)	0.36 (0.29, 0.43)			
at 96 months	0.42 (0.35, 0.49)	0.36 (0.29, 0.43)			
at 102 months	0.42 (0.35, 0.49)	0.36 (0.29, 0.43)			
at 108 months	0.42 (0.35, 0.49)	0.36 (0.29, 0.43)			
at 114 months	0.39 (0.32, 0.46)	0.35 (0.27, 0.42)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.11 (Page 3 of 3)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value [2]
			[1]	[1]	
at 120 months	0.39 (0.32, 0.46)	0.33 (0.26, 0.41)			
at 126 months	0.39 (0.32, 0.46)	0.33 (0.26, 0.41)			
at 132 months	0.39 (0.32, 0.46)	0.33 (0.26, 0.41)			
at 138 months	NE (NE, NE)	0.33 (0.26, 0.41)			
at 144 months	NE (NE, NE)	0.33 (0.26, 0.41)			
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)			
Percentiles (Months) [95% CI]					
25th	9.89 (7.85, 13.40)	6.14 (4.93, 7.59)			
Median	26.74 (19.78, 92.81)	15.51 (11.53, 29.01)			
75th	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

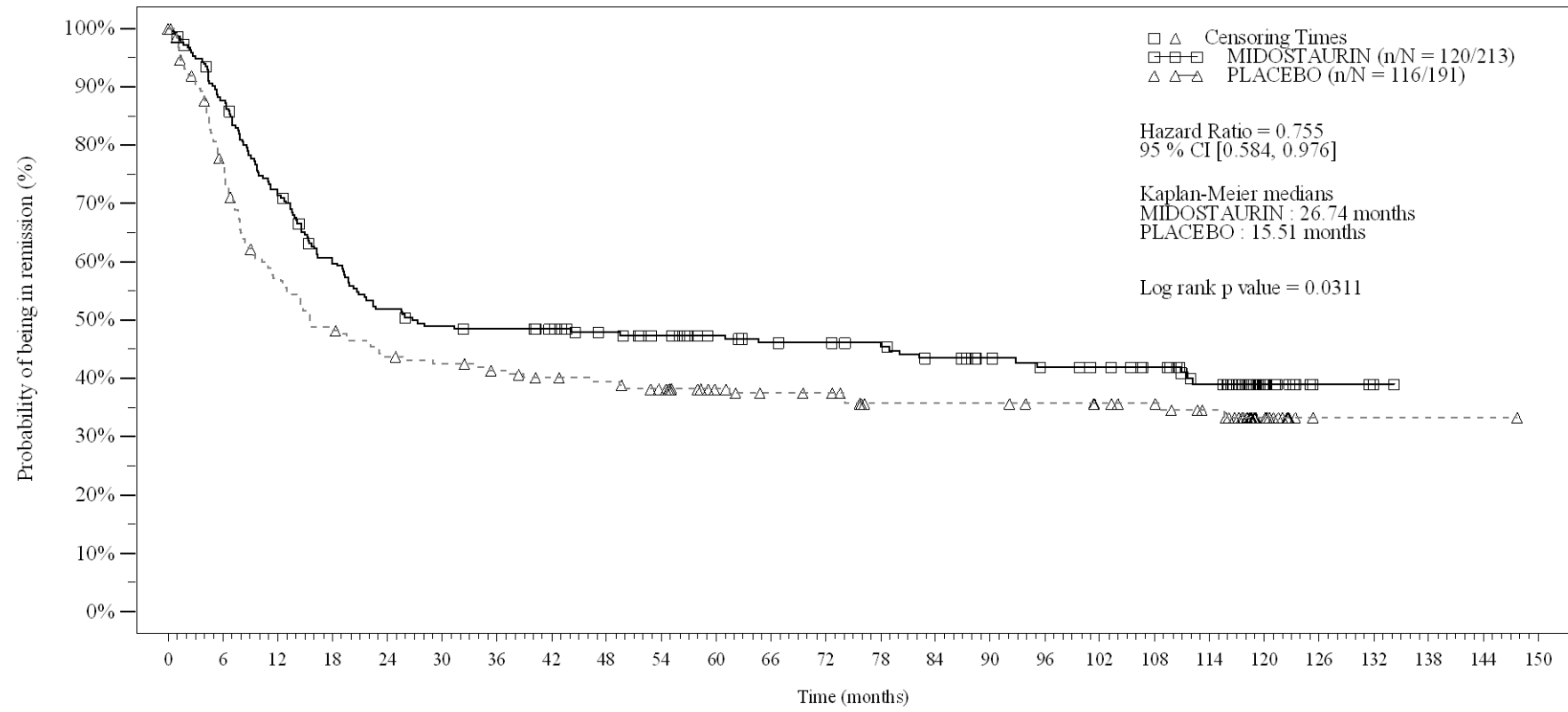
(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-3.11
Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of
study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	213	184	149	122	106	99	97	94	88	83	76	72	71	68	63	59	55	53	49	39	13	3	2	0	0	0
PLACEBO	191	138	102	86	77	73	69	65	63	58	50	46	45	38	38	38	36	34	32	27	12	1	1	1	1	0

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

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.12 (Page 1 of 3)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]
Censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of patients at risk (3)	213 (59.2)	191 (53.5)		
Number of events (%)	84 (39.4)	76 (39.8)	0.840 (0.615, 1.147)	0.2731
Relapse	76 (35.7)	67 (35.1)		
Death	8 (3.8)	9 (4.7)		
Number of censored (%)	129 (60.6)	115 (60.2)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	48 (22.5)	49 (25.7)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.5)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	47 (22.1)	49 (25.7)		
Stem Cell Transplantation	81 (38.0)	66 (34.6)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tdfskmsens1fas.sas@@/main/6 27JUN23:12:38

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.12 (Page 2 of 3)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value
			[1]	[2]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.90 (0.85, 0.94)	0.76 (0.68, 0.82)			
at 12 months	0.72 (0.63, 0.78)	0.57 (0.48, 0.65)			
at 18 months	0.57 (0.48, 0.65)	0.49 (0.40, 0.57)			
at 24 months	0.46 (0.37, 0.54)	0.44 (0.35, 0.53)			
at 30 months	0.43 (0.34, 0.52)	0.44 (0.35, 0.53)			
at 36 months	0.42 (0.34, 0.51)	0.43 (0.34, 0.52)			
at 42 months	0.42 (0.34, 0.51)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 48 months	0.42 (0.34, 0.51)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 54 months	0.42 (0.34, 0.51)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 60 months	0.42 (0.34, 0.51)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 66 months	0.41 (0.33, 0.50)	0.40 (0.30, 0.49)			
at 72 months	0.41 (0.33, 0.50)	0.40 (0.30, 0.49)			
at 78 months	0.40 (0.31, 0.49)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 84 months	0.38 (0.29, 0.47)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 90 months	0.38 (0.29, 0.47)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 96 months	0.35 (0.27, 0.44)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 102 months	0.35 (0.27, 0.44)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 108 months	0.35 (0.27, 0.44)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 114 months	0.32 (0.23, 0.41)	0.38 (0.29, 0.47)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.12 (Page 3 of 3)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
(Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value [2]
			[1]	[1]	
at 120 months	0.32 (0.23, 0.41)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 126 months	0.32 (0.23, 0.41)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 132 months	0.32 (0.23, 0.41)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 138 months	NE (NE, NE)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 144 months	NE (NE, NE)	0.38 (0.29, 0.47)			
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)			
Percentiles (Months) [95% CI]					
25th	10.38 (8.18, 13.40)	6.14 (4.76, 7.59)			
Median	20.70 (16.43, 64.66)	15.74 (9.30, 38.90)			
75th	NE (111.6, NE)	NE (NE, NE)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

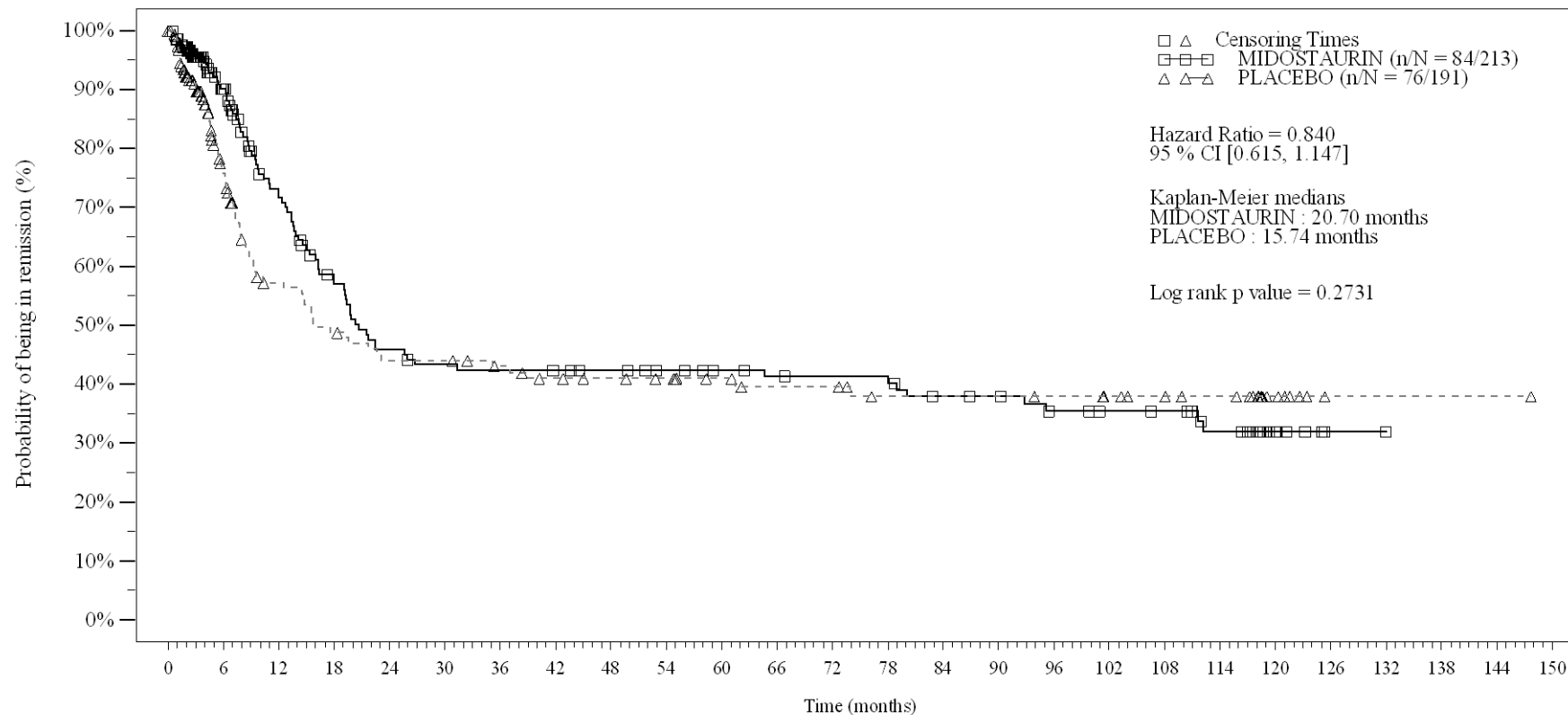
(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-3.12
Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of
study treatment start and without considering a relapse event if observed after two or more consecutive missing assessments
(censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	213	128	89	67	54	50	49	48	46	43	40	38	37	36	32	31	27	25	24	18	7	1	1	0	0	0
PLACEBO	191	92	61	52	46	46	42	38	36	34	30	27	27	23	23	23	22	20	18	16	7	1	1	1	1	0

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

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.2 (Page 1 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of patients at risk (3)	213 (59.2)	191 (53.5)		
Number of events (%)	84 (39.4)	77 (40.3)	0.818 (0.600, 1.116)	0.2050
Relapse	76 (35.7)	68 (35.6)		
Death	8 (3.8)	9 (4.7)		
Number of censored (%)	129 (60.6)	114 (59.7)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	48 (22.5)	48 (25.1)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.5)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	47 (22.1)	48 (25.1)		
Stem Cell Transplantation	81 (38.0)	66 (34.6)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.2 (Page 2 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]		p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.90 (0.85, 0.94)	0.75 (0.67, 0.81)			
at 12 months	0.72 (0.63, 0.78)	0.56 (0.47, 0.65)			
at 18 months	0.57 (0.48, 0.65)	0.48 (0.39, 0.57)			
at 24 months	0.46 (0.37, 0.54)	0.43 (0.34, 0.52)			
at 30 months	0.43 (0.34, 0.52)	0.43 (0.34, 0.52)			
at 36 months	0.42 (0.34, 0.51)	0.42 (0.33, 0.51)			
at 42 months	0.42 (0.34, 0.51)	0.40 (0.31, 0.49)			
at 48 months	0.42 (0.34, 0.51)	0.40 (0.31, 0.49)			
at 54 months	0.42 (0.34, 0.51)	0.40 (0.31, 0.49)			
at 60 months	0.42 (0.34, 0.51)	0.40 (0.31, 0.49)			
at 66 months	0.41 (0.33, 0.50)	0.39 (0.30, 0.48)			
at 72 months	0.41 (0.33, 0.50)	0.39 (0.30, 0.48)			
at 78 months	0.40 (0.31, 0.49)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 84 months	0.38 (0.29, 0.47)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 90 months	0.38 (0.29, 0.47)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 96 months	0.35 (0.27, 0.44)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 102 months	0.35 (0.27, 0.44)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 108 months	0.35 (0.27, 0.44)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 114 months	0.32 (0.23, 0.41)	0.37 (0.28, 0.46)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.2 (Page 3 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value
			[1]	[2]	
at 120 months	0.32 (0.23, 0.41)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 126 months	0.32 (0.23, 0.41)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 132 months	0.32 (0.23, 0.41)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 138 months	NE (NE, NE)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 144 months	NE (NE, NE)	0.37 (0.28, 0.46)			
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)			
Percentiles (Months) [95% CI]					
25th	10.38 (8.18, 13.40)	6.14 (4.76, 7.26)			
Median	20.70 (16.43, 64.66)	15.70 (9.30, 37.06)			
75th	NE (111.6, NE)	NE (NE, NE)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

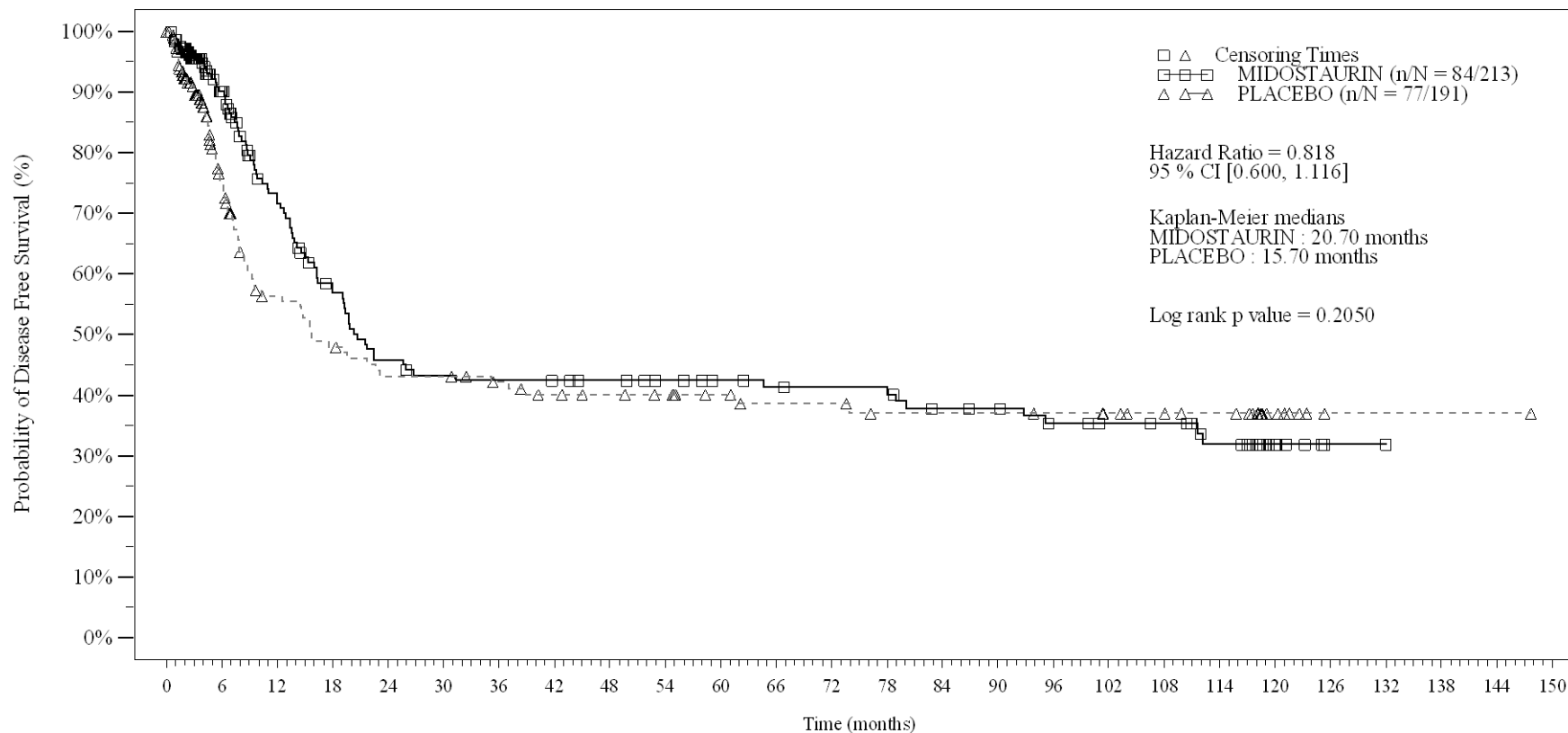
(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-3.2
Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of
study treatment start (censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	213	128	89	67	54	50	49	48	46	43	40	38	37	36	32	31	27	25	24	18	7	1	1	0	0	0
PLACEBO	191	91	60	51	45	45	41	37	35	33	29	26	26	23	23	23	22	20	18	16	7	1	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/fedurkm60dfas.sas - 27JUN2023 12:03

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.3 (Page 1 of 3)
 Disease Free Survival after Stem Cell Transplantation (SCT) in First Complete Remission (CR1)
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who had SCT in CR1 that occurred within 30 days of last treatment)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=93)	PLACEBO (N=72)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of events (%)	41 (44.1)	44 (61.1)	0.568 (0.368, 0.876)	0.0095
Relapse	19 (20.4)	25 (34.7)		
Death	22 (23.7)	19 (26.4)		
Number of censored (%)	52 (55.9)	28 (38.9)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	52 (55.9)	28 (38.9)		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	52 (55.9)	28 (38.9)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.3 (Page 2 of 3)
 Disease Free Survival after Stem Cell Transplantation (SCT) in First Complete Remission (CR1)
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who had SCT in CR1 that occurred within 30 days of last treatment)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=93)	PLACEBO (N=72)	HR [95% CI]		p-value [2]
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.78 (0.69, 0.85)	0.68 (0.56, 0.77)			
at 12 months	0.73 (0.63, 0.81)	0.52 (0.40, 0.63)			
at 18 months	0.66 (0.56, 0.75)	0.51 (0.39, 0.62)			
at 24 months	0.64 (0.54, 0.73)	0.47 (0.35, 0.58)			
at 30 months	0.63 (0.52, 0.72)	0.45 (0.33, 0.56)			
at 36 months	0.62 (0.51, 0.71)	0.45 (0.33, 0.56)			
at 42 months	0.61 (0.50, 0.70)	0.45 (0.33, 0.56)			
at 48 months	0.60 (0.49, 0.69)	0.42 (0.31, 0.53)			
at 54 months	0.60 (0.49, 0.69)	0.42 (0.31, 0.53)			
at 60 months	0.60 (0.49, 0.69)	0.42 (0.31, 0.53)			
at 66 months	0.60 (0.49, 0.69)	0.42 (0.31, 0.53)			
at 72 months	0.58 (0.47, 0.68)	0.40 (0.28, 0.51)			
at 78 months	0.58 (0.47, 0.68)	0.40 (0.28, 0.51)			
at 84 months	0.55 (0.44, 0.65)	0.40 (0.28, 0.51)			
at 90 months	0.55 (0.44, 0.65)	0.40 (0.28, 0.51)			
at 96 months	0.55 (0.44, 0.65)	0.40 (0.28, 0.51)			
at 102 months	0.55 (0.44, 0.65)	0.38 (0.26, 0.49)			
at 108 months	0.53 (0.42, 0.63)	0.38 (0.26, 0.49)			
at 114 months	0.53 (0.42, 0.63)	0.34 (0.22, 0.47)			
at 120 months	0.53 (0.42, 0.63)	NE (NE, NE)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.3 (Page 3 of 3)
 Disease Free Survival after Stem Cell Transplantation (SCT) in First Complete Remission (CR1)
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who had SCT in CR1 that occurred within 30 days of last treatment)
 (Full Analysis Set)

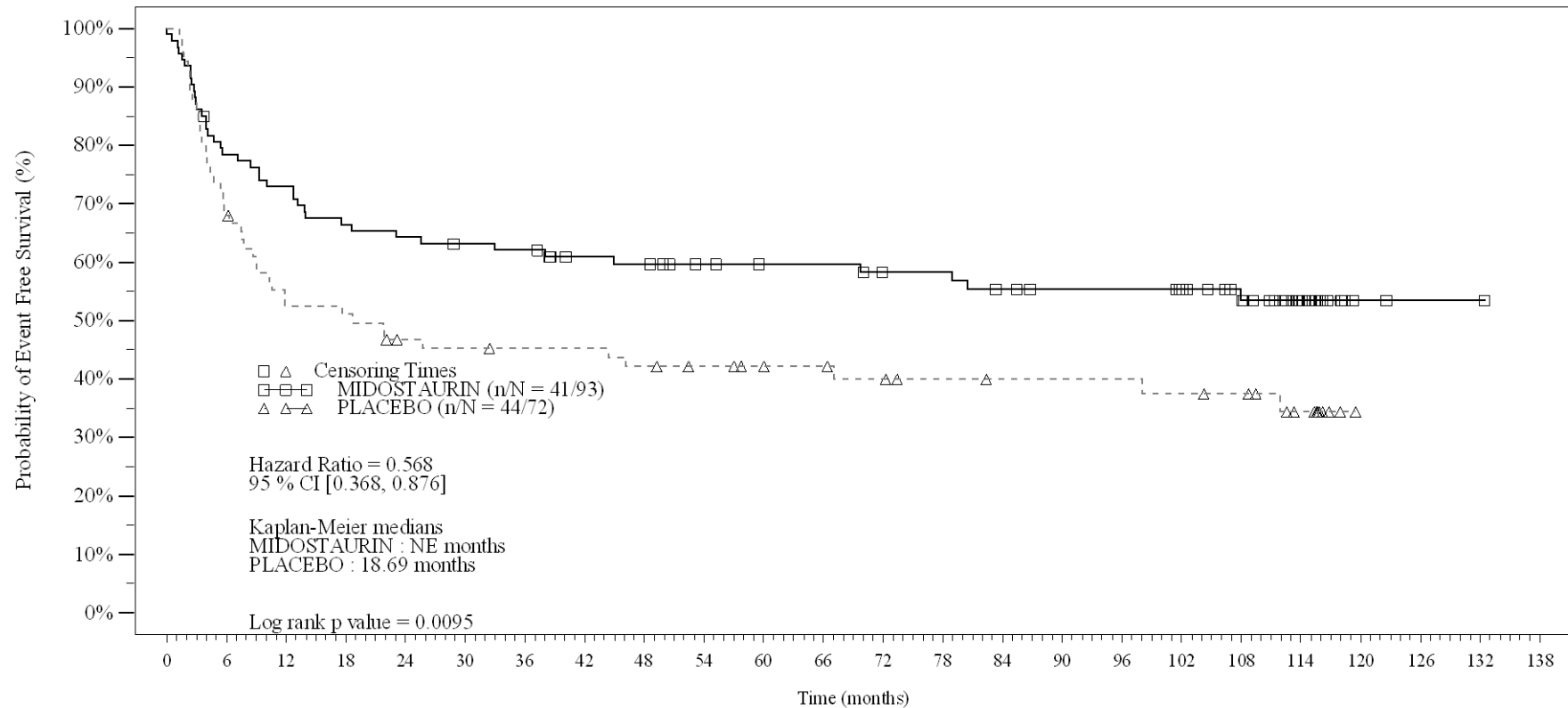
Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=93)	PLACEBO (N=72)	HR [95% CI]		p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]	
at 126 months	0.53 (0.42, 0.63)	NE (NE, NE)			
at 132 months	0.53 (0.42, 0.63)	NE (NE, NE)			
at 138 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)			
Percentiles (Months) [95% CI]					
25th	9.33 (3.88, 18.56)	4.58 (3.15, 7.49)			
Median	NE (44.91, NE)	18.69 (8.61, 98.04)			
75th	NE (NE, NE)	NE (111.9, NE)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. P-values are two-sided.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first

Figure 2-3.3
Disease Free Survival after Stem Cell Transplantation (SCT) in First Complete Remission (CR1)
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(subset of patients who had SCT in CR1 that occurred within 30 days of last treatment)
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138
Time (months)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138
MIDOSTAURIN		93	72	67	61	59	57	56	50	49	45	43	43	40	40	37	35	35	33	27	15	2	1	1	0
PLACEBO		72	49	37	36	31	30	29	29	27	24	22	21	19	17	16	16	16	15	14	9	0	0	0	0

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

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.4 (Page 1 of 3)

Disease Free Survival during continuation, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase in CR)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=105)	PLACEBO (N=69)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of events (%)	61 (58.1)	33 (47.8)	1.170 (0.763, 1.792)	0.4705
Relapse	52 (49.5)	29 (42.0)		
Death	9 (8.6)	4 (5.8)		
Number of censored (%)	44 (41.9)	36 (52.2)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	44 (41.9)	36 (52.2)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (1.0)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	43 (41.0)	36 (52.2)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.4 (Page 2 of 3)

Disease Free Survival during continuation, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase in CR)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=105)	PLACEBO (N=69)	HR [95% CI]		p-value [2]
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]		
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.80 (0.71, 0.86)	0.77 (0.65, 0.85)			
at 12 months	0.69 (0.60, 0.77)	0.68 (0.56, 0.78)			
at 18 months	0.54 (0.44, 0.63)	0.62 (0.50, 0.72)			
at 24 months	0.50 (0.40, 0.59)	0.62 (0.50, 0.72)			
at 30 months	0.49 (0.39, 0.58)	0.59 (0.47, 0.70)			
at 36 months	0.49 (0.39, 0.58)	0.58 (0.45, 0.68)			
at 42 months	0.48 (0.38, 0.57)	0.58 (0.45, 0.68)			
at 48 months	0.48 (0.38, 0.57)	0.56 (0.43, 0.67)			
at 54 months	0.48 (0.38, 0.57)	0.56 (0.43, 0.67)			
at 60 months	0.48 (0.38, 0.57)	0.54 (0.41, 0.65)			
at 66 months	0.48 (0.38, 0.57)	0.52 (0.39, 0.63)			
at 72 months	0.48 (0.38, 0.57)	0.52 (0.39, 0.63)			
at 78 months	0.44 (0.34, 0.53)	0.52 (0.39, 0.63)			
at 84 months	0.44 (0.34, 0.53)	0.52 (0.39, 0.63)			
at 90 months	0.43 (0.33, 0.52)	0.52 (0.39, 0.63)			
at 96 months	0.41 (0.31, 0.51)	0.52 (0.39, 0.63)			
at 102 months	0.41 (0.31, 0.51)	0.49 (0.35, 0.61)			
at 108 months	0.37 (0.27, 0.48)	0.49 (0.35, 0.61)			
at 114 months	0.37 (0.27, 0.48)	0.49 (0.35, 0.61)			
at 120 months	0.37 (0.27, 0.48)	0.49 (0.35, 0.61)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.4 (Page 3 of 3)

Disease Free Survival during continuation, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase in CR)
 (Full Analysis Set)

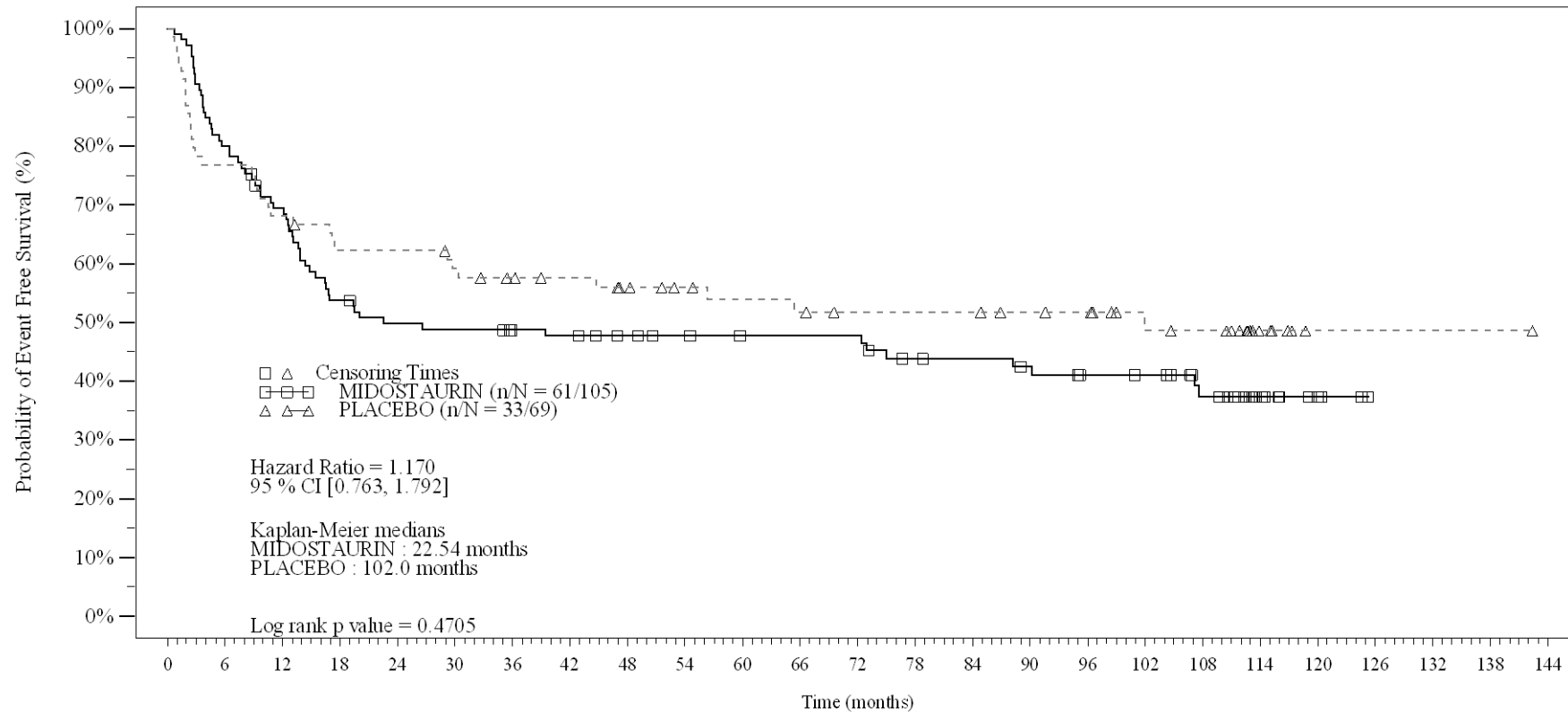
Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=105)		PLACEBO (N=69)		HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO	p-value
					[1]	[2]
at 126 months	NE	(NE, NE)	0.49	(0.35, 0.61)		
at 132 months	NE	(NE, NE)	0.49	(0.35, 0.61)		
at 138 months	NE	(NE, NE)	0.49	(0.35, 0.61)		
at 144 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
Percentiles (Months) [95% CI]						
25th	8.80	(4.63, 12.58)	9.23	(2.14, 17.08)		
Median	22.54	(14.39, 107.2)	102.0	(17.48, NE)		
75th	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-3.4
Disease Free Survival during continuation, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event (subset of patients who entered the continuation phase in CR) (Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144
MIDOSTAURIN	105	84	71	55	50	49	46	45	42	40	38	38	38	33	32	30	27	26	20	9	4	0	0	0	0
PLACEBO	69	53	47	42	42	39	36	34	31	28	26	25	23	23	23	21	20	15	14	6	1	1	1	1	0

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

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.5 (Page 1 of 3)

Disease Free Survival during continuation, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase in CR)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=105)	PLACEBO (N=69)	HR [95% CI]	p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]
Censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of events (%)	57 (54.3)	31 (44.9)	1.185 (0.763, 1.840)	0.4496
Relapse	52 (49.5)	29 (42.0)		
Death	5 (4.8)	2 (2.9)		
Number of censored (%)	48 (45.7)	38 (55.1)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	42 (40.0)	35 (50.7)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (1.0)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	41 (39.0)	35 (50.7)		
Stem Cell Transplantation	6 (5.7)	3 (4.3)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.5 (Page 2 of 3)

Disease Free Survival during continuation, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase in CR)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=105)	PLACEBO (N=69)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value
			[1]	[2]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.80 (0.71, 0.87)	0.77 (0.65, 0.85)			
at 12 months	0.69 (0.59, 0.77)	0.68 (0.55, 0.77)			
at 18 months	0.53 (0.43, 0.63)	0.62 (0.49, 0.72)			
at 24 months	0.50 (0.40, 0.60)	0.62 (0.49, 0.72)			
at 30 months	0.49 (0.39, 0.59)	0.58 (0.46, 0.69)			
at 36 months	0.49 (0.39, 0.59)	0.57 (0.44, 0.68)			
at 42 months	0.49 (0.39, 0.59)	0.57 (0.44, 0.68)			
at 48 months	0.49 (0.39, 0.59)	0.57 (0.44, 0.68)			
at 54 months	0.49 (0.39, 0.59)	0.57 (0.44, 0.68)			
at 60 months	0.49 (0.39, 0.59)	0.55 (0.42, 0.66)			
at 66 months	0.49 (0.39, 0.59)	0.52 (0.39, 0.64)			
at 72 months	0.49 (0.39, 0.59)	0.52 (0.39, 0.64)			
at 78 months	0.45 (0.35, 0.55)	0.52 (0.39, 0.64)			
at 84 months	0.45 (0.35, 0.55)	0.52 (0.39, 0.64)			
at 90 months	0.43 (0.33, 0.53)	0.52 (0.39, 0.64)			
at 96 months	0.42 (0.32, 0.52)	0.52 (0.39, 0.64)			
at 102 months	0.42 (0.32, 0.52)	0.52 (0.39, 0.64)			
at 108 months	0.38 (0.27, 0.48)	0.52 (0.39, 0.64)			
at 114 months	0.38 (0.27, 0.48)	0.52 (0.39, 0.64)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.5 (Page 3 of 3)

Disease Free Survival during continuation, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (subset of patients who entered the continuation phase in CR)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=105)		PLACEBO (N=69)		HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO	p-value
					[1]	[2]
at 120 months	0.38	(0.27, 0.48)	0.52	(0.39, 0.64)		
at 126 months	NE	(NE, NE)	0.52	(0.39, 0.64)		
at 132 months	NE	(NE, NE)	0.52	(0.39, 0.64)		
at 138 months	NE	(NE, NE)	0.52	(0.39, 0.64)		
at 144 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
Percentiles (Months) [95% CI]						
25th	8.80	(4.40, 12.58)	9.23	(2.14, 16.89)		
Median	26.58	(13.83, 107.6)	NE	(17.48, NE)		
75th	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		

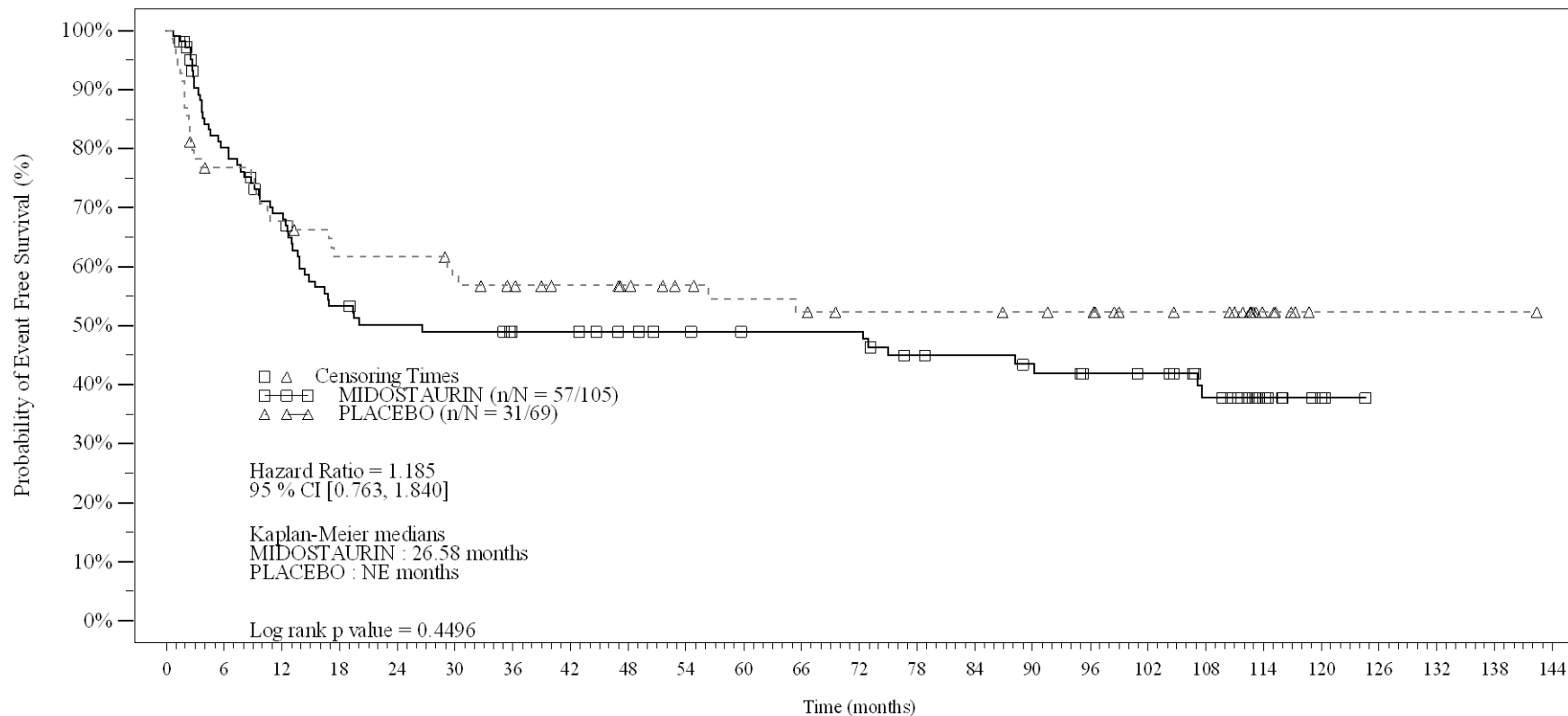
(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-3.5
Disease Free Survival during continuation, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start (censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event (subset of patients who entered the continuation phase in CR) (Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144
MIDOSTAURIN	105	80	67	51	47	46	43	43	40	38	36	36	36	31	30	28	25	24	18	8	3	0	0	0	0
PLACEBO	69	51	45	40	40	37	34	31	29	26	24	23	21	21	21	20	19	15	14	6	1	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/dfsksm60cexp.sas - 27JUN2023 12:04

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.6 (Page 1 of 3)
 Disease Free Survival from last dose of study drug at the end of continuation therapy
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Subset of patients with CR in 60 day window who are still in CR after completing the continuation therapy)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN N=59	PLACEBO N=42	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of patients at risk (3)	59 (100.0)	42 (100.0)		
Number of events (%)	24 (40.7)	10 (23.8)	1.932 (0.922, 4.050)	0.0757
Relapse	19 (32.2)	7 (16.7)		
Death	5 (8.5)	3 (7.1)		
Number of censored (%)	35 (59.3)	32 (76.2)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	35 (59.3)	32 (76.2)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (1.7)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	34 (57.6)	32 (76.2)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started, who received at least 335 days of study drug in continuation and who are in CR at the end of continuation therapy.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.6 (Page 2 of 3)
 Disease Free Survival from last dose of study drug at the end of continuation therapy
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Subset of patients with CR in 60 day window who are still in CR after completing the continuation therapy)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN N=59	PLACEBO N=42	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value [2]
			[1]	[1]	
KM estimates (95% CI)					
at 6 months	0.76 (0.63, 0.85)	0.95 (0.82, 0.99)			
at 12 months	0.73 (0.59, 0.82)	0.90 (0.76, 0.96)			
at 18 months	0.71 (0.57, 0.81)	0.90 (0.76, 0.96)			
at 24 months	0.71 (0.57, 0.81)	0.83 (0.68, 0.91)			
at 30 months	0.71 (0.57, 0.81)	0.83 (0.68, 0.91)			
at 36 months	0.71 (0.57, 0.81)	0.80 (0.64, 0.90)			
at 42 months	0.71 (0.57, 0.81)	0.80 (0.64, 0.90)			
at 48 months	0.71 (0.57, 0.81)	0.77 (0.60, 0.87)			
at 54 months	0.71 (0.57, 0.81)	0.77 (0.60, 0.87)			
at 60 months	0.71 (0.57, 0.81)	0.74 (0.56, 0.85)			
at 66 months	0.64 (0.50, 0.75)	0.74 (0.56, 0.85)			
at 72 months	0.64 (0.50, 0.75)	0.74 (0.56, 0.85)			
at 78 months	0.62 (0.47, 0.73)	0.74 (0.56, 0.85)			
at 84 months	0.59 (0.45, 0.71)	0.74 (0.56, 0.85)			
at 90 months	0.59 (0.45, 0.71)	0.74 (0.56, 0.85)			
at 96 months	0.59 (0.45, 0.71)	0.74 (0.56, 0.85)			
at 102 months	0.53 (0.37, 0.66)	0.74 (0.56, 0.85)			
at 108 months	0.53 (0.37, 0.66)	0.74 (0.56, 0.85)			
at 114 months	NE (NE, NE)	0.74 (0.56, 0.85)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.
 (2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.
 (3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started, who received at least 335 days of study drug in continuation and who are in CR at the end of continuation therapy.
 Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).
 Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.
 A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

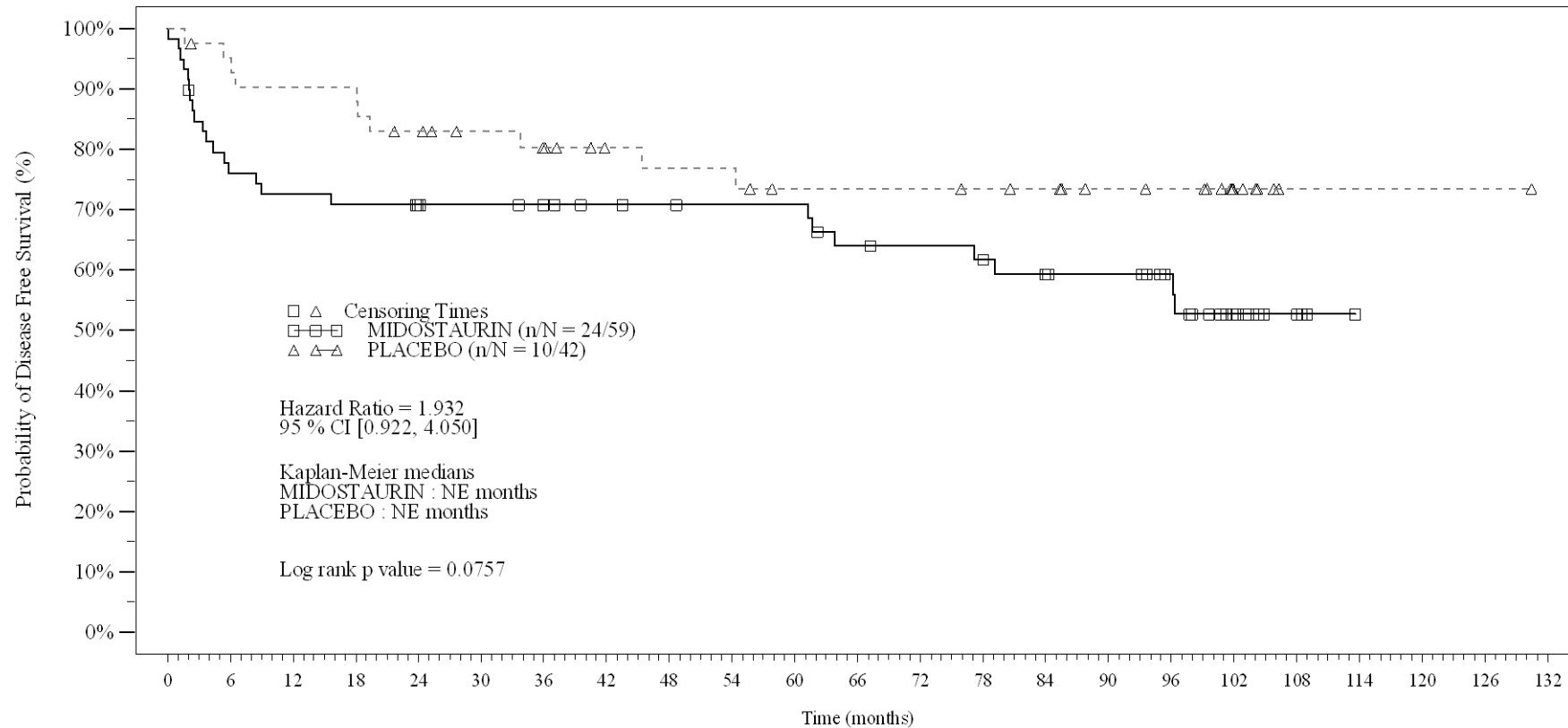
Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.6 (Page 3 of 3)
 Disease Free Survival from last dose of study drug at the end of continuation therapy
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Subset of patients with CR in 60 day window who are still in CR after completing the continuation therapy)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN N=59		PLACEBO N=42		HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO	p-value
					[1]	[2]
at 120 months	NE	(NE, NE)	0.74	(0.56, 0.85)		
at 126 months	NE	(NE, NE)	0.74	(0.56, 0.85)		
at 132 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
25th percentile (95% CI)	8.51	(2.40, 77.14)	54.34	(18.10, NE)		
Median (95% CI)	NE	(63.84, NE)	NE	(NE, NE)		
75th percentile (95% CI)	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.
 (2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.
 (3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started, who received at least 335 days of study drug in continuation and who are in CR at the end of continuation therapy.
 Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).
 Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.
 A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-3.6
Disease Free Survival from last dose of study drug at the end of continuation therapy (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
: Kaplan Meier plot of time to event (Subset of patients with CR in 60 day window who are still in CR after completing the continuation therapy)
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk																							
Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132
MIDOSTAURIN	59	44	42	41	39	38	36	34	33	32	32	28	27	26	23	22	18	10	4	0	0	0	0
PLACEBO	42	39	37	37	33	30	28	24	23	23	20	20	20	19	18	15	14	7	1	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/dfs_km60fasconend.sas - 27JUN2023 12:04

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.7 (Page 1 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions during induction
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of patients at risk (3)	235 (65.3)	207 (58.0)		
Number of events (%)	132 (56.2)	132 (63.8)	0.693 (0.544, 0.883)	0.0029
Relapse	101 (43.0)	102 (49.3)		
Death	31 (13.2)	30 (14.5)		
Number of censored (%)	103 (43.8)	75 (36.2)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	103 (43.8)	75 (36.2)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.4)	1 (0.5)		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	102 (43.4)	74 (35.7)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR during induction.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tdfskmnsens2fas.sas@@/main/6 27JUN23:12:38

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.7 (Page 2 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions during induction
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]		p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.87 (0.82, 0.90)	0.74 (0.67, 0.80)			
at 12 months	0.70 (0.64, 0.76)	0.54 (0.47, 0.61)			
at 18 months	0.60 (0.54, 0.66)	0.45 (0.38, 0.52)			
at 24 months	0.53 (0.46, 0.59)	0.41 (0.34, 0.47)			
at 30 months	0.50 (0.43, 0.56)	0.40 (0.33, 0.46)			
at 36 months	0.49 (0.42, 0.55)	0.38 (0.32, 0.45)			
at 42 months	0.49 (0.42, 0.55)	0.37 (0.31, 0.44)			
at 48 months	0.48 (0.42, 0.54)	0.37 (0.30, 0.44)			
at 54 months	0.48 (0.41, 0.54)	0.36 (0.30, 0.43)			
at 60 months	0.48 (0.41, 0.54)	0.36 (0.30, 0.43)			
at 66 months	0.47 (0.40, 0.53)	0.36 (0.29, 0.42)			
at 72 months	0.47 (0.40, 0.53)	0.36 (0.29, 0.42)			
at 78 months	0.46 (0.39, 0.52)	0.34 (0.27, 0.41)			
at 84 months	0.44 (0.37, 0.50)	0.34 (0.27, 0.41)			
at 90 months	0.44 (0.37, 0.50)	0.34 (0.27, 0.41)			
at 96 months	0.42 (0.36, 0.49)	0.34 (0.27, 0.41)			
at 102 months	0.42 (0.36, 0.49)	0.34 (0.27, 0.41)			
at 108 months	0.42 (0.36, 0.49)	0.34 (0.27, 0.41)			
at 114 months	0.40 (0.33, 0.47)	0.32 (0.25, 0.39)			
at 120 months	0.40 (0.33, 0.47)	0.31 (0.24, 0.38)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR during induction.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.7 (Page 3 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions during induction
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)		PLACEBO (N=357)		HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO	p-value
					[1]	[2]
at 126 months	0.40	(0.33, 0.47)	NE	(NE, NE)		
at 132 months	0.40	(0.33, 0.47)	NE	(NE, NE)		
at 138 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
Percentiles (Months) [95% CI]						
25th	9.56	(7.62, 12.71)	5.78	(4.70, 6.80)		
Median	28.06	(19.88, 92.81)	14.13	(10.32, 19.75)		
75th	NE	(NE, NE)	NE	(113.3, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR during induction.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

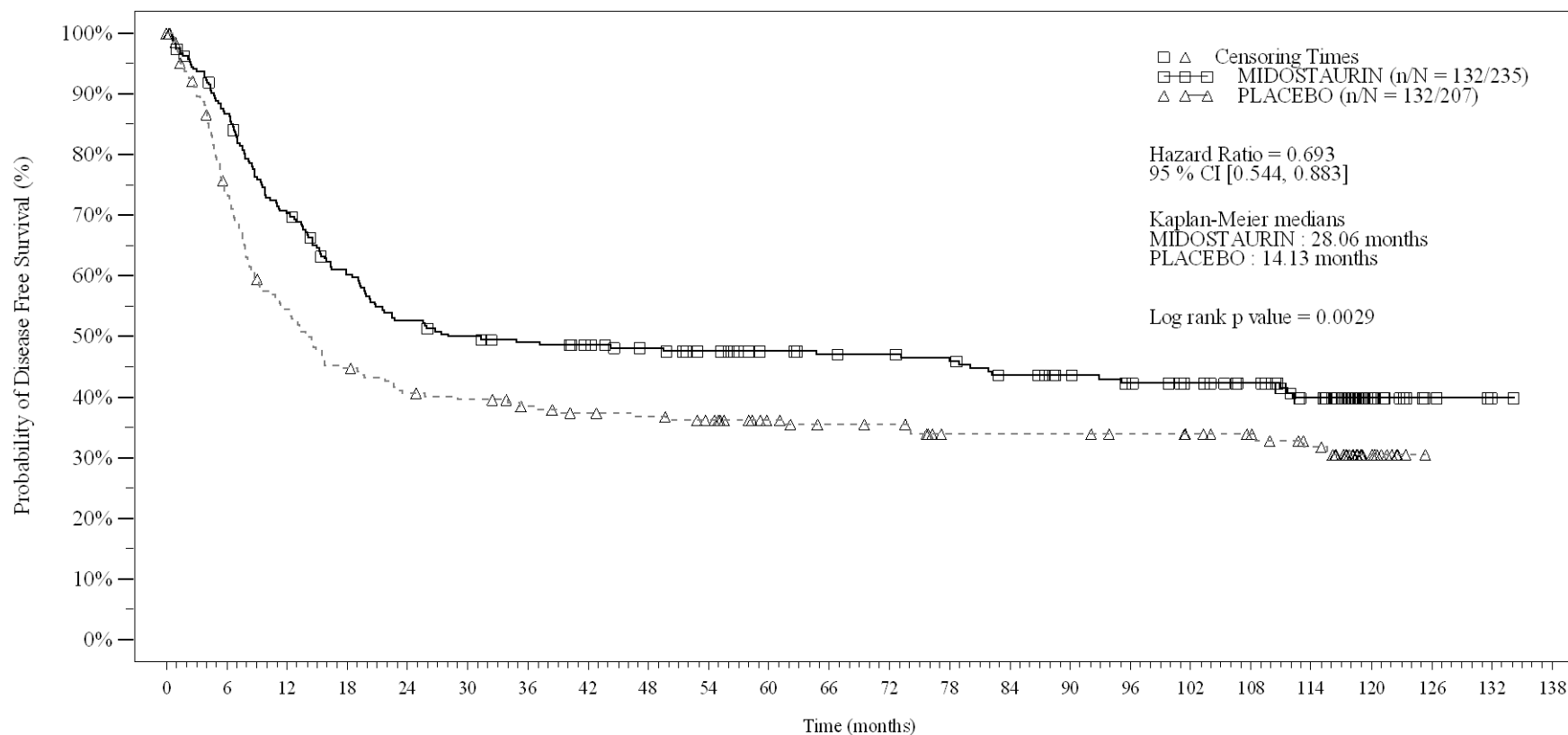
Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tdfskmsens2fas.sas@@/main/6 27JUN23:12:38

Final version

Figure 2-3.7
Disease Free Survival, considering all Complete Remissions during induction
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138
MIDOSTAURIN	235	201	162	136	119	112	108	104	99	94	87	84	83	80	74	70	66	62	56	44	15	4	2	0
PLACEBO	207	147	107	88	79	75	70	66	64	60	52	48	47	40	40	40	38	36	33	27	10	0	0	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/dfskmfassens2n.sas - 27JUN2023 12:05

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.8 (Page 1 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions during induction
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of patients at risk (3)	235 (65.3)	207 (58.0)		
Number of events (%)	94 (40.0)	92 (44.4)	0.770 (0.577, 1.027)	0.0747
Relapse	85 (36.2)	80 (38.6)		
Death	9 (3.8)	12 (5.8)		
Number of censored (%)	141 (60.0)	115 (55.6)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	55 (23.4)	49 (23.7)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.4)	1 (0.5)		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	54 (23.0)	48 (23.2)		
Stem Cell Transplantation	86 (36.6)	66 (31.9)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR during induction.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.8 (Page 2 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions during induction
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]		p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.87 (0.82, 0.91)	0.74 (0.67, 0.80)			
at 12 months	0.69 (0.61, 0.76)	0.53 (0.45, 0.61)			
at 18 months	0.56 (0.48, 0.64)	0.44 (0.35, 0.52)			
at 24 months	0.47 (0.38, 0.55)	0.39 (0.31, 0.48)			
at 30 months	0.44 (0.36, 0.52)	0.39 (0.31, 0.48)			
at 36 months	0.44 (0.35, 0.52)	0.39 (0.30, 0.47)			
at 42 months	0.43 (0.35, 0.51)	0.37 (0.29, 0.45)			
at 48 months	0.43 (0.35, 0.51)	0.37 (0.29, 0.45)			
at 54 months	0.43 (0.35, 0.51)	0.37 (0.29, 0.45)			
at 60 months	0.43 (0.35, 0.51)	0.37 (0.29, 0.45)			
at 66 months	0.42 (0.34, 0.50)	0.36 (0.27, 0.44)			
at 72 months	0.42 (0.34, 0.50)	0.36 (0.27, 0.44)			
at 78 months	0.41 (0.33, 0.49)	0.34 (0.26, 0.43)			
at 84 months	0.39 (0.31, 0.47)	0.34 (0.26, 0.43)			
at 90 months	0.39 (0.31, 0.47)	0.34 (0.26, 0.43)			
at 96 months	0.37 (0.29, 0.45)	0.34 (0.26, 0.43)			
at 102 months	0.37 (0.29, 0.45)	0.34 (0.26, 0.43)			
at 108 months	0.37 (0.29, 0.45)	0.34 (0.26, 0.43)			
at 114 months	0.34 (0.25, 0.43)	0.32 (0.24, 0.41)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald

Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR during induction.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.8 (Page 3 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions during induction
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)		PLACEBO (N=357)		HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO	p-value
					[1]	[2]
at 120 months	0.34	(0.25, 0.43)	0.32	(0.24, 0.41)		
at 126 months	0.34	(0.25, 0.43)	NE	(NE, NE)		
at 132 months	0.34	(0.25, 0.43)	NE	(NE, NE)		
at 138 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		
Percentiles (Months) [95% CI]						
25th	9.36	(7.59, 12.35)	5.78	(4.73, 7.13)		
Median	20.70	(16.43, 64.66)	14.49	(8.77, 21.75)		
75th	NE	(NE, NE)	NE	(113.3, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR during induction.

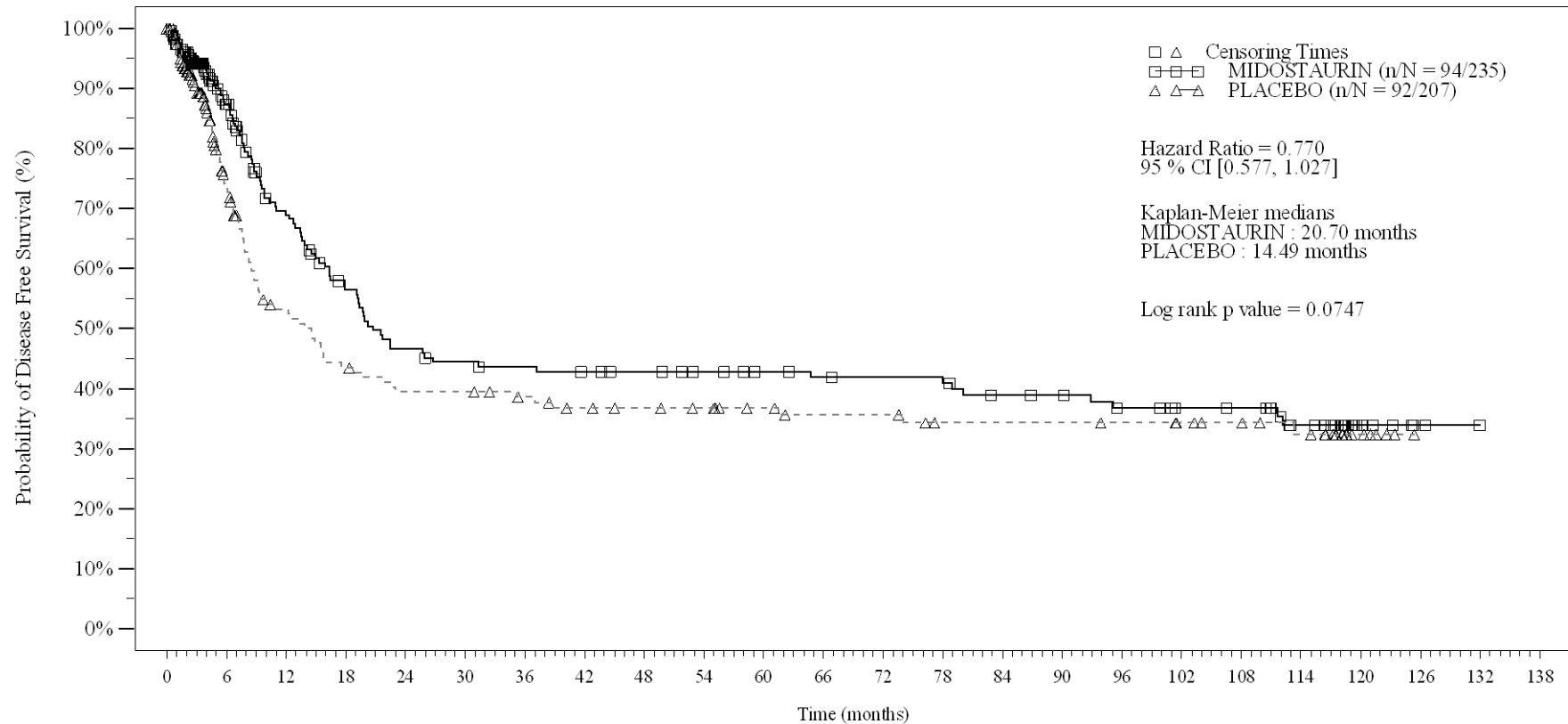
Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tdfskmsens2fas.sas@@/main/6 27JUN23:12:39

Final version

Figure 2-3.8
Disease Free Survival, considering all Complete Remissions during induction
(censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138
MIDOSTAURIN	235	138	96	75	62	58	56	54	52	49	46	44	43	42	38	37	33	30	29	21	8	2	1	0
PLACEBO	207	101	66	54	48	48	44	40	38	36	32	29	29	25	25	25	24	22	20	17	6	0	0	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/dfs/kmfcassens2n.sas - 27JUN2023 12:05

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.9 (Page 1 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	p-value [2]
Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of patients at risk (3)	245 (68.1)	219 (61.3)		
Number of events (%)	138 (56.3)	139 (63.5)	0.709 (0.560, 0.899)	0.0043
Relapse	107 (43.7)	108 (49.3)		
Death	31 (12.7)	31 (14.2)		
Number of censored (%)	107 (43.7)	80 (36.5)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	107 (43.7)	80 (36.5)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.4)	1 (0.5)		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	106 (43.3)	79 (36.1)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.
 (2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.
 (3) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.
 Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.
 A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.9 (Page 2 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]		p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]	
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.86 (0.81, 0.90)	0.73 (0.67, 0.79)			
at 12 months	0.71 (0.64, 0.76)	0.54 (0.47, 0.61)			
at 18 months	0.59 (0.53, 0.65)	0.45 (0.38, 0.51)			
at 24 months	0.52 (0.46, 0.58)	0.41 (0.34, 0.47)			
at 30 months	0.50 (0.43, 0.56)	0.40 (0.33, 0.46)			
at 36 months	0.49 (0.42, 0.55)	0.39 (0.32, 0.45)			
at 42 months	0.48 (0.42, 0.54)	0.38 (0.31, 0.44)			
at 48 months	0.48 (0.41, 0.54)	0.37 (0.31, 0.44)			
at 54 months	0.47 (0.41, 0.54)	0.36 (0.30, 0.43)			
at 60 months	0.47 (0.41, 0.54)	0.36 (0.30, 0.43)			
at 66 months	0.47 (0.40, 0.53)	0.36 (0.29, 0.42)			
at 72 months	0.47 (0.40, 0.53)	0.36 (0.29, 0.42)			
at 78 months	0.46 (0.39, 0.52)	0.34 (0.28, 0.41)			
at 84 months	0.43 (0.37, 0.50)	0.34 (0.28, 0.41)			
at 90 months	0.43 (0.37, 0.50)	0.34 (0.28, 0.41)			
at 96 months	0.42 (0.36, 0.49)	0.34 (0.28, 0.41)			
at 102 months	0.42 (0.36, 0.49)	0.34 (0.28, 0.41)			
at 108 months	0.42 (0.36, 0.49)	0.34 (0.28, 0.41)			
at 114 months	0.40 (0.33, 0.46)	0.32 (0.25, 0.39)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

Greenwood formula is used

for CIs of KM estimates.

A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

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

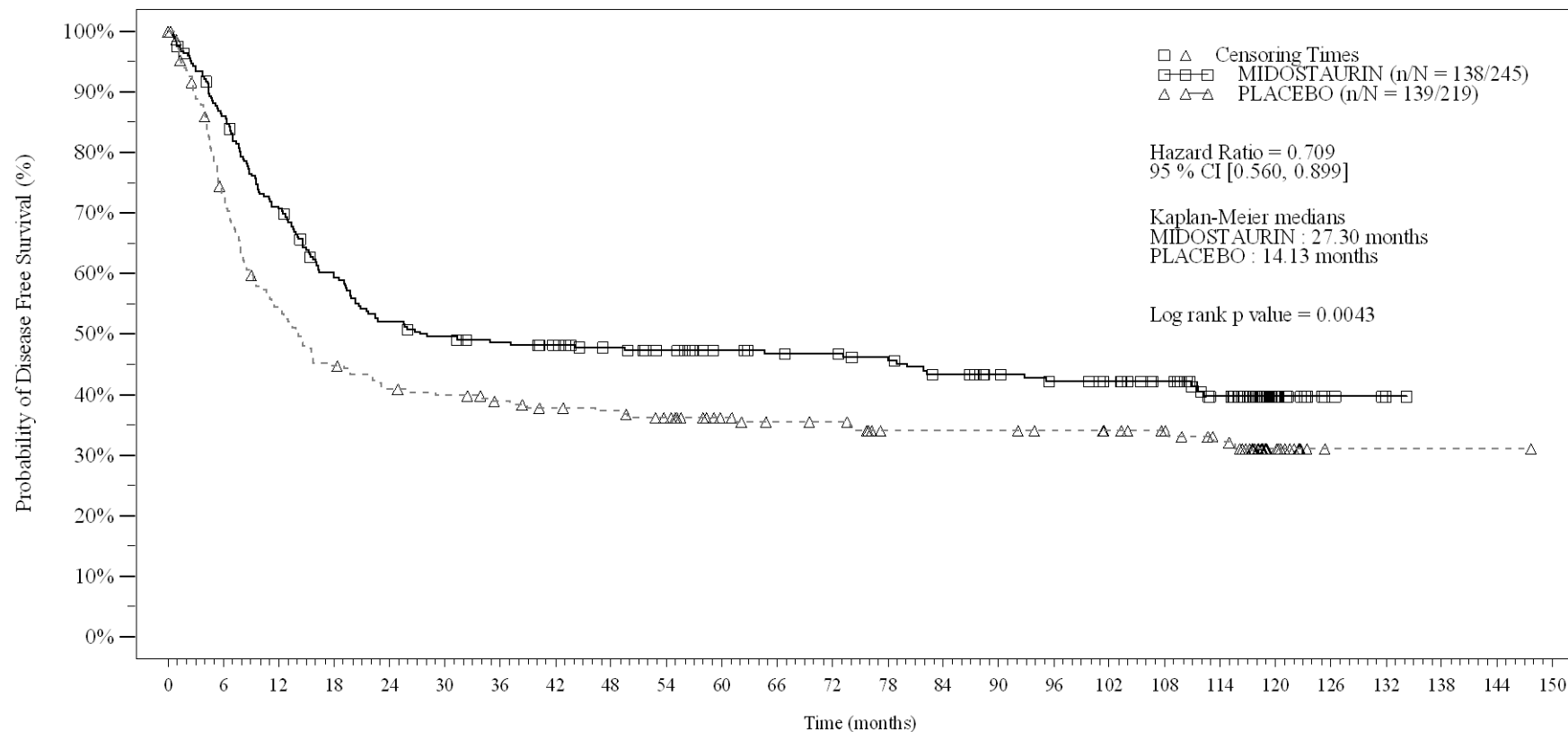
Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-3.9 (Page 3 of 3)
 Disease Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
 (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Disease Free Survival (DFS)	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]		p-value
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO [1]	[2]	
at 120 months	0.40 (0.33, 0.46)	0.31 (0.24, 0.38)			
at 126 months	0.40 (0.33, 0.46)	0.31 (0.24, 0.38)			
at 132 months	0.40 (0.33, 0.46)	0.31 (0.24, 0.38)			
at 138 months	NE (NE, NE)	0.31 (0.24, 0.38)			
at 144 months	NE (NE, NE)	0.31 (0.24, 0.38)			
at 150 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)			
Percentiles (Months) [95% CI]					
25th	9.56 (7.72, 12.71)	5.39 (4.60, 6.70)			
Median	27.30 (19.81, 82.20)	14.13 (10.68, 19.75)			
75th	NE (NE, NE)	NE (115.6, NE)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.
 (2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.
 (3) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.
 Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).
 Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.
 A DFS event is defined as a relapse from CR or a death due to any cause, whichever occurs first.

Figure 2-3.9
Disease Free Survival, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event
(Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	245	208	170	140	123	116	112	108	102	97	90	87	86	82	76	72	68	65	59	46	15	4	2	0	0	0
PLACEBO	219	153	113	93	84	80	75	71	69	64	56	52	51	44	44	44	42	40	37	31	12	1	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/dfskm30fassens3.sas - 27JUN2023 12:03

Final version

Komplettremission

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 2-4.2 (Page 1 of 4)

Clinical response, considering all Complete Remissions during induction, by randomization stratum and overall (Full Analysis Set)

Randomization stratum = Overall

Clinical response	MIDOSTAURIN N=360 n(%)	PLACEBO N=357 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	186 (51.7)	154 (43.1)	0.09 (0.01 ,0.16)	
No complete Remission	174 (48.3)	203 (56.9)	-0.09 (-0.16,-0.01)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	48 (13.3)	53 (14.8)	-0.02 (-0.07,0.04)	
No complete Remission	33 (9.2)	49 (13.7)	-0.05 (-0.09,0.00)	
Overall				
Complete Remission	234 (65.0)	207 (58.0)	0.07 (-0.00,0.14)	0.054
Induction 1	186 (51.7)	154 (43.1)	0.09 (0.01 ,0.16)	
Induction 2	48 (13.3)	53 (14.8)	-0.02 (-0.07,0.04)	
No complete Remission	126 (35.0)	150 (42.0)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is considered if it occurs during induction.

All percentages are calculated on the FAS.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 2-4.2 (Page 2 of 4)

Clinical response, considering all Complete Remissions during induction, by randomization stratum and overall (Full Analysis Set)

Randomization stratum = ITD < 0.7

Clinical response	MIDOSTAURIN N=171 n(%)	PLACEBO N=170 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	89 (52.0)	70 (41.2)	0.11 (0.00 ,0.21)	
No complete Remission	82 (48.0)	100 (58.8)	-0.11 (-0.21,-0.00)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	27 (15.8)	22 (12.9)	0.03 (-0.05,0.10)	
No complete Remission	15 (8.8)	25 (14.7)	-0.06 (-0.13,0.01)	
Overall	171	170		
Complete Remission	116 (67.8)	92 (54.1)	0.14 (0.03 ,0.24)	0.010
Induction 1	89 (52.0)	70 (41.2)	0.11 (0.00 ,0.21)	
Induction 2	27 (15.8)	22 (12.9)	0.03 (-0.05,0.10)	
No complete Remission	55 (32.2)	78 (45.9)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is considered if it occurs during induction.

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tcrccrrso.sas@@/main/11 27JUN23:12:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 2-4.2 (Page 3 of 4)

Clinical response, considering all Complete Remissions during induction, by randomization stratum and overall (Full Analysis Set)

Randomization stratum = ITD >= 0.7

Clinical response	MIDOSTAURIN N=108 n(%)	PLACEBO N=106 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	49 (45.4)	50 (47.2)	-0.02 (-0.15,0.12)	
No complete Remission	59 (54.6)	56 (52.8)	0.02 (-0.12,0.15)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	13 (12.0)	17 (16.0)	-0.04 (-0.13,0.05)	
No complete Remission	14 (13.0)	15 (14.2)	-0.01 (-0.10,0.08)	
Overall	108	106		
Complete Remission	62 (57.4)	67 (63.2)	-0.06 (-0.19,0.07)	0.387
Induction 1	49 (45.4)	50 (47.2)	-0.02 (-0.15,0.12)	
Induction 2	13 (12.0)	17 (16.0)	-0.04 (-0.13,0.05)	
No complete Remission	46 (42.6)	39 (36.8)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is considered if it occurs during induction.

All percentages are calculated on the FAS.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 2-4.2 (Page 4 of 4)

Clinical response, considering all Complete Remissions during induction, by randomization stratum and overall (Full Analysis Set)

Randomization stratum = TKD

Clinical response	MIDOSTAURIN N=81 n(%)	PLACEBO N=81 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	48 (59.3)	34 (42.0)	0.17 (0.02 , 0.32)	
No complete Remission	33 (40.7)	47 (58.0)	-0.17 (-0.32, -0.02)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	8 (9.9)	14 (17.3)	-0.07 (-0.18, 0.03)	
No complete Remission	4 (4.9)	9 (11.1)	-0.06 (-0.14, 0.02)	
Overall	81	81		
Complete Remission	56 (69.1)	48 (59.3)	0.10 (-0.05, 0.25)	0.191
Induction 1	48 (59.3)	34 (42.0)	0.17 (0.02 , 0.32)	
Induction 2	8 (9.9)	14 (17.3)	-0.07 (-0.18, 0.03)	
No complete Remission	25 (30.9)	33 (40.7)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is considered if it occurs during induction.

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tcrccrrso.sas@@/main/11 27JUN23:12:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 2-4.3 (Page 1 of 4)
 Clinical response, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation,
 by randomization stratum and overall
 (Full Analysis Set)

Randomization stratum = Overall

Clinical response	MIDOSTAURIN N=360 n(%)	PLACEBO N=357 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	185 (51.4)	154 (43.1)	0.08 (0.01 ,0.16)	
No complete Remission	175 (48.6)	203 (56.9)	-0.08 (-0.16,-0.01)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	47 (13.1)	52 (14.6)	-0.02 (-0.07,0.04)	
No complete Remission	34 (9.4)	50 (14.0)	-0.05 (-0.09,0.00)	
Overall	360	357		
Complete Remission	244 (67.8)	219 (61.3)	0.06 (-0.01,0.13)	0.072
Induction 1	185 (51.4)	154 (43.1)	0.08 (0.01 ,0.16)	
Induction 2	47 (13.1)	52 (14.6)	-0.02 (-0.07,0.04)	
Consolidation	8 (2.2)	7 (2.0)	0.00 (-0.02,0.02)	
After treatment discontinuation	4 (1.1)	6 (1.7)	-0.01 (-0.02,0.01)	
No complete Remission	116 (32.2)	138 (38.7)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomizat stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs before or on end of treatment + 30 days.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but before or on end of treatment + 30 days are considered.

All percentages are calculated on the FAS.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 2-4.3 (Page 2 of 4)
 Clinical response, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation,
 by randomization stratum and overall
 (Full Analysis Set)

Randomization stratum = ITD < 0.7

Clinical response	MIDOSTAURIN N=171 n(%)	PLACEBO N=170 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	89 (52.0)	70 (41.2)	0.11 (0.00 ,0.21)	
No complete Remission	82 (48.0)	100 (58.8)	-0.11 (-0.21,-0.00)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	26 (15.2)	22 (12.9)	0.02 (-0.05,0.10)	
No complete Remission	16 (9.4)	25 (14.7)	-0.05 (-0.12,0.02)	
Overall				
Complete Remission	171	170		0.029
Induction 1	119 (69.6)	99 (58.2)	0.11 (0.01 ,0.21)	
Induction 2	89 (52.0)	70 (41.2)	0.11 (0.00 ,0.21)	
Induction 2	26 (15.2)	22 (12.9)	0.02 (-0.05,0.10)	
Consolidation	3 (1.8)	4 (2.4)	-0.01 (-0.04,0.02)	
After treatment discontinuation	1 (0.6)	3 (1.8)	-0.01 (-0.03,0.01)	
No complete Remission	52 (30.4)	71 (41.8)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomizat stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs before or on end of treatment + 30 days.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but before or on end of treatment + 30 days are considered.

All percentages are calculated on the FAS.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 2-4.3 (Page 3 of 4)
 Clinical response, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation,
 by randomization stratum and overall
 (Full Analysis Set)

Randomization stratum = ITD >= 0.7

Clinical response	MIDOSTAURIN N=108 n(%)	PLACEBO N=106 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	49 (45.4)	50 (47.2)	-0.02 (-0.15,0.12)	
No complete Remission	59 (54.6)	56 (52.8)	0.02 (-0.12,0.15)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	13 (12.0)	16 (15.1)	-0.03 (-0.12,0.06)	
No complete Remission	14 (13.0)	16 (15.1)	-0.02 (-0.11,0.07)	
Overall				
Complete Remission	108	106		0.455
Induction 1	66 (61.1)	70 (66.0)	-0.05 (-0.18,0.08)	
Induction 2	49 (45.4)	50 (47.2)	-0.02 (-0.15,0.12)	
Induction 2	13 (12.0)	16 (15.1)	-0.03 (-0.12,0.06)	
Consolidation	2 (1.9)	1 (0.9)	0.01 (-0.02,0.04)	
After treatment discontinuation	2 (1.9)	3 (2.8)	-0.01 (-0.05,0.03)	
No complete Remission	42 (38.9)	36 (34.0)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomizat stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs before or on end of treatment + 30 days.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but before or on end of treatment + 30 days are considered.

All percentages are calculated on the FAS.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 2-4.3 (Page 4 of 4)
 Clinical response, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation,
 by randomization stratum and overall
 (Full Analysis Set)

Randomization stratum = TKD

Clinical response	MIDOSTAURIN N=81 n(%)	PLACEBO N=81 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	47 (58.0)	34 (42.0)	0.16 (0.01 ,0.31)	
No complete Remission	34 (42.0)	47 (58.0)	-0.16 (-0.31,-0.01)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	8 (9.9)	14 (17.3)	-0.07 (-0.18,0.03)	
No complete Remission	4 (4.9)	9 (11.1)	-0.06 (-0.14,0.02)	
Overall	81	81		
Complete Remission	59 (72.8)	50 (61.7)	0.11 (-0.03,0.25)	0.133
Induction 1	47 (58.0)	34 (42.0)	0.16 (0.01 ,0.31)	
Induction 2	8 (9.9)	14 (17.3)	-0.07 (-0.18,0.03)	
Consolidation	3 (3.7)	2 (2.5)	0.01 (-0.04,0.07)	
After treatment discontinuation	1 (1.2)		0.01 (-0.01,0.04)	
No complete Remission	22 (27.2)	31 (38.3)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomizat stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs before or on end of treatment + 30 days.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but before or on end of treatment + 30 days are considered.

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tcrccrtrso.sas@@/main/11 27JUN23:12:34

Final version

Remissionsdauer

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-5.2 (Page 1 of 3)
 Remission Duration, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Remission Duration	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI]	
			MIDOSTAURIN vs PLACEBO (1)	p-value (2)
Censoring at the time of Stem Cell Transplantation				
Number of patients at risk (3)	213 (59.2)	191 (53.5)		
Number of events (%)	77 (36.2)	71 (37.2)	0.810 (0.586, 1.120)	0.2022
Relapse	76 (35.7)	68 (35.6)		
Death due to AML	1 (0.5)	3 (1.6)		
Number of censored (%)	136 (63.8)	120 (62.8)		
In remission at last planned assessment prior to cutoff date	48 (22.5)	48 (25.1)		
Last assessment within 6 months - 1 year before cutoff date	1 (0.5)	0		
Last assessment more than 1 year before cutoff date	47 (22.1)	48 (25.1)		
Stem Cell Transplantation	81 (38.0)	66 (34.6)		
Death not due to AML	7 (3.3)	6 (3.1)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and rowley(1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. A Remission duration event is defined as a relapse from CR, or a death due to AML, whichever occurs first.

HR: Hazard Ratio, NE: Not Estimable, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-5.2 (Page 2 of 3)
 Remission Duration, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Remission Duration	MIDOSTAURIN (N=360)	PLACEBO (N=357)	HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO		p-value
			(1)	(2)	
Percentiles (Months) [95% CI]					
25th	10.91 (8.57, 13.57)	6.31 (5.32, 7.72)			
Median	20.70 (16.43, 95.15)	17.58 (9.46, NE)			
75th	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)			
Kaplan Meier event probability estimates [95% CI]					
at 6 months	0.91 (0.85, 0.94)	0.77 (0.69, 0.83)			
at 12 months	0.72 (0.64, 0.79)	0.58 (0.49, 0.66)			
at 18 months	0.57 (0.48, 0.65)	0.49 (0.40, 0.58)			
at 24 months	0.46 (0.37, 0.55)	0.45 (0.35, 0.53)			
at 30 months	0.44 (0.35, 0.52)	0.45 (0.35, 0.53)			
at 36 months	0.43 (0.34, 0.51)	0.43 (0.34, 0.52)			
at 42 months	0.43 (0.34, 0.51)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 48 months	0.43 (0.34, 0.51)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 54 months	0.43 (0.34, 0.51)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 60 months	0.43 (0.34, 0.51)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 66 months	0.43 (0.34, 0.51)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 72 months	0.43 (0.34, 0.51)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 78 months	0.41 (0.33, 0.50)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 84 months	0.41 (0.33, 0.50)	0.41 (0.32, 0.50)			
at 90 months	0.41 (0.33, 0.50)	0.41 (0.32, 0.50)			

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and rowley(1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. A Remission duration event is defined as a relapse from CR, or a death due to AML, whichever occurs first.

HR: Hazard Ratio, NE: Not Estimable, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-5.2 (Page 3 of 3)
 Remission Duration, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
 (censoring at the time of Stem Cell Transplantation)
 (Full Analysis Set)

Remission Duration	MIDOSTAURIN (N=360)		PLACEBO (N=357)		HR [95% CI] MIDOSTAURIN vs PLACEBO	p-value
					(1)	(2)
at 96 months	0.40	(0.31, 0.49)	0.41	(0.32, 0.50)		
at 102 months	0.40	(0.31, 0.49)	0.41	(0.32, 0.50)		
at 108 months	0.40	(0.31, 0.49)	0.41	(0.32, 0.50)		
at 114 months	0.40	(0.31, 0.49)	0.41	(0.32, 0.50)		
at 120 months	0.40	(0.31, 0.49)	0.41	(0.32, 0.50)		
at 126 months	0.40	(0.31, 0.49)	0.41	(0.32, 0.50)		
at 132 months	0.40	(0.31, 0.49)	0.41	(0.32, 0.50)		
at 138 months	NE	(NE, NE)	0.41	(0.32, 0.50)		
at 144 months	NE	(NE, NE)	0.41	(0.32, 0.50)		
at 150 months	NE	(NE, NE)	NE	(NE, NE)		

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model stratified according to the randomization FLT3 mutation factor. CI: Wald Confidence Interval.

(2) Two-sided p-value calculated using log-rank test stratified according to the randomization FLT3 mutation factor.

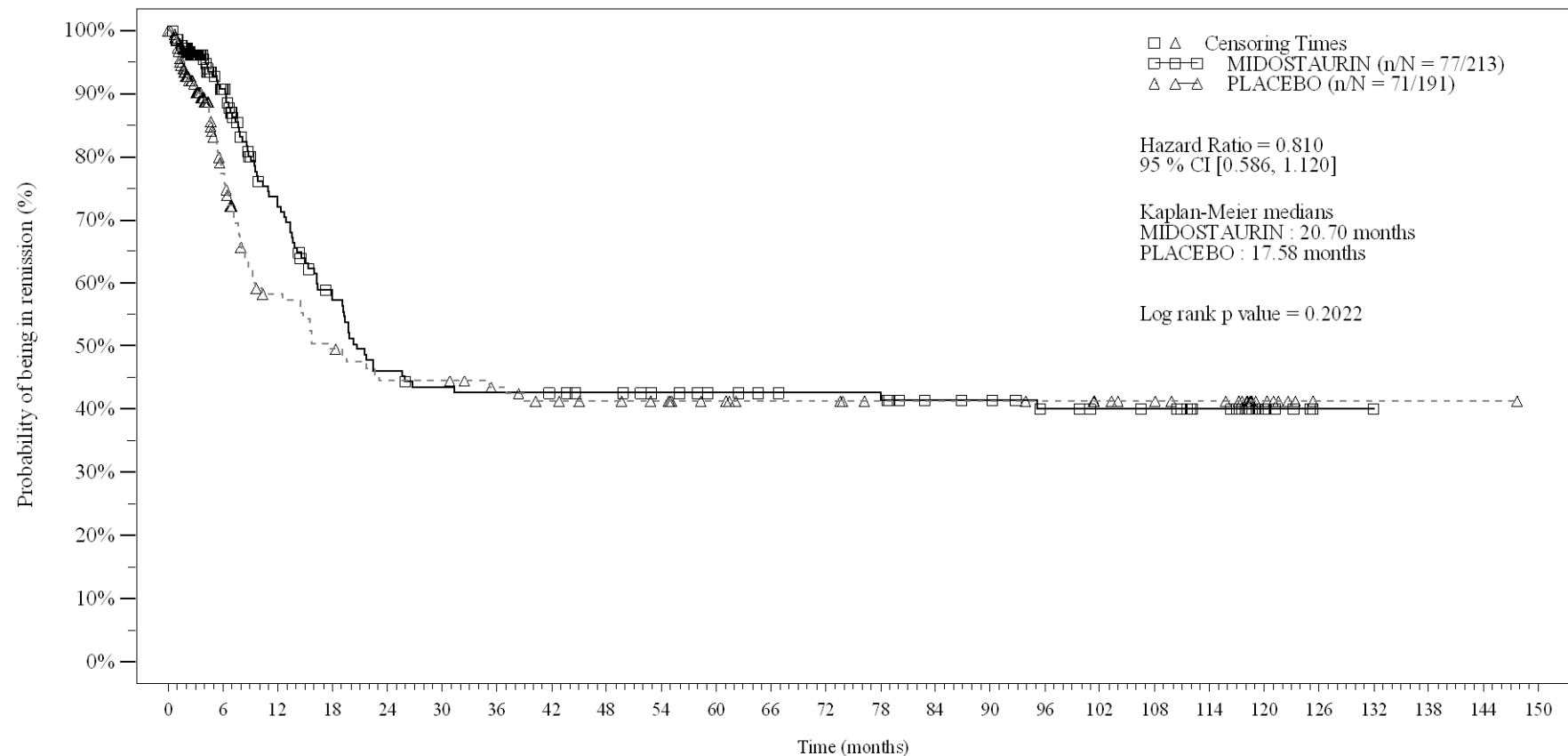
(3) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and rowley(1982). Greenwood formula is used for CIs of KM estimates. A Remission duration event is defined as a relapse from CR, or a death due to AML, whichever occurs first.

HR: Hazard Ratio, NE: Not Estimable, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 2-5.2

Remission Duration, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start (censoring at the time of Stem Cell Transplantation): Kaplan Meier plot of time to event (Full Analysis Set)



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	213	128	89	67	54	50	49	48	46	43	40	38	37	36	32	31	27	25	24	18	7	1	1	0	0	0
PLACEBO	191	91	60	51	45	45	41	37	35	33	29	26	26	23	23	23	22	20	18	16	7	1	1	1	1	0

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

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/fimkmcns.sas - 27JUN2023 12:11

Final version

Stammzelltransplantationen

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 1 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = Overall

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=360 n(%)	PLACEBO N=357 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	219 (60.8)	198 (55.5)	OR	1.25	[0.93,1.68]	0.145
			RR	1.10	[0.97,1.24]	0.145
			RD	0.05	[-0.02,0.13]	0.145
Allogeneic related SCT	96 (26.7)	67 (18.8)				
Allogeneic unrelated SCT	93 (25.8)	109 (30.5)				
Autologous SCT	2 (0.6)	1 (0.3)				
Cord blood	12 (3.3)	9 (2.5)				
Other	16 (4.4)	12 (3.4)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	87 (24.2)	89 (24.9)	OR	0.96	[0.68,1.35]	0.812
			RR	0.97	[0.75,1.25]	0.812
			RD	-0.01	[-0.07,0.06]	0.812
Allogeneic related SCT	41 (11.4)	30 (8.4)				
Allogeneic unrelated SCT	37 (10.3)	48 (13.4)				
Autologous SCT	1 (0.3)	0				
Cord blood	5 (1.4)	3 (0.8)				
Other	3 (0.8)	8 (2.2)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 2 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = Overall

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=360 n(%)	PLACEBO N=357 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	83 (23.1)	69 (19.3)	OR	1.25	[0.87,1.79]	0.223
			RR	1.19	[0.90,1.58]	0.222
			RD	0.04	[-0.02,0.10]	0.222
Allogeneic related SCT	40 (11.1)	25 (7.0)				
Allogeneic unrelated SCT	34 (9.4)	35 (9.8)				
Autologous SCT	0	1 (0.3)				
Cord blood	2 (0.6)	4 (1.1)				
Other	7 (1.9)	4 (1.1)				
Occurred after relapse (5)	49 (13.6)	40 (11.2)	OR	1.25	[0.80,1.95]	0.329
			RR	1.21	[0.82,1.80]	0.329
			RD	0.02	[-0.02,0.07]	0.329
Allogeneic related SCT	15 (4.2)	12 (3.4)				
Allogeneic unrelated SCT	22 (6.1)	26 (7.3)				
Autologous SCT	1 (0.3)	0				
Cord blood	5 (1.4)	2 (0.6)				
Other	6 (1.7)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 3 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = Overall

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=360 n(%)	PLACEBO N=357 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	219	198				
Mean	275.9	221.0				
SD	343.98	219.42				
Min	52	23				
Median	158.0	140.0				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	87	89				
Mean	223.4	176.4				
SD	365.75	184.77				
Min	52	51				
Median	138.0	127.0				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 4 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = Overall

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=360 n(%)	N=357 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	(2)

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	83	69				
Mean	159.4	177.4				
SD	85.97	190.77				
Min	70	23				
Median	129.0	130.0				
Max	571	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	49	40				
Mean	566.6	395.3				
SD	412.72	252.27				
Min	134	120				
Median	502.0	348.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 5 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = TKD

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=81 n(%)	PLACEBO N=81 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	42 (51.9)	41 (50.6)	OR	1.05	[0.57,1.95]	0.875
			RR	1.02	[0.76,1.38]	0.875
			RD	0.01	[-0.14,0.17]	0.875
Allogeneic related SCT	18 (22.2)	14 (17.3)				
Allogeneic unrelated SCT	18 (22.2)	22 (27.2)				
Cord blood	1 (1.2)	3 (3.7)				
Other	5 (6.2)	2 (2.5)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	16 (19.8)	21 (25.9)	OR	0.70	[0.34,1.47]	0.351
			RR	0.76	[0.43,1.35]	0.351
			RD	-0.06	[-0.19,0.07]	0.351
Allogeneic related SCT	8 (9.9)	6 (7.4)				
Allogeneic unrelated SCT	6 (7.4)	12 (14.8)				
Cord blood	0	1 (1.2)				
Other	2 (2.5)	2 (2.5)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 6 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = TKD

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=81 n(%)	PLACEBO N=81 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	19 (23.5)	11 (13.6)	OR	1.95	[0.86,4.42]	0.109
			RR	1.73	[0.88,3.39]	0.107
			RD	0.10	[-0.02,0.22]	0.107
Allogeneic related SCT	9 (11.1)	3 (3.7)				
Allogeneic unrelated SCT	8 (9.9)	6 (7.4)				
Cord blood	0	2 (2.5)				
Other	2 (2.5)	0				
Occurred after relapse (5)	7 (8.6)	9 (11.1)	OR	0.76	[0.27,2.14]	0.599
			RR	0.78	[0.30,1.99]	0.600
			RD	-0.02	[-0.12,0.07]	0.600
Allogeneic related SCT	1 (1.2)	5 (6.2)				
Allogeneic unrelated SCT	4 (4.9)	4 (4.9)				
Cord blood	1 (1.2)	0				
Other	1 (1.2)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 7 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = TKD

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=81 n(%)	N=81 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	42	41				
Mean	346.2	274.8				
SD	480.64	263.57				
Min	52	51				
Median	173.5	147.0				
Max	2980	1289				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	16	21				
Mean	268.0	189.0				
SD	276.81	144.88				
Min	52	51				
Median	152.5	135.0				
Max	969	561				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 8 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = TKD

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=81 n(%)	N=81 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	19	11				
Mean	177.5	227.9				
SD	64.06	259.14				
Min	95	84				
Median	159.0	124.0				
Max	331	981				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	7	9				
Mean	983.1	532.0				
SD	891.59	337.90				
Min	472	136				
Median	641.0	461.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 9 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD < 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=171 n(%)	PLACEBO N=170 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	112 (65.5)	95 (55.9)	OR	1.50	[0.97,2.32]	0.070
			RR	1.17	[0.99,1.39]	0.070
			RD	0.10	[-0.01,0.20]	0.070
Allogeneic related SCT	53 (31.0)	32 (18.8)				
Allogeneic unrelated SCT	45 (26.3)	51 (30.0)				
Autologous SCT	1 (0.6)	0				
Cord blood	8 (4.7)	5 (2.9)				
Other	5 (2.9)	7 (4.1)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	45 (26.3)	45 (26.5)	OR	0.99	[0.61,1.61]	0.974
			RR	0.99	[0.70,1.42]	0.974
			RD	-0.00	[-0.10,0.09]	0.974
Allogeneic related SCT	22 (12.9)	14 (8.2)				
Allogeneic unrelated SCT	17 (9.9)	25 (14.7)				
Autologous SCT	1 (0.6)	0				
Cord blood	5 (2.9)	2 (1.2)				
Other	0	4 (2.4)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 10 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD < 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=171 n(%)	PLACEBO N=170 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	36 (21.1)	34 (20.0)	OR	1.07	[0.63,1.80]	0.810
			RR	1.05	[0.69,1.60]	0.810
			RD	0.01	[-0.08,0.10]	0.810
Allogeneic related SCT	20 (11.7)	14 (8.2)				
Allogeneic unrelated SCT	16 (9.4)	16 (9.4)				
Cord blood	0	1 (0.6)				
Other	0	3 (1.8)				
Occurred after relapse (5)	31 (18.1)	16 (9.4)	OR	2.13	[1.12,4.06]	0.022
			RR	1.93	[1.10,3.39]	0.020
			RD	0.09	[0.01 ,0.16]	0.020
Allogeneic related SCT	11 (6.4)	4 (2.4)				
Allogeneic unrelated SCT	12 (7.0)	10 (5.9)				
Cord blood	3 (1.8)	2 (1.2)				
Other	5 (2.9)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 11 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD < 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=171 n(%)	N=170 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	112	95				
Mean	292.1	219.1				
SD	356.13	242.50				
Min	54	23				
Median	160.5	137.0				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	45	45				
Mean	244.7	193.8				
SD	472.60	232.78				
Min	54	75				
Median	139.0	131.0				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 12 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD < 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=171 n(%)	N=170 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	36	34				
Mean	149.8	168.7				
SD	79.80	223.27				
Min	77	23				
Median	124.5	129.0				
Max	481	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	31	16				
Mean	526.0	397.6				
SD	223.78	241.31				
Min	181	125				
Median	500.0	352.5				
Max	989	855				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 13 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD >= 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=108 n(%)	PLACEBO N=106 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	65 (60.2)	62 (58.5)	OR	1.07	[0.62,1.85]	0.801
			RR	1.03	[0.82,1.28]	0.801
			RD	0.02	[-0.11,0.15]	0.801
Allogeneic related SCT	25 (23.1)	21 (19.8)				
Allogeneic unrelated SCT	30 (27.8)	36 (34.0)				
Autologous SCT	1 (0.9)	1 (0.9)				
Cord blood	3 (2.8)	1 (0.9)				
Other	6 (5.6)	3 (2.8)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	26 (24.1)	23 (21.7)	OR	1.14	[0.60,2.17]	0.679
			RR	1.11	[0.68,1.82]	0.680
			RD	0.02	[-0.09,0.14]	0.680
Allogeneic related SCT	11 (10.2)	10 (9.4)				
Allogeneic unrelated SCT	14 (13.0)	11 (10.4)				
Other	1 (0.9)	2 (1.9)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 14 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD >= 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=108 n(%)	PLACEBO N=106 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	28 (25.9)	24 (22.6)	OR	1.20	[0.64,2.24]	0.576
			RR	1.15	[0.71,1.84]	0.576
			RD	0.03	[-0.08,0.15]	0.576
Allogeneic related SCT	11 (10.2)	8 (7.5)				
Allogeneic unrelated SCT	10 (9.3)	13 (12.3)				
Autologous SCT	0	1 (0.9)				
Cord blood	2 (1.9)	1 (0.9)				
Other	5 (4.6)	1 (0.9)				
Occurred after relapse (5)	11 (10.2)	15 (14.2)	OR	0.69	[0.30,1.58]	0.377
			RR	0.72	[0.35,1.49]	0.376
			RD	-0.04	[-0.13,0.05]	0.376
Allogeneic related SCT	3 (2.8)	3 (2.8)				
Allogeneic unrelated SCT	6 (5.6)	12 (11.3)				
Autologous SCT	1 (0.9)	0				
Cord blood	1 (0.9)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 15 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD >= 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=108 n(%)	N=106 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	65	62				
Mean	202.7	188.2				
SD	161.02	127.54				
Min	68	71				
Median	130.0	142.0				
Max	703	717				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	26	23				
Mean	159.0	130.7				
SD	121.30	78.42				
Min	68	71				
Median	120.5	107.0				
Max	655	448				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.1 (Page 16 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD >= 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=108 n(%)	N=106 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	(2)

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	28	24				
Mean	159.4	166.6				
SD	105.36	73.64				
Min	70	84				
Median	116.5	146.5				
Max	571	354				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	11	15				
Mean	416.0	310.8				
SD	197.26	173.13				
Min	134	120				
Median	408.0	274.0				
Max	703	717				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC.

Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsows.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:14:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 1 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = Overall

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=360 n(%)	PLACEBO N=357 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	219 (60.8)	198 (55.5)	OR	1.25	[0.93,1.68]	0.145
			RR	1.10	[0.97,1.24]	0.145
			RD	0.05	[-0.02,0.13]	0.145
Allogeneic related SCT	96 (26.7)	67 (18.8)				
Allogeneic unrelated SCT	93 (25.8)	109 (30.5)				
Autologous SCT	2 (0.6)	1 (0.3)				
Cord blood	12 (3.3)	9 (2.5)				
Other	16 (4.4)	12 (3.4)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	66 (18.3)	76 (21.3)	OR	0.83	[0.57,1.20]	0.321
			RR	0.86	[0.64,1.16]	0.321
			RD	-0.03	[-0.09,0.03]	0.321
Allogeneic related SCT	33 (9.2)	24 (6.7)				
Allogeneic unrelated SCT	25 (6.9)	42 (11.8)				
Cord blood	5 (1.4)	3 (0.8)				
Other	3 (0.8)	7 (2.0)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 2 of 16)

Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = Overall

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=360 n(%)	PLACEBO N=357 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	95 (26.4)	75 (21.0)	OR	1.35	[0.95,1.91]	0.091
			RR	1.26	[0.96,1.64]	0.091
			RD	0.05	[-0.01,0.12]	0.091
Allogeneic related SCT	44 (12.2)	28 (7.8)				
Allogeneic unrelated SCT	42 (11.7)	38 (10.6)				
Autologous SCT	0	1 (0.3)				
Cord blood	2 (0.6)	4 (1.1)				
Other	7 (1.9)	4 (1.1)				
Occurred after relapse (5)	58 (16.1)	47 (13.2)	OR	1.27	[0.84,1.92]	0.265
			RR	1.22	[0.86,1.75]	0.265
			RD	0.03	[-0.02,0.08]	0.265
Allogeneic related SCT	19 (5.3)	15 (4.2)				
Allogeneic unrelated SCT	26 (7.2)	29 (8.1)				
Autologous SCT	2 (0.6)	0				
Cord blood	5 (1.4)	2 (0.6)				
Other	6 (1.7)	1 (0.3)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 3 of 16)

Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = Overall

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=360 n(%)	N=357 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	219	198				
Mean	275.9	221.0				
SD	343.98	219.42				
Min	52	23				
Median	158.0	140.0				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	66	76				
Mean	191.1	160.7				
SD	381.58	178.86				
Min	52	51				
Median	120.5	125.5				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 4 of 16)

Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = Overall

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=360 n(%)	N=357 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	(2)

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	95	75				
Mean	159.2	169.6				
SD	81.21	183.50				
Min	74	23				
Median	134.0	128.0				
Max	571	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	58	47				
Mean	563.6	400.3				
SD	400.48	238.09				
Min	134	120				
Median	501.0	363.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 5 of 16)

Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = TKD

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=81 n(%)	PLACEBO N=81 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	42 (51.9)	41 (50.6)	OR	1.05	[0.57,1.95]	0.875
			RR	1.02	[0.76,1.38]	0.875
			RD	0.01	[-0.14,0.17]	0.875
Allogeneic related SCT	18 (22.2)	14 (17.3)				
Allogeneic unrelated SCT	18 (22.2)	22 (27.2)				
Cord blood	1 (1.2)	3 (3.7)				
Other	5 (6.2)	2 (2.5)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	12 (14.8)	15 (18.5)	OR	0.77	[0.33,1.76]	0.528
			RR	0.80	[0.40,1.60]	0.528
			RD	-0.04	[-0.15,0.08]	0.528
Allogeneic related SCT	6 (7.4)	4 (4.9)				
Allogeneic unrelated SCT	4 (4.9)	9 (11.1)				
Cord blood	0	1 (1.2)				
Other	2 (2.5)	1 (1.2)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 6 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = TKD

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=81 n(%)	PLACEBO N=81 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	20 (24.7)	14 (17.3)	OR	1.57	[0.73,3.38]	0.249
			RR	1.43	[0.78,2.63]	0.248
			RD	0.07	[-0.05,0.20]	0.248
Allogeneic related SCT	9 (11.1)	4 (4.9)				
Allogeneic unrelated SCT	9 (11.1)	8 (9.9)				
Cord blood	0	2 (2.5)				
Other	2 (2.5)	0				
Occurred after relapse (5)	10 (12.3)	12 (14.8)	OR	0.81	[0.33,2.00]	0.647
			RR	0.83	[0.38,1.82]	0.647
			RD	-0.02	[-0.13,0.08]	0.647
Allogeneic related SCT	3 (3.7)	6 (7.4)				
Allogeneic unrelated SCT	5 (6.2)	5 (6.2)				
Cord blood	1 (1.2)	0				
Other	1 (1.2)	1 (1.2)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 7 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = TKD

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=81 n(%)	N=81 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	42	41				
Mean	346.2	274.8				
SD	480.64	263.57				
Min	52	51				
Median	173.5	147.0				
Max	2980	1289				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	12	15				
Mean	188.3	138.0				
SD	249.76	61.69				
Min	52	51				
Median	134.5	129.0				
Max	969	281				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

- (1) Wald 95% Confidence Interval.
- (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.
- (3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.
- (4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.
- (5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 8 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = TKD

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=81 n(%)	N=81 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	(2)

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	20	14				
Mean	178.4	206.2				
SD	62.49	232.09				
Min	95	84				
Median	164.0	122.0				
Max	331	981				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	10	12				
Mean	871.4	525.7				
SD	752.07	289.74				
Min	472	136				
Median	629.0	493.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

- (1) Wald 95% Confidence Interval.
- (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.
- (3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.
- (4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.
- (5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 9 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD < 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=171 n(%)	PLACEBO N=170 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	112 (65.5)	95 (55.9)	OR	1.50	[0.97,2.32]	0.070
			RR	1.17	[0.99,1.39]	0.070
			RD	0.10	[-0.01,0.20]	0.070
Allogeneic related SCT	53 (31.0)	32 (18.8)				
Allogeneic unrelated SCT	45 (26.3)	51 (30.0)				
Autologous SCT	1 (0.6)	0				
Cord blood	8 (4.7)	5 (2.9)				
Other	5 (2.9)	7 (4.1)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	33 (19.3)	40 (23.5)	OR	0.78	[0.46,1.31]	0.342
			RR	0.82	[0.54,1.23]	0.342
			RD	-0.04	[-0.13,0.04]	0.342
Allogeneic related SCT	16 (9.4)	12 (7.1)				
Allogeneic unrelated SCT	12 (7.0)	22 (12.9)				
Cord blood	5 (2.9)	2 (1.2)				
Other	0	4 (2.4)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 10 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD < 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=171 n(%)	PLACEBO N=170 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	44 (25.7)	36 (21.2)	OR	1.29	[0.78,2.13]	0.322
			RR	1.22	[0.83,1.79]	0.322
			RD	0.05	[-0.04,0.14]	0.322
Allogeneic related SCT	25 (14.6)	15 (8.8)				
Allogeneic unrelated SCT	19 (11.1)	17 (10.0)				
Cord blood	0	1 (0.6)				
Other	0	3 (1.8)				
Occurred after relapse (5)	35 (20.5)	19 (11.2)	OR	2.05	[1.12,3.74]	0.020
			RR	1.83	[1.09,3.07]	0.019
			RD	0.09	[0.02 ,0.17]	0.019
Allogeneic related SCT	12 (7.0)	5 (2.9)				
Allogeneic unrelated SCT	14 (8.2)	12 (7.1)				
Autologous SCT	1 (0.6)	0				
Cord blood	3 (1.8)	2 (1.2)				
Other	5 (2.9)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 11 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD < 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=171 n(%)	PLACEBO N=170 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	112	95				
Mean	292.1	219.1				
SD	356.13	242.50				
Min	54	23				
Median	160.5	137.0				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	33	40				
Mean	219.0	186.7				
SD	512.62	238.99				
Min	54	75				
Median	130.0	129.5				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

- (1) Wald 95% Confidence Interval.
- (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.
- (3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.
- (4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.
- (5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 12 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD < 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=171 n(%)	N=170 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	(2)

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	44	36				
Mean	152.0	165.3				
SD	73.91	217.27				
Min	77	23				
Median	136.0	126.0				
Max	481	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	35	19				
Mean	537.1	389.4				
SD	259.70	229.88				
Min	181	125				
Median	500.0	342.0				
Max	1354	855				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

- (1) Wald 95% Confidence Interval.
- (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.
- (3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.
- (4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.
- (5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 13 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD >= 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=108 n(%)	PLACEBO N=106 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	65 (60.2)	62 (58.5)	OR	1.07	[0.62,1.85]	0.801
			RR	1.03	[0.82,1.28]	0.801
			RD	0.02	[-0.11,0.15]	0.801
Allogeneic related SCT	25 (23.1)	21 (19.8)				
Allogeneic unrelated SCT	30 (27.8)	36 (34.0)				
Autologous SCT	1 (0.9)	1 (0.9)				
Cord blood	3 (2.8)	1 (0.9)				
Other	6 (5.6)	3 (2.8)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	21 (19.4)	21 (19.8)	OR	0.98	[0.50,1.92]	0.946
			RR	0.98	[0.57,1.69]	0.946
			RD	-0.00	[-0.11,0.10]	0.946
Allogeneic related SCT	11 (10.2)	8 (7.5)				
Allogeneic unrelated SCT	9 (8.3)	11 (10.4)				
Other	1 (0.9)	2 (1.9)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 14 of 16)

Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD >= 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=108 n(%)	PLACEBO N=106 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	31 (28.7)	25 (23.6)	OR	1.30	[0.71,2.41]	0.395
			RR	1.22	[0.77,1.92]	0.395
			RD	0.05	[-0.07,0.17]	0.395
Allogeneic related SCT	10 (9.3)	9 (8.5)				
Allogeneic unrelated SCT	14 (13.0)	13 (12.3)				
Autologous SCT	0	1 (0.9)				
Cord blood	2 (1.9)	1 (0.9)				
Other	5 (4.6)	1 (0.9)				
Occurred after relapse (5)	13 (12.0)	16 (15.1)	OR	0.77	[0.35,1.69]	0.514
			RR	0.80	[0.40,1.58]	0.515
			RD	-0.03	[-0.12,0.06]	0.515
Allogeneic related SCT	4 (3.7)	4 (3.8)				
Allogeneic unrelated SCT	7 (6.5)	12 (11.3)				
Autologous SCT	1 (0.9)	0				
Cord blood	1 (0.9)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 15 of 16)

Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD >= 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=108 n(%)	PLACEBO N=106 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Time to SCT (days) - Overall						
n	65	62				
Mean	202.7	188.2				
SD	161.02	127.54				
Min	68	71				
Median	130.0	142.0				
Max	703	717				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	21	21				
Mean	149.0	127.4				
SD	123.70	54.91				
Min	68	71				
Median	113.0	110.0				
Max	655	301				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.

(3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.

(4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.

(5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 2-6.2 (Page 16 of 16)
 Stem Cell Transplantation by randomization stratum and overall, considering all Complete Remissions up to 30 days after treatment discontinuation (Full Analysis Set)

Randomization strata = ITD >= 0.7

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=108 n(%)	N=106 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	(2)

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	31	25				
Mean	157.1	155.3				
SD	100.18	69.13				
Min	74	84				
Median	118.0	130.0				
Max	571	354				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	13	16				
Mean	398.2	319.4				
SD	189.37	170.74				
Min	134	120				
Median	396.0	279.0				
Max	703	717				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

- (1) Wald 95% Confidence Interval.
- (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 mutation factor for the overall population, or using a chi-square test for each randomization stratum.
- (3) Patients who failed to achieve CR by 30 days after treatment discontinuation.
- (4) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation.
- (5) Patients who achieved CR by 30 days after treatment discontinuation and relapsed.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tstrsowt.sas@@/main/CHECKEDOUT 05JUL23:16:51

Final version

Anhang 4-G.5: Subgruppenanalysen (RATIFY)

Anhang 4-G.5.1: Mortalität

Gesamtüberleben (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Table 5-1.2.1.1 (Page 1 of 1)
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - interaction of treatment by subgroup
(Full Analysis Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.025
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.931
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.923
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.889
Treatment vs Region	0.669
Treatment vs Prior MDS	0.047
Treatment vs Cytogenetic profile	0.189
Treatment vs WBC count at baseline	0.383
Treatment vs Race	0.751
Treatment vs ECOG Performance status	0.294

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.1.1 (Page 1 of 4)
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]	
Gender						
Male	90/174 (51.7)	81.51 [28.45, NE]	91/145 (62.8)	16.85 [13.90, 26.38]	0.63 [0.47, 0.85]	0.002
Female	105/186 (56.5)	46.16 [26.91, 111.8]	108/212 (50.9)	50.66 [22.57, 116.8]	1.01 [0.77, 1.32]	0.938
FLT3 mutation status 1						
TKD mutated patients	32/83 (38.6)	NE [77.77, NE]	33/80 (41.3)	NE [41.86, NE]	0.85 [0.52, 1.38]	0.513
ITD mutated patients with allelic ratio <0 .7	88/164 (53.7)	75.89 [31.54, NE]	89/164 (54.3)	33.81 [18.86, 98.10]	0.83 [0.62, 1.11]	0.212
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	75/112 (67.0)	19.48 [13.67, 29.80]	76/109 (69.7)	13.90 [10.78, 16.59]	0.77 [0.56, 1.06]	0.104
FLT3 mutation status 2						

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model.

(2) Two-sided p-value based on a Log-rank test.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tonskmsubfas.sas@@/main/8 27JUN23:12:45

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.1.1 (Page 2 of 4)
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]	
TKD mutated patients	32/83 (38.6)	NE [77.77, NE]	33/80 (41.3)	NE [41.86, NE]	0.85 [0.52, 1.38]	0.513
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	57/109 (52.3)	81.51 [28.45, NE]	54/99 (54.5)	40.90 [20.83, 115.5]	0.85 [0.59, 1.24]	0.399
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	106/167 (63.5)	26.91 [18.53, 46.06]	111/174 (63.8)	15.31 [12.91, 18.69]	0.78 [0.60, 1.02]	0.066
FLT3 mutation subgroup						
TKD mutated patients	32/83 (38.6)	NE [77.77, NE]	33/80 (41.3)	NE [41.86, NE]	0.85 [0.52, 1.38]	0.513
ITD mutated patients	163/276 (59.1)	33.28 [24.80, 80.13]	166/274 (60.6)	18.69 [15.08, 26.22]	0.81 [0.65, 1.00]	0.049

Region

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model.

(2) Two-sided p-value based on a Log-rank test.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tonskmsubfas.sas@@/main/8 27JUN23:12:45

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.1.1 (Page 3 of 4)
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison		p-value (2)
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO		
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]		
North America: Yes	73/121 (60.3)	29.80 [18.56, 75.89]	73/115 (63.5)	15.31 [12.12, 26.22]	0.77 [0.56, 1.07]		0.115
North America: No	122/239 (51.0)	90.05 [40.08, NE]	126/242 (52.1)	37.95 [22.57, 102.0]	0.85 [0.66, 1.09]		0.195
Prior MDS							
Yes	13/14 (92.9)	11.32 [2.50, 17.08]	12/16 (75.0)	20.81 [5.13, 98.10]	2.03 [0.90, 4.59]		0.084
No	182/346 (52.6)	77.77 [37.45, 121.0]	187/341 (54.8)	26.12 [18.63, 50.50]	0.80 [0.65, 0.98]		0.034
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	6/14 (42.9)	NE [23.85, NE]	3/7 (42.9)	62.78 [0.66, NE]	0.57 [0.14, 2.27]		0.416
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	6/11 (54.5)	33.38 [9.95, NE]	4/14 (28.6)	NE [17.71, NE]	2.22 [0.62, 7.95]		0.209
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	3/5 (60.0)	16.92 [10.87, NE]	5/6 (83.3)	12.52 [9.23, NE]	0.36 [0.09, 1.55]		0.155
Other	174/312 (55.8)	60.06 [28.58, 100.8]	177/315 (56.2)	24.97 [18.63, 41.86]	0.86 [0.69, 1.06]		0.146

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model.

(2) Two-sided p-value based on a Log-rank test.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tonskmsubfas.sas@@/main/8 27JUN23:12:45

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.1.1 (Page 4 of 4)
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]	
Missing	6/18 (33.3)	NE [10.81, NE]	10/15 (66.7)	16.33 [5.72, NE]	0.40 [0.14, 1.10]	0.068
WBC count at baseline						
<50x 109/L	112/217 (51.6)	83.81 [37.45, NE]	110/207 (53.1)	50.50 [26.02, 115.5]	0.88 [0.67, 1.14]	0.323
>= 50x 109/L	78/134 (58.2)	28.78 [20.37, 111.8]	85/143 (59.4)	15.05 [12.35, 21.39]	0.74 [0.55, 1.01]	0.059
Race						
White	91/147 (61.9)	24.41 [16.59, 60.09]	77/128 (60.2)	15.64 [11.17, 28.16]	0.91 [0.67, 1.23]	0.525
Black or African American	8/8 (100)	24.31 [5.42, 42.05]	8/9 (88.9)	11.99 [0.66, 55.49]	1.19 [0.41, 3.49]	0.747
Asian	4/8 (50.0)	NE [1.48, NE]	2/5 (40.0)	NE [15.31, NE]	1.06 [0.19, 5.86]	0.942
Other	92/197 (46.7)	121.0 [81.51, NE]	112/215 (52.1)	40.64 [22.21, 102.0]	0.73 [0.56, 0.97]	0.027
ECOG PS						
0 - 1	169/323 (52.3)	81.51 [37.26, NE]	170/310 (54.8)	26.38 [19.09, 50.66]	0.80 [0.65, 0.99]	0.043
>= 2	26/37 (70.3)	23.85 [12.94, 75.04]	29/47 (61.7)	14.55 [9.33, 109.6]	1.10 [0.65, 1.87]	0.731

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model.

(2) Two-sided p-value based on a Log-rank test.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

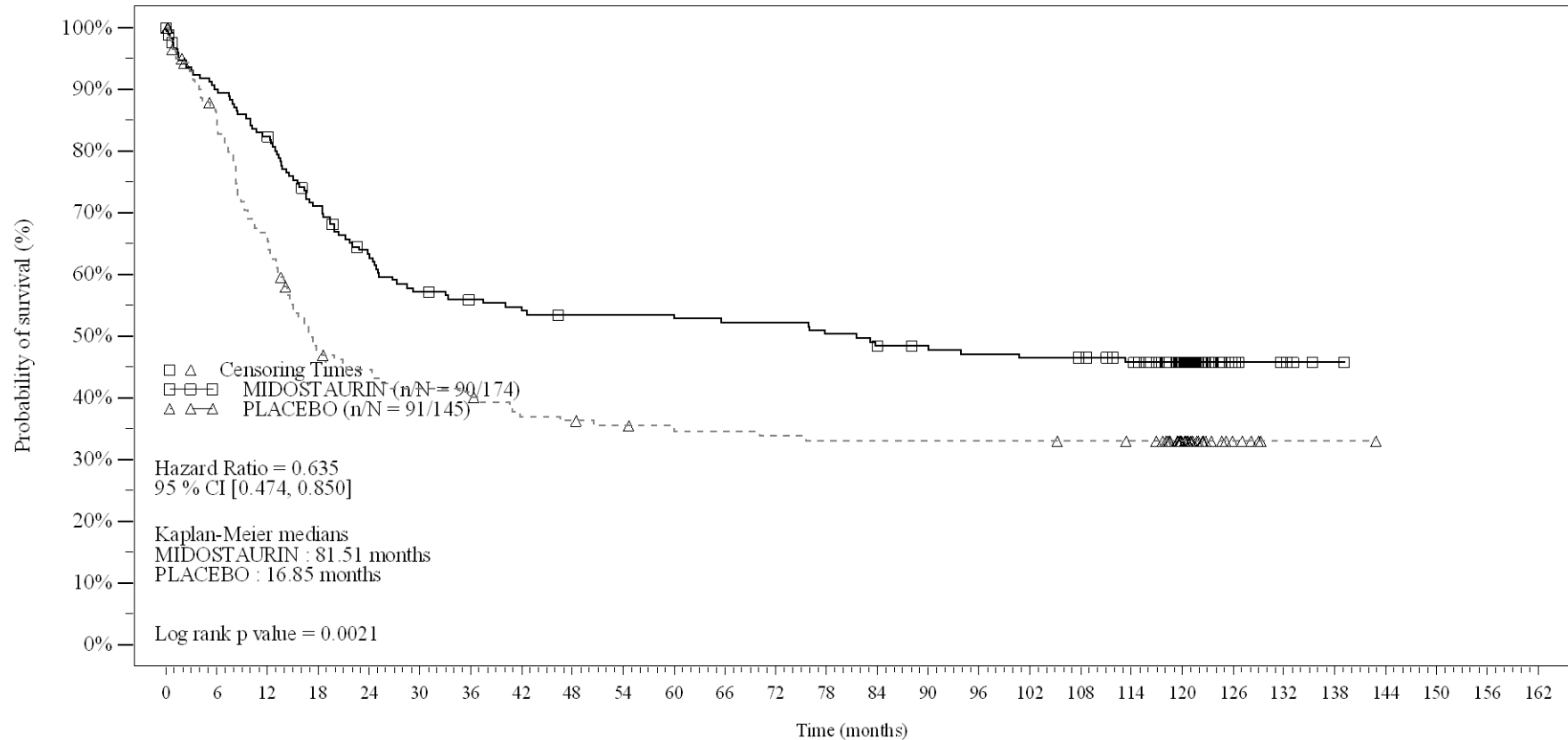
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/tonskmsubfas.sas@@/main/8 27JUN23:12:45

Final version

Figure 5-2.1.1
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Male)

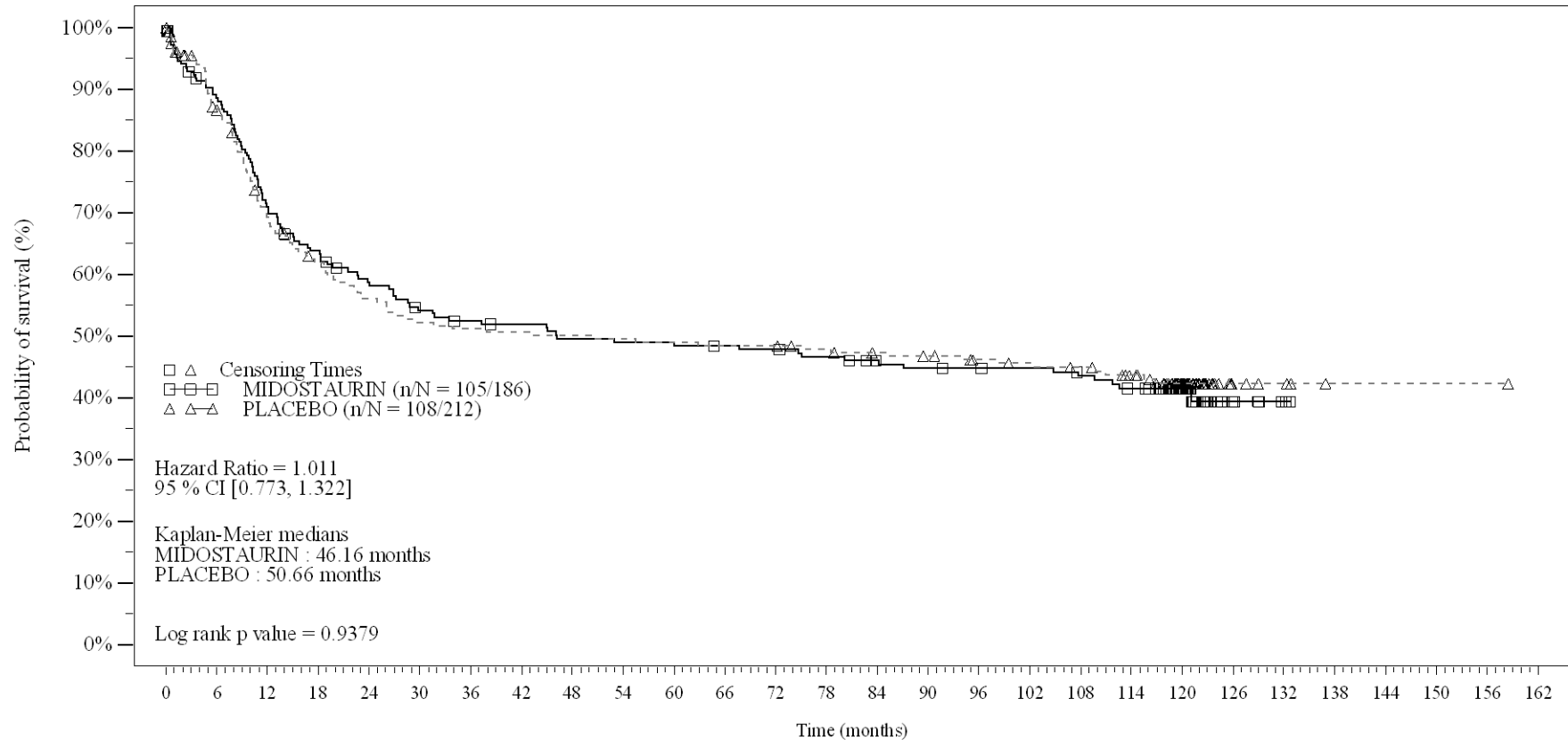


No. of patients still at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
MIDOSTAURIN	174	153	140	119	104	94	90	88	85	85	85	83	83	80	77	75	73	72	71	67	47	7	4	1	0	0	0	0	
PLACEBO	145	117	90	64	59	55	53	48	47	45	44	43	42	41	41	41	41	41	40	39	24	5	1	1	0	0	0	0	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.1.1
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Female)

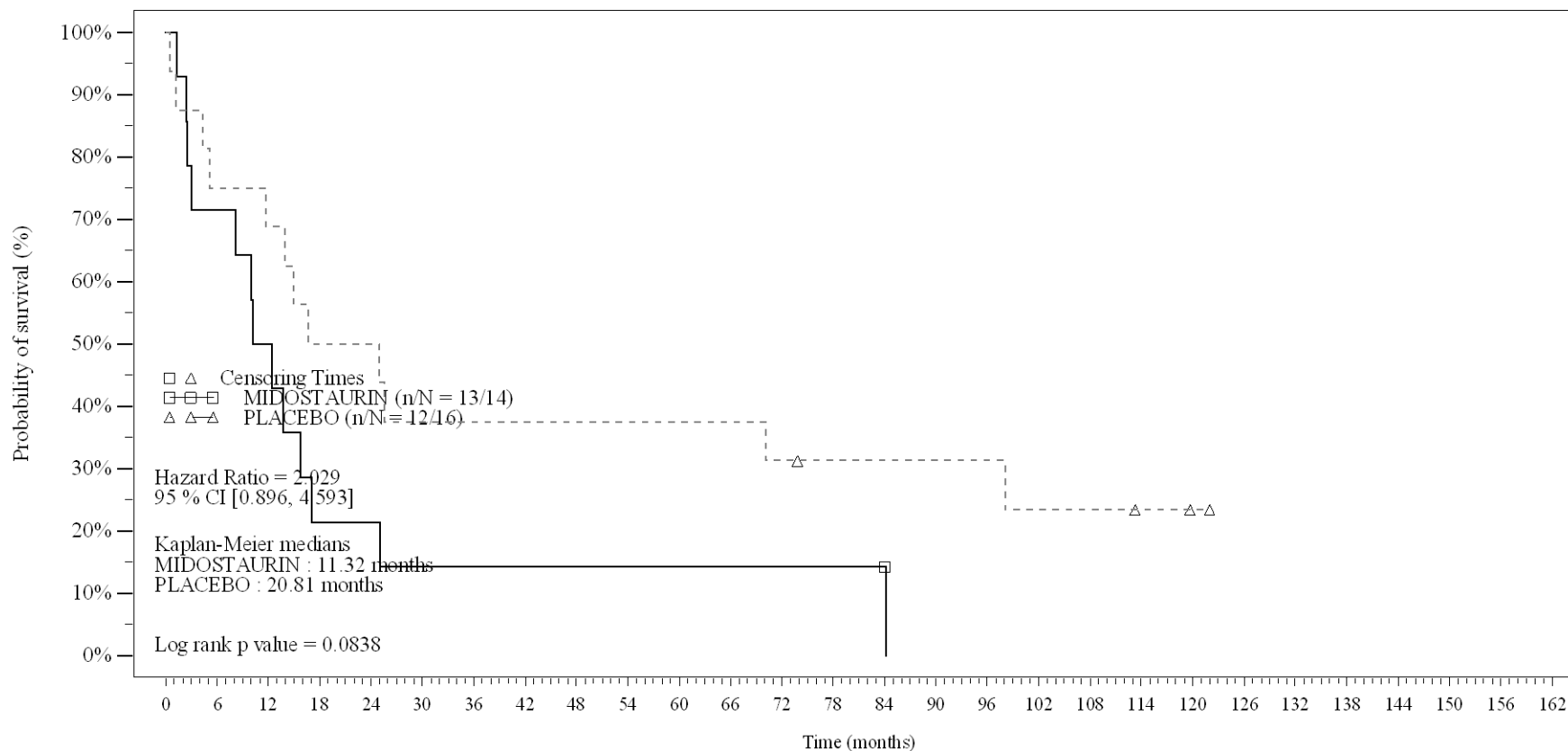


No. of patients still at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
Time (months)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
MIDOSTAURIN		186	161	129	115	104	95	91	89	85	84	84	82	81	78	74	72	71	70	67	63	39	7	2	0	0	0	0	0
PLACEBO		212	167	131	115	104	97	95	94	93	92	91	90	90	86	83	81	77	75	73	67	42	6	4	1	1	1	1	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.1.1
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (Yes)

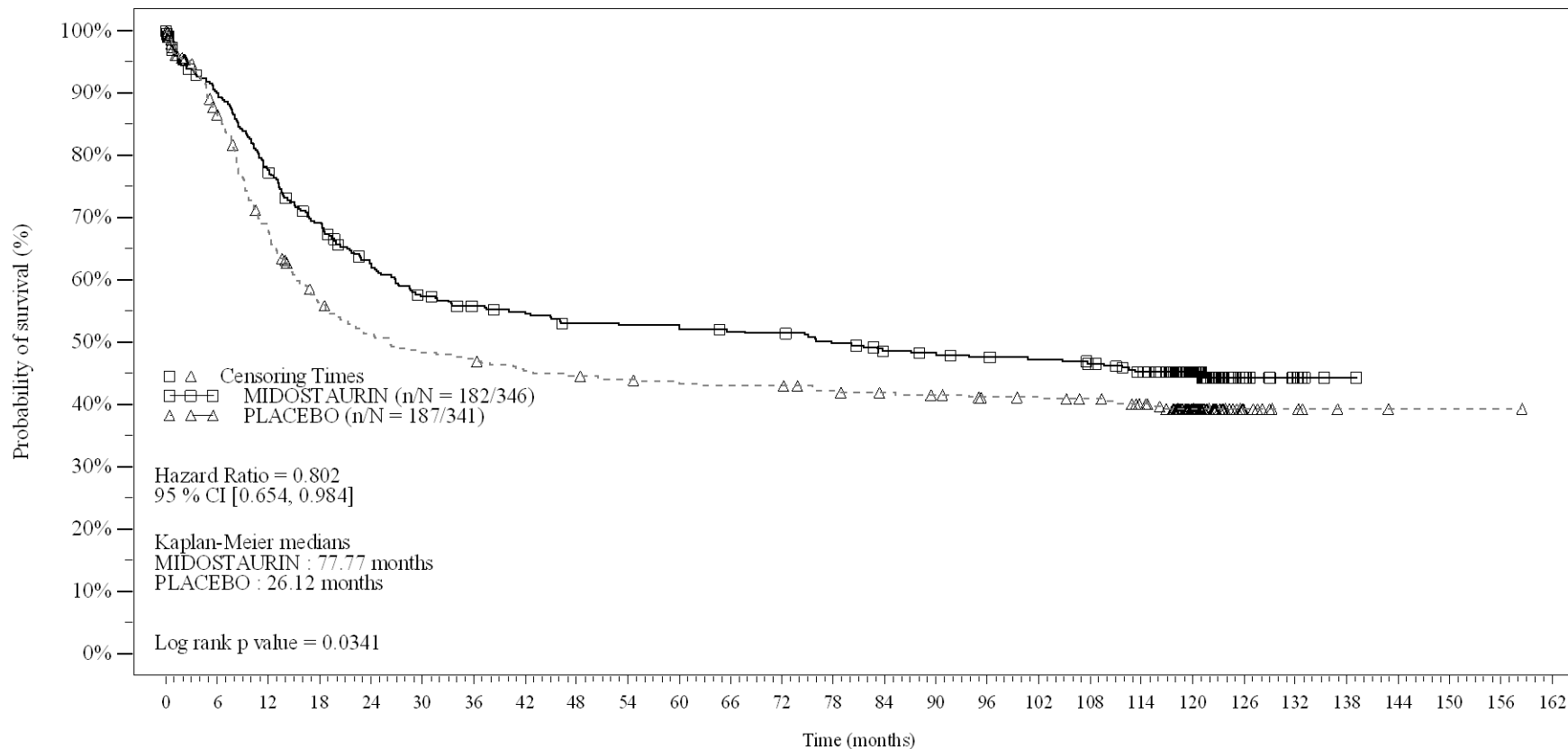


No. of patients still at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
MIDOSTAURIN	14	10	7	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	16	12	11	8	8	6	6	6	6	6	6	6	5	4	4	4	4	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.1.1
Overall Survival (Non-censoring at the time of SCT) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (No)



No. of patients still at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
Time (months)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
MIDOSTAURIN		346	304	262	231	205	187	179	175	168	167	167	163	162	156	149	147	144	142	138	130	86	14	6	1	0	0	0	0
PLACEBO		341	272	210	171	155	146	142	136	134	131	129	127	127	123	120	118	114	113	110	104	65	11	5	2	1	1	1	0

Anhang 4-G.5.2: Morbidität

Ereignisfreies Überleben (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Table 5-1.2.2.1 (Page 1 of 1)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start (Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - interaction of treatment by subgroup (Full Analysis Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.772
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.700
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.680
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.406
Treatment vs Region	0.849
Treatment vs Prior MDS	0.042
Treatment vs Cytogenetic profile	0.169
Treatment vs WBC count at baseline	0.816
Treatment vs Race	0.506
Treatment vs ECOG Performance status	0.455

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.2.1 (Page 1 of 4)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
(Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison		p-value (2)
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO [95% CI]		
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1)		
Gender							
Male	125/174 (71.8)	10.68 [7.10, 15.93]	111/145 (76.6)	5.55 [1.97, 8.28]	0.83 [0.64, 1.07]		0.144
Female	141/186 (75.8)	6.01 [2.27, 9.53]	173/212 (81.6)	2.00 [1.64, 4.83]	0.79 [0.63, 0.99]		0.037
FLT3 mutation status 1							
TKD mutated patients	48/83 (57.8)	17.51 [8.05, 111.8]	56/80 (70.0)	5.82 [1.68, 12.52]	0.70 [0.47, 1.03]		0.063
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	123/164 (75.0)	8.74 [3.42, 13.73]	130/164 (79.3)	2.00 [1.64, 5.55]	0.81 [0.63, 1.04]		0.092
ITD mutated patients with allelic ratio >=0.7	94/112 (83.9)	3.91 [1.84, 8.18]	96/109 (88.1)	2.83 [1.77, 6.31]	0.81 [0.61, 1.07]		0.137
Missing	0/1	0.72 [NE, NE]	0/4	NE [1.08, NE]	NE [NE, NE]		NE
FLT3 mutation status 2							
TKD mutated patients	48/83 (57.8)	17.51 [8.05, 111.8]	56/80 (70.0)	5.82 [1.68, 12.52]	0.70 [0.47, 1.03]		0.063

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_221.sas@@/main/4 27JUN23:12:20

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.2.1 (Page 2 of 4)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
(Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison		p-value (2)
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO [95% CI]		
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1)		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	82/109 (75.2)	8.21 [1.87, 12.68]	79/99 (79.8)	2.99 [1.64, 7.20]	0.85 [0.63, 1.16]		0.308
ITD mutated patients with allelic ratio >=0.50	135/167 (80.8)	6.01 [2.00, 9.53]	147/174 (84.5)	2.56 [1.68, 5.91]	0.79 [0.62, 1.00]		0.046
Missing	0/1	0.72 [NE, NE]	0/4	NE [1.08, NE]	NE [NE, NE]		NE
FLT3 mutation subtype							
TKD mutated patients	48/83 (57.8)	17.51 [8.05, 111.8]	56/80 (70.0)	5.82 [1.68, 12.52]	0.70 [0.47, 1.03]		0.063
ITD mutated patients	217/276 (78.6)	6.54 [3.38, 9.56]	227/274 (82.8)	2.56 [1.81, 5.55]	0.81 [0.67, 0.98]		0.026
Missing	0/1	0.72 [NE, NE]	0/3	NE [1.08, NE]	NE [NE, NE]		NE
Region							
North America: Yes	85/121 (70.2)	10.05 [5.49, 16.30]	90/115 (78.3)	7.23 [3.94, 8.97]	0.80 [0.60, 1.08]		0.140

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_221.sas@@/main/4 27JUN23:12:20

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.2.1 (Page 3 of 4)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
(Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison		p-value (2)
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO [95% CI]		
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1)		
North America: No	181/239 (75.7)	7.79 [2.00, 10.68]	194/242 (80.2)	1.97 [1.68, 3.68]	0.79 [0.65, 0.97]		0.024
Prior MDS							
Yes	13/14 (92.9)	0.95 [0.59, 2.00]	14/16 (87.5)	1.82 [1.18, 15.18]	1.76 [0.82, 3.79]		0.144
No	253/346 (73.1)	8.90 [5.88, 12.62]	270/341 (79.2)	3.58 [1.94, 5.91]	0.78 [0.65, 0.92]		0.004
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	9/14 (64.3)	12.62 [0.92, NE]	7/7 (100)	0.66 [0.07, 6.24]	0.30 [0.11, 0.81]		0.013
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	9/11 (81.8)	13.14 [0.79, 26.74]	11/14 (78.6)	8.28 [1.28, 23.49]	0.91 [0.37, 2.24]		0.839
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	4/5 (80.0)	1.25 [0.76, NE]	6/6 (100)	5.13 [0.07, NE]	0.55 [0.14, 2.26]		0.405
Other	235/312 (75.3)	7.79 [3.38, 10.61]	248/315 (78.7)	3.58 [1.94, 5.91]	0.84 [0.70, 1.00]		0.054
Missing	9/18 (50.0)	NE [1.61, NE]	12/15 (80.0)	1.77 [0.95, 8.54]	0.50 [0.21, 1.19]		0.110

WBC count at baseline

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_221.sas@@/main/4 27JUN23:12:20

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.2.1 (Page 4 of 4)

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start
(Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison		p-value (2)
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO [95% CI]		
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1)		
<50x 10 ⁹ /L	152/217 (70.0)	9.53 [6.24, 14.03]	158/207 (76.3)	5.26 [2.00, 7.20]	0.81 [0.65, 1.01]		0.064
>= 50x 10 ⁹ /L	108/134 (80.6)	5.49 [1.94, 10.61]	120/143 (83.9)	1.97 [1.54, 5.55]	0.78 [0.60, 1.01]		0.056
Missing	6/9 (66.7)	10.68 [0.03, NE]	6/7 (85.7)	1.08 [0.49, 15.44]	0.81 [0.24, 2.70]		0.708
Race							
White	105/147 (71.4)	9.23 [4.70, 14.03]	94/128 (73.4)	6.90 [3.58, 8.87]	0.93 [0.70, 1.22]		0.585
Black or African American	8/8 (100)	7.18 [0.69, 13.37]	9/9 (100)	1.87 [0.66, 40.34]	0.94 [0.33, 2.67]		0.914
Asian	5/8 (62.5)	17.91 [0.72, NE]	3/5 (60.0)	16.79 [0.92, NE]	1.12 [0.27, 4.71]		0.874
Other	148/197 (75.1)	8.18 [1.97, 11.43]	178/215 (82.8)	1.97 [1.64, 3.68]	0.72 [0.58, 0.90]		0.003
ECOG PS							
0 - 1	236/323 (73.1)	8.31 [5.49, 11.37]	246/310 (79.4)	3.68 [1.91, 6.01]	0.78 [0.65, 0.94]		0.007
>= 2	30/37 (81.1)	5.42 [1.15, 15.41]	38/47 (80.9)	1.97 [1.18, 6.54]	0.94 [0.58, 1.53]		0.826

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_221.sas@@/main/4 27JUN23:12:20

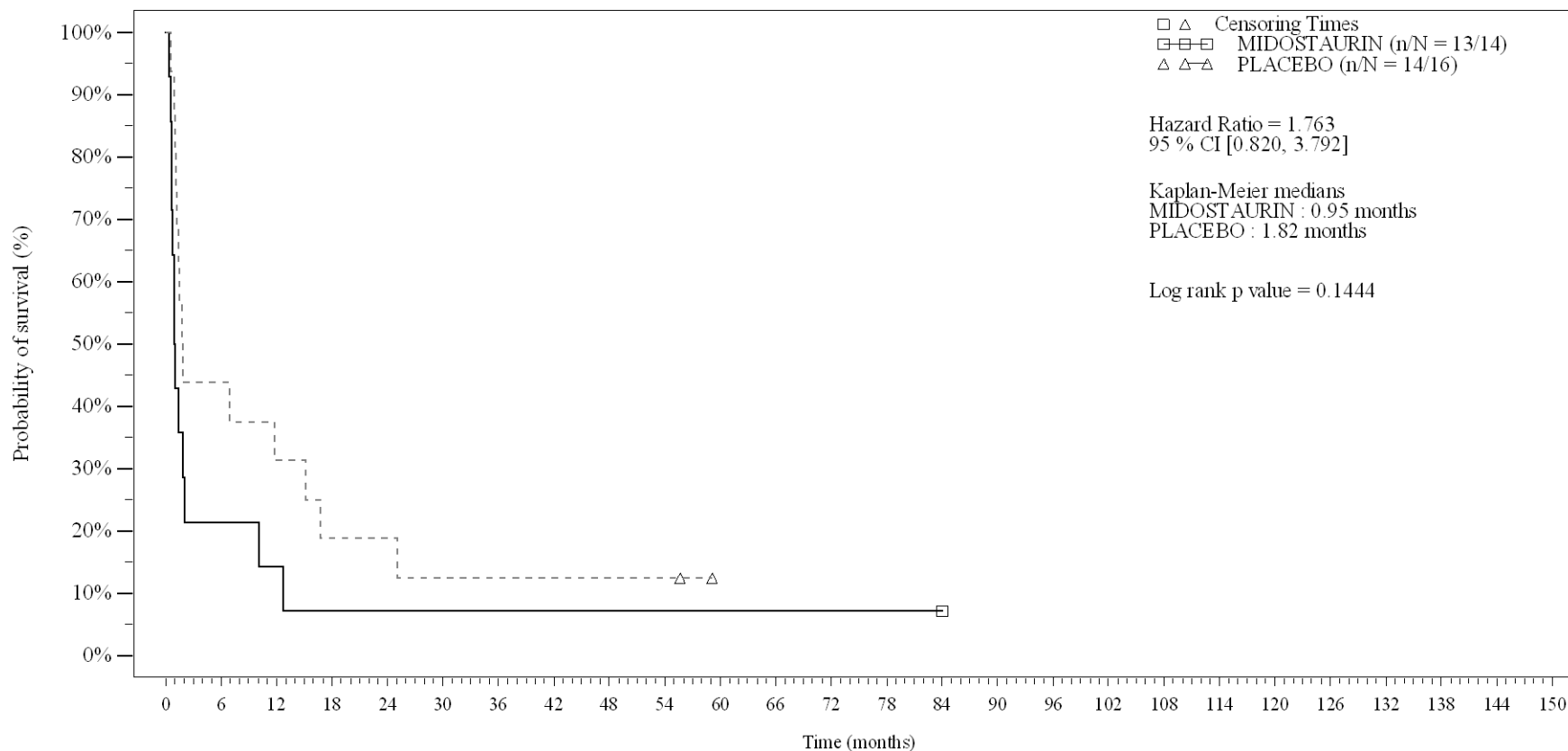
Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.2.1

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start (Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (Yes)



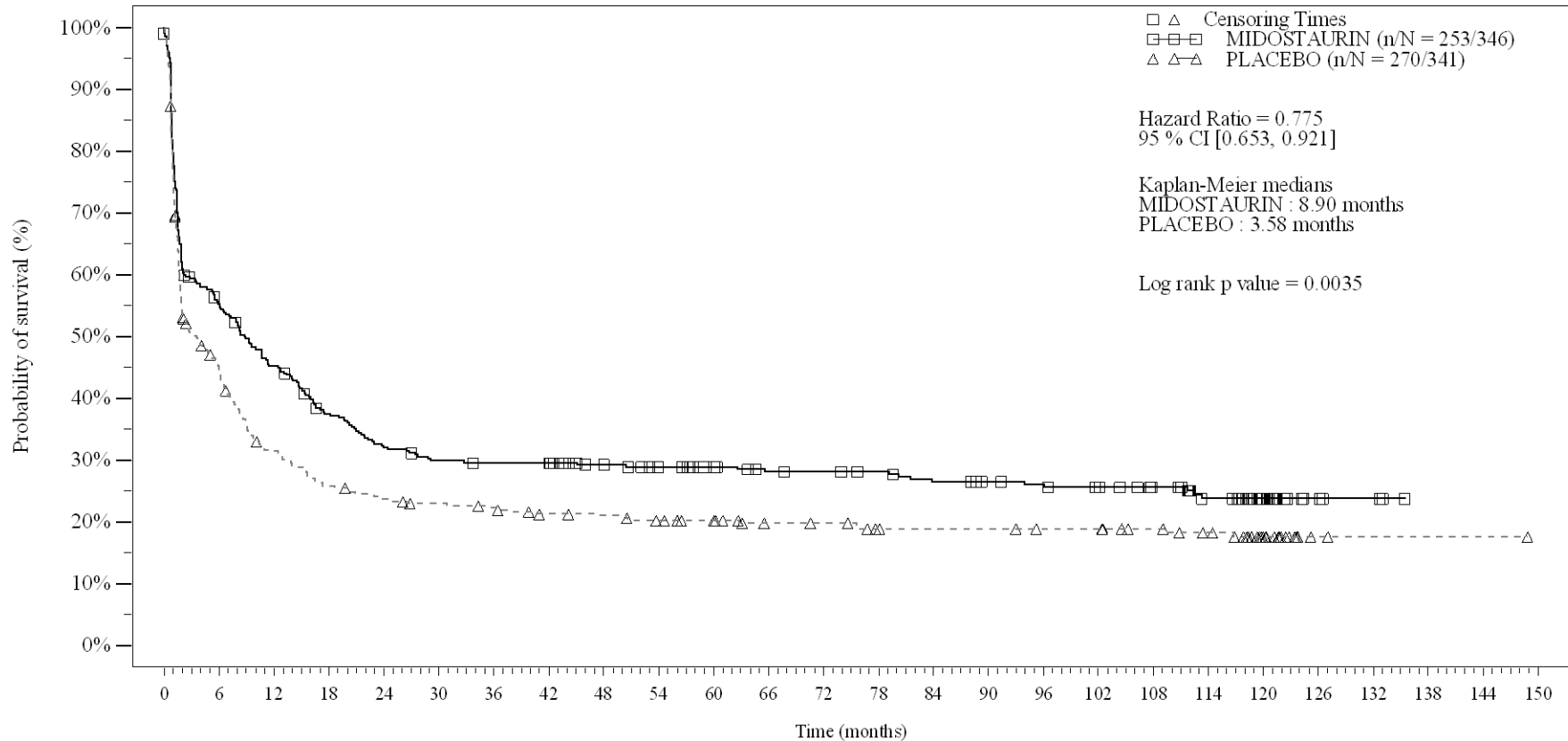
No. of patients still at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
Time (months)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN		14	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO		16	7	5	3	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Figure 5-2.2.1

Event Free Survival, considering all complete remissions within 60 days of study treatment start (Non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (No)



No. of patients still at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
Time (months)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN		346	188	153	124	106	98	96	88	82	77	71	70	68	63	59	57	54	49	39	21	5	3	0	0	0	0
PLACEBO		341	146	101	83	75	71	68	62	60	56	52	45	44	39	38	38	36	36	32	28	16	2	1	1	1	0

Krankheitsfreies Überleben (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-1.2.3.1 (Page 1 of 1)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - interaction of treatment by subgroup (Full Analysis Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.578
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.249
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.773
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.775
Treatment vs Region	0.566
Treatment vs Prior MDS	0.753
Treatment vs Cytogenetic profile	0.615
Treatment vs WBC count at baseline	0.911
Treatment vs Race	0.393
Treatment vs ECOG Performance status	0.282

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_1/pgm/eff/t5_1231.sas@@/main/2-27JUN2023:12:15

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.3.1 (Page 1 of 4)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO	
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]	p-value (2)
Gender						
Male	56/174 (32.2)	64.66 [19.78, NE]	51/145 (35.2)	17.58 [12.35, 46.26]	0.69 [0.47, 1.01]	0.053
Female	64/186 (34.4)	21.68 [14.52, 78.98]	67/212 (31.6)	14.13 [9.30, 22.60]	0.81 [0.57, 1.14]	0.221
FLT3 mutation status 1						
TKD mutated patients	19/83 (22.9)	NE [64.66, NE]	19/80 (23.8)	73.86 [15.51, NE]	0.66 [0.35, 1.25]	0.201
ITD mutated patients with allelic ratio <0 .7	60/164 (36.6)	22.44 [17.91, 82.20]	49/164 (29.9)	22.18 [13.24, 74.09]	0.93 [0.64, 1.36]	0.706
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	41/112 (36.6)	15.44 [13.40, 27.30]	49/109 (45.0)	7.92 [5.78, 11.33]	0.58 [0.38, 0.88]	0.009
Missing	0/1		0/4	NE [5.78, NE]	NE [NE, NE]	NE
FLT3 mutation status 2						

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_231.sas@@/main/4 27JUN23:12:20

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.3.1 (Page 2 of 4)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO	
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]	p-value (2)
TKD mutated patients	19/83 (22.9)	NE [64.66, NE]	19/80 (23.8)	73.86 [15.51, NE]	0.66 [0.35, 1.25]	0.201
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	37/109 (33.9)	28.06 [17.91, 112.2]	33/99 (33.3)	22.60 [8.77, 74.09]	0.86 [0.54, 1.38]	0.536
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	64/167 (38.3)	19.10 [14.03, 25.86]	65/174 (37.4)	10.87 [7.59, 14.13]	0.70 [0.50, 0.99]	0.043
Missing	0/1		0/4	NE [5.78, NE]	NE [NE, NE]	NE
FLT3 mutation subtype						
TKD mutated patients	19/83 (22.9)	NE [64.66, NE]	19/80 (23.8)	73.86 [15.51, NE]	0.66 [0.35, 1.25]	0.201
ITD mutated patients	101/276 (36.6)	19.88 [15.44, 31.34]	99/274 (36.1)	12.71 [8.41, 15.74]	0.75 [0.57, 0.99]	0.040
Missing	0/1		0/3	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE

Region

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_231.sas@@/main/4 27JUN23:12:20

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.3.1 (Page 3 of 4)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison		p-value (2)
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO [95% CI]		
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1)		
North America: Yes	42/121 (34.7)	64.66 [15.70, NE]	48/115 (41.7)	13.37 [7.92, 38.90]	0.67 [0.44, 1.02]		0.058
North America: No	78/239 (32.6)	25.86 [19.15, 110.9]	70/242 (28.9)	15.74 [10.68, 37.06]	0.79 [0.57, 1.09]		0.153
Prior MDS							
Yes	2/14 (14.3)	11.04 [8.80, NE]	5/16 (31.3)	15.51 [5.78, NE]	1.17 [0.22, 6.12]		0.852
No	118/346 (34.1)	27.30 [19.81, 92.81]	113/341 (33.1)	15.47 [11.27, 25.69]	0.74 [0.57, 0.96]		0.021
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	6/14 (42.9)	19.56 [5.36, NE]	2/7 (28.6)	33.36 [5.29, NE]	0.48 [0.09, 2.39]		0.355
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	7/11 (63.6)	19.81 [0.92, NE]	5/14 (35.7)	22.60 [6.44, NE]	1.62 [0.47, 5.57]		0.436
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/5 (20.0)	NE [11.17, NE]	3/6 (50.0)	8.15 [7.72, NE]	0.30 [0.03, 2.98]		0.277
Other	102/312 (32.7)	28.06 [19.29, 92.81]	104/315 (33.0)	15.51 [11.33, 29.01]	0.76 [0.58, 0.99]		0.045
Missing	4/18 (22.2)	NE [5.42, NE]	4/15 (26.7)	15.51 [3.94, NE]	0.49 [0.12, 1.94]		0.297

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_231.sas@@/main/4 27JUN23:12:20

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.3.1 (Page 4 of 4)

Disease Free Survival, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO	
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]	p-value (2)
WBC count at baseline						
<50x 109/L	69/217 (31.8)	78.98 [19.81, NE]	70/207 (33.8)	22.18 [12.35, 61.44]	0.73 [0.52, 1.02]	0.063
>= 50x 109/L	49/134 (36.6)	20.27 [15.31, 61.01]	47/143 (32.9)	10.32 [7.85, 19.75]	0.75 [0.50, 1.11]	0.152
Missing	2/9 (22.2)	64.66 [9.56, NE]	1/7 (14.3)	NE [14.13, NE]	0.58 [0.04, 9.30]	0.695
Race						
White	51/147 (34.7)	25.66 [15.70, NE]	45/128 (35.2)	19.48 [8.77, NE]	0.88 [0.59, 1.31]	0.535
Black or African American	6/8 (75.0)	8.08 [4.50, NE]	4/9 (44.4)	21.34 [1.31, NE]	2.06 [0.40, 10.74]	0.382
Asian	2/8 (25.0)	NE [14.09, NE]	2/5 (40.0)	NE [13.37, NE]	0.65 [0.09, 4.66]	0.667
Other	61/197 (31.0)	61.01 [19.78, 112.2]	67/215 (31.2)	14.49 [9.23, 23.03]	0.63 [0.44, 0.89]	0.008
ECOG PS						
0 - 1	107/323 (33.1)	31.34 [19.88, 111.6]	105/310 (33.9)	15.51 [11.27, 25.69]	0.71 [0.54, 0.93]	0.013
>= 2	13/37 (35.1)	17.91 [11.27, 78.00]	13/47 (27.7)	14.13 [5.78, NE]	1.08 [0.50, 2.34]	0.848

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_231.sas@@/main/4 27JUN23:12:20

Final version

Komplettremission (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPK412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.2.4.1 (Page 1 of 1)
Clinical response within 60 days of study treatment start - interaction of treatment by subgroup
(Full Analysis Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.352
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.272
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.961
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.817
Treatment vs Region	0.301
Treatment vs Prior MDS	0.348
Treatment vs Cytogenetic profile	0.510
Treatment vs WBC count at baseline	0.680
Treatment vs Race	0.536
Treatment vs ECOG Performance status	0.790

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_1/pgm/eff/t5_1241.sas@@/main/4-11SEP2023:12:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 1 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Gender = Male

Clinical response	MIDOSTAURIN N=174 n(%)	PLACEBO N=145 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	95 (54.6)	63 (43.4)	0.11 (0.00 ,0.22)	
No complete Remission	79 (45.4)	82 (56.6)	-0.11 (-0.22,-0.00)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	6 (3.4)	18 (12.4)	-0.09 (-0.15,-0.03)	
No complete Remission	33 (19.0)	29 (20.0)	-0.01 (-0.10,0.08)	
Overall				
Complete Remission	174	145		
Complete Remission	104 (59.8)	85 (58.6)	0.01 (-0.10,0.12)	0.835
Induction 1	95 (54.6)	63 (43.4)	0.11 (0.00 ,0.22)	
Induction 2	6 (3.4)	18 (12.4)	-0.09 (-0.15,-0.03)	
Consolidation		1 (0.7)	-0.01 (-0.02,0.01)	
After treatment discontinuation	3 (1.7)	3 (2.1)	-0.00 (-0.03,0.03)	
No complete Remission	70 (40.2)	60 (41.4)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:21

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 2 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Gender = Female

Clinical response	MIDOSTAURIN N=186 n(%)	PLACEBO N=212 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	92 (49.5)	91 (42.9)	0.07 (-0.03,0.16)	
No complete Remission	94 (50.5)	121 (57.1)	-0.07 (-0.16,0.03)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	8 (4.3)	8 (3.8)	0.01 (-0.03,0.04)	
No complete Remission	34 (18.3)	47 (22.2)	-0.04 (-0.12,0.04)	
Overall				
Complete Remission	109 (58.6)	106 (50.0)	0.09 (-0.01,0.18)	0.086
Induction 1	92 (49.5)	91 (42.9)	0.07 (-0.03,0.16)	
Induction 2	8 (4.3)	8 (3.8)	0.01 (-0.03,0.04)	
Consolidation	5 (2.7)	3 (1.4)	0.01 (-0.02,0.04)	
After treatment discontinuation	4 (2.2)	4 (1.9)	0.00 (-0.03,0.03)	
No complete Remission	77 (41.4)	106 (50.0)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:21

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 3 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

FLT3 mutation status 1 = TKD mutated patients

Clinical response	MIDOSTAURIN N=83 n(%)	PLACEBO N=80 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	48 (57.8)	34 (42.5)	0.15 (0.00 ,0.31)	
No complete Remission	35 (42.2)	46 (57.5)	-0.15 (-0.31,-0.00)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	3 (3.6)	7 (8.8)	-0.05 (-0.13,0.02)	
No complete Remission	10 (12.0)	16 (20.0)	-0.08 (-0.19,0.03)	
Overall				
Complete Remission	83	80	0.10 (-0.05,0.25)	0.191
Induction 1	53 (63.9)	43 (53.8)	0.15 (0.00 ,0.31)	
Induction 2	48 (57.8)	34 (42.5)	-0.05 (-0.13,0.02)	
Consolidation	3 (3.6)	7 (8.8)	-0.05 (-0.13,0.02)	
After treatment discontinuation	1 (1.2)	1 (1.3)	-0.00 (-0.03,0.03)	
No complete Remission	1 (1.2)	1 (1.3)	-0.00 (-0.03,0.03)	
	30 (36.1)	37 (46.3)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:21

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 4 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

FLT3 mutation status 1 = ITD mutated patients with allelic ratio <0.7

Clinical response	MIDOSTAURIN N=164 n(%)	PLACEBO N=164 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	89 (54.3)	66 (40.2)	0.14 (0.03 ,0.25)	
No complete Remission	75 (45.7)	98 (59.8)	-0.14 (-0.25,-0.03)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	8 (4.9)	11 (6.7)	-0.02 (-0.07,0.03)	
No complete Remission	30 (18.3)	36 (22.0)	-0.04 (-0.12,0.05)	
Overall				
Complete Remission	164	164		
Complete Remission	101 (61.6)	83 (50.6)	0.11 (0.00 ,0.22)	0.046
Induction 1	89 (54.3)	66 (40.2)	0.14 (0.03 ,0.25)	
Induction 2	8 (4.9)	11 (6.7)	-0.02 (-0.07,0.03)	
Consolidation	2 (1.2)	3 (1.8)	-0.01 (-0.03,0.02)	
After treatment discontinuation	2 (1.2)	3 (1.8)	-0.01 (-0.03,0.02)	
No complete Remission	63 (38.4)	81 (49.4)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:21

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 5 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

FLT3 mutation status 1 = ITD mutated patients with allelic ratio ≥ 0.7

Clinical response	MIDOSTAURIN N=112 n(%)	PLACEBO N=109 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	50 (44.6)	51 (46.8)	-0.02 (-0.15,0.11)	
No complete Remission	62 (55.4)	58 (53.2)	0.02 (-0.11,0.15)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	3 (2.7)	8 (7.3)	-0.05 (-0.10,0.01)	
No complete Remission	26 (23.2)	24 (22.0)	0.01 (-0.10,0.12)	
Overall	112	109		
Complete Remission	59 (52.7)	62 (56.9)	-0.04 (-0.17,0.09)	0.469
Induction 1	50 (44.6)	51 (46.8)	-0.02 (-0.15,0.11)	
Induction 2	3 (2.7)	8 (7.3)	-0.05 (-0.10,0.01)	
Consolidation	2 (1.8)		0.02 (-0.01,0.04)	
After treatment discontinuation	4 (3.6)	3 (2.8)	0.01 (-0.04,0.05)	
No complete Remission	53 (47.3)	47 (43.1)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:21

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 6 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

FLT3 mutation status 2 = TKD mutated patients

Clinical response	MIDOSTAURIN N=83 n(%)	PLACEBO N=80 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	48 (57.8)	34 (42.5)	0.15 (0.00 ,0.31)	
No complete Remission	35 (42.2)	46 (57.5)	-0.15 (-0.31,-0.00)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	3 (3.6)	7 (8.8)	-0.05 (-0.13,0.02)	
No complete Remission	10 (12.0)	16 (20.0)	-0.08 (-0.19,0.03)	
Overall				
Complete Remission	83	80	0.10 (-0.05,0.25)	0.191
Induction 1	53 (63.9)	43 (53.8)	0.15 (0.00 ,0.31)	
Induction 2	48 (57.8)	34 (42.5)	0.15 (0.00 ,0.31)	
Consolidation	3 (3.6)	7 (8.8)	-0.05 (-0.13,0.02)	
After treatment discontinuation	1 (1.2)	1 (1.3)	-0.00 (-0.03,0.03)	
No complete Remission	1 (1.2)	1 (1.3)	-0.00 (-0.03,0.03)	
No complete Remission	30 (36.1)	37 (46.3)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:22

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 7 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

FLT3 mutation status 2 = ITD mutated patients with allelic ratio <0.50

Clinical response	MIDOSTAURIN N=109 n(%)	PLACEBO N=99 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	55 (50.5)	43 (43.4)	0.07 (-0.07,0.21)	
No complete Remission	54 (49.5)	56 (56.6)	-0.07 (-0.21,0.07)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	5 (4.6)	5 (5.1)	-0.00 (-0.06,0.05)	
No complete Remission	20 (18.3)	21 (21.2)	-0.03 (-0.14,0.08)	
Overall				
Complete Remission	109	99	0.05 (-0.08,0.19)	0.453
Induction 1	55 (50.5)	43 (43.4)	0.07 (-0.07,0.21)	
Induction 2	5 (4.6)	5 (5.1)	-0.00 (-0.06,0.05)	
Consolidation	2 (1.8)	3 (3.0)	-0.01 (-0.05,0.03)	
After treatment discontinuation	2 (1.8)	2 (2.0)	-0.00 (-0.04,0.04)	
No complete Remission	45 (41.3)	46 (46.5)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:22

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 8 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

FLT3 mutation status 2 = ITD mutated patients with allelic ratio ≥ 0.50

Clinical response	MIDOSTAURIN N=167 n(%)	PLACEBO N=174 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	84 (50.3)	74 (42.5)	0.08 (-0.03,0.18)	
No complete Remission	83 (49.7)	100 (57.5)	-0.08 (-0.18,0.03)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	6 (3.6)	14 (8.0)	-0.04 (-0.09,0.00)	
No complete Remission	36 (21.6)	39 (22.4)	-0.01 (-0.10,0.08)	
Overall				
Complete Remission	167	174	0.05 (-0.06,0.15)	0.393
Induction 1	96 (57.5)	92 (52.9)	0.08 (-0.03,0.18)	
Induction 2	84 (50.3)	74 (42.5)	0.08 (-0.03,0.18)	
Consolidation	6 (3.6)	14 (8.0)	-0.04 (-0.09,0.00)	
After treatment discontinuation	2 (1.2)	14 (8.0)	0.01 (-0.00,0.03)	
No complete Remission	4 (2.4)	4 (2.3)	0.00 (-0.03,0.03)	
No complete Remission	71 (42.5)	82 (47.1)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:22

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 9 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Region = North America: Yes

Clinical response	MIDOSTAURIN N=121 n(%)	PLACEBO N=115 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	64 (52.9)	60 (52.2)	0.01 (-0.12,0.13)	
No complete Remission	57 (47.1)	55 (47.8)	-0.01 (-0.13,0.12)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	7 (5.8)	8 (7.0)	-0.01 (-0.07,0.05)	
No complete Remission	16 (13.2)	19 (16.5)	-0.03 (-0.12,0.06)	
Overall				
Complete Remission	121	115		0.875
Induction 1	78 (64.5)	73 (63.5)	0.01 (-0.11,0.13)	
Induction 2	64 (52.9)	60 (52.2)	0.01 (-0.12,0.13)	
Consolidation	7 (5.8)	8 (7.0)	-0.01 (-0.07,0.05)	
After treatment discontinuation	2 (1.7)	1 (0.9)	0.01 (-0.02,0.04)	
No complete Remission	5 (4.1)	4 (3.5)	0.01 (-0.04,0.06)	
	43 (35.5)	42 (36.5)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:22

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 10 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Region = North America: No

Clinical response	MIDOSTAURIN N=239 n(%)	PLACEBO N=242 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	123 (51.5)	94 (38.8)	0.13 (0.04 ,0.21)	
No complete Remission	116 (48.5)	148 (61.2)	-0.13 (-0.21,-0.04)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	7 (2.9)	18 (7.4)	-0.05 (-0.08,-0.01)	
No complete Remission	51 (21.3)	57 (23.6)	-0.02 (-0.10,0.05)	
Overall				
Complete Remission	239	242		
Complete Remission	135 (56.5)	118 (48.8)	0.08 (-0.01,0.17)	0.090
Induction 1	123 (51.5)	94 (38.8)	0.13 (0.04 ,0.21)	
Induction 2	7 (2.9)	18 (7.4)	-0.05 (-0.08,-0.01)	
Consolidation	3 (1.3)	3 (1.2)	0.00 (-0.02,0.02)	
After treatment discontinuation	2 (0.8)	3 (1.2)	-0.00 (-0.02,0.01)	
No complete Remission	104 (43.5)	124 (51.2)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:22

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 11 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Cytogenetic profile = AML with t(8;21) (q22; q22)

Clinical response	MIDOSTAURIN N=14 n(%)	PLACEBO N=7 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO		p-value (2)
			Difference in proportions and 95% CI (1)		
Induction - end of Cycle 1					
Complete Remission	11 (78.6)	2 (28.6)	0.50	(0.10 ,0.90)	
No complete Remission	3 (21.4)	5 (71.4)	-0.50	(-0.90,-0.10)	
Induction - end of Cycle 2					
No complete Remission	2 (14.3)	1 (14.3)	0.00	(-0.32,0.32)	
Overall	14	7			
Complete Remission	11 (78.6)	2 (28.6)	0.50	(0.10 ,0.90)	0.030
Induction 1	11 (78.6)	2 (28.6)	0.50	(0.10 ,0.90)	
No complete Remission	3 (21.4)	5 (71.4)			

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:22

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 12 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Cytogenetic profile = AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)

Clinical response	MIDOSTAURIN N=11 n(%)	PLACEBO N=14 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	8 (72.7)	5 (35.7)	0.37 (0.01 ,0.73)	
No complete Remission	3 (27.3)	9 (64.3)	-0.37 (-0.73,-0.01)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission		3 (21.4)	-0.21 (-0.43,0.00)	
No complete Remission	1 (9.1)	4 (28.6)	-0.19 (-0.49,0.10)	
Overall	11	14		
Complete Remission	9 (81.8)	8 (57.1)	0.25 (-0.10,0.59)	0.198
Induction 1	8 (72.7)	5 (35.7)	0.37 (0.01 ,0.73)	
Induction 2		3 (21.4)	-0.21 (-0.43,0.00)	
After treatment discontinuation	1 (9.1)		0.09 (-0.08,0.26)	
No complete Remission	2 (18.2)	6 (42.9)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:22

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 13 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Cytogenetic profile = AML with 11q23 (MLL) abnormalities

Clinical response	MIDOSTAURIN N=5 n(%)	PLACEBO N=6 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	2 (40.0)	3 (50.0)	-0.10 (-0.69,0.49)	
No complete Remission	3 (60.0)	3 (50.0)	0.10 (-0.49,0.69)	
Induction - end of Cycle 2				
No complete Remission	2 (40.0)	1 (16.7)	0.23 (-0.29,0.76)	
Overall	5	6		
Complete Remission	2 (40.0)	3 (50.0)	-0.10 (-0.69,0.49)	0.248
Induction 1	2 (40.0)	3 (50.0)	-0.10 (-0.69,0.49)	
No complete Remission	3 (60.0)	3 (50.0)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:22

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 14 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Cytogenetic profile = Other

Clinical response	MIDOSTAURIN N=312 n(%)	PLACEBO N=315 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	156 (50.0)	138 (43.8)	0.06 (-0.02,0.14)	
No complete Remission	156 (50.0)	177 (56.2)	-0.06 (-0.14,0.02)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	13 (4.2)	22 (7.0)	-0.03 (-0.06,0.01)	
No complete Remission	60 (19.2)	67 (21.3)	-0.02 (-0.08,0.04)	
Overall	312	315		
Complete Remission	178 (57.1)	171 (54.3)	0.03 (-0.05,0.11)	0.486
Induction 1	156 (50.0)	138 (43.8)	0.06 (-0.02,0.14)	
Induction 2	13 (4.2)	22 (7.0)	-0.03 (-0.06,0.01)	
Consolidation	4 (1.3)	4 (1.3)	0.00 (-0.02,0.02)	
After treatment discontinuation	5 (1.6)	7 (2.2)	-0.01 (-0.03,0.02)	
No complete Remission	134 (42.9)	144 (45.7)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:22

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 15 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Cytogenetic profile = Missing

Clinical response	MIDOSTAURIN N=18 n(%)	PLACEBO N=15 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	10 (55.6)	6 (40.0)	0.16 (-0.18,0.49)	
No complete Remission	8 (44.4)	9 (60.0)	-0.16 (-0.49,0.18)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	1 (5.6)	1 (6.7)	-0.01 (-0.18,0.15)	
No complete Remission	2 (11.1)	3 (20.0)	-0.09 (-0.34,0.16)	
Overall	18	15		
Complete Remission	13 (72.2)	7 (46.7)	0.26 (-0.07,0.58)	0.141
Induction 1	10 (55.6)	6 (40.0)	0.16 (-0.18,0.49)	
Induction 2	1 (5.6)	1 (6.7)	-0.01 (-0.18,0.15)	
Consolidation	1 (5.6)		0.06 (-0.05,0.16)	
After treatment discontinuation	1 (5.6)		0.06 (-0.05,0.16)	
No complete Remission	5 (27.8)	8 (53.3)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:22

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 16 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

WBC count at baseline = <50x 10⁹/L

Clinical response	MIDOSTAURIN N=217 n(%)	PLACEBO N=207 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	117 (53.9)	96 (46.4)	0.08 (-0.02,0.17)	
No complete Remission	100 (46.1)	111 (53.6)	-0.08 (-0.17,0.02)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	7 (3.2)	15 (7.2)	-0.04 (-0.08,0.00)	
No complete Remission	39 (18.0)	45 (21.7)	-0.04 (-0.11,0.04)	
Overall				
Complete Remission	217	207	0.04 (-0.05,0.14)	0.372
Induction 1	117 (53.9)	96 (46.4)	0.08 (-0.02,0.17)	
Induction 2	7 (3.2)	15 (7.2)	-0.04 (-0.08,0.00)	
Consolidation	5 (2.3)	4 (1.9)	0.00 (-0.02,0.03)	
After treatment discontinuation	5 (2.3)	4 (1.9)	0.00 (-0.02,0.03)	
No complete Remission	83 (38.2)	88 (42.5)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:23

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 17 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

WBC count at baseline = $\geq 50 \times 10^9/L$

Clinical response	MIDOSTAURIN N=134 n(%)	PLACEBO N=143 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	66 (49.3)	57 (39.9)	0.09 (-0.02,0.21)	
No complete Remission	68 (50.7)	86 (60.1)	-0.09 (-0.21,0.02)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	7 (5.2)	11 (7.7)	-0.02 (-0.08,0.03)	
No complete Remission	28 (20.9)	31 (21.7)	-0.01 (-0.10,0.09)	
Overall				
Complete Remission	75 (56.0)	70 (49.0)	0.07 (-0.05,0.19)	0.243
Induction 1	66 (49.3)	57 (39.9)	0.09 (-0.02,0.21)	
Induction 2	7 (5.2)	11 (7.7)	-0.02 (-0.08,0.03)	
After treatment discontinuation	2 (1.5)	2 (1.4)	0.00 (-0.03,0.03)	
No complete Remission	59 (44.0)	73 (51.0)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:23

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 18 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

ECOG PS = 0 - 1

Clinical response	MIDOSTAURIN N=323 n(%)	PLACEBO N=310 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	170 (52.6)	133 (42.9)	0.10 (0.02 ,0.17)	
No complete Remission	153 (47.4)	177 (57.1)	-0.10 (-0.17,-0.02)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	11 (3.4)	25 (8.1)	-0.05 (-0.08,-0.01)	
No complete Remission	61 (18.9)	65 (21.0)	-0.02 (-0.08,0.04)	
Overall	323	310		
Complete Remission	193 (59.8)	169 (54.5)	0.05 (-0.02,0.13)	0.184
Induction 1	170 (52.6)	133 (42.9)	0.10 (0.02 ,0.17)	
Induction 2	11 (3.4)	25 (8.1)	-0.05 (-0.08,-0.01)	
Consolidation	5 (1.5)	4 (1.3)	0.00 (-0.02,0.02)	
After treatment discontinuation	7 (2.2)	7 (2.3)	-0.00 (-0.02,0.02)	
No complete Remission	130 (40.2)	141 (45.5)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:23

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 19 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

ECOG PS = >= 2

Clinical response	MIDOSTAURIN N=37 n(%)	PLACEBO N=47 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	17 (45.9)	21 (44.7)	0.01 (-0.20,0.23)	
No complete Remission	20 (54.1)	26 (55.3)	-0.01 (-0.23,0.20)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	3 (8.1)	1 (2.1)	0.06 (-0.04,0.16)	
No complete Remission	6 (16.2)	11 (23.4)	-0.07 (-0.24,0.10)	
Overall	37	47		
Complete Remission	20 (54.1)	22 (46.8)	0.07 (-0.14,0.29)	0.512
Induction 1	17 (45.9)	21 (44.7)	0.01 (-0.20,0.23)	
Induction 2	3 (8.1)	1 (2.1)	0.06 (-0.04,0.16)	
No complete Remission	17 (45.9)	25 (53.2)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:23

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 20 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Prior MDS = Yes

Clinical response	MIDOSTAURIN N=14 n(%)	PLACEBO N=16 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	3 (21.4)	4 (25.0)	-0.04 (-0.34,0.27)	
No complete Remission	11 (78.6)	12 (75.0)	0.04 (-0.27,0.34)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission		2 (12.5)	-0.13 (-0.29,0.04)	
No complete Remission	5 (35.7)	4 (25.0)	0.11 (-0.22,0.44)	
Overall	14	16		
Complete Remission	3 (21.4)	7 (43.8)	-0.22 (-0.55,0.10)	0.797
Induction 1	3 (21.4)	4 (25.0)	-0.04 (-0.34,0.27)	
Induction 2		2 (12.5)	-0.13 (-0.29,0.04)	
After treatment discontinuation		1 (6.3)	-0.06 (-0.18,0.06)	
No complete Remission	11 (78.6)	9 (56.3)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:23

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 21 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Prior MDS = No

Clinical response	MIDOSTAURIN N=346 n(%)	PLACEBO N=341 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	184 (53.2)	150 (44.0)	0.09 (0.02 ,0.17)	
No complete Remission	162 (46.8)	191 (56.0)	-0.09 (-0.17,-0.02)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	14 (4.0)	24 (7.0)	-0.03 (-0.06,0.00)	
No complete Remission	62 (17.9)	72 (21.1)	-0.03 (-0.09,0.03)	
Overall				
Complete Remission	346	341	0.07 (-0.01,0.14)	0.075
Induction 1	210 (60.7)	184 (54.0)	0.09 (0.02 ,0.17)	
Induction 2	184 (53.2)	150 (44.0)	0.09 (0.02 ,0.17)	
Consolidation	14 (4.0)	24 (7.0)	-0.03 (-0.06,0.00)	
After treatment discontinuation	5 (1.4)	4 (1.2)	0.00 (-0.01,0.02)	
No complete Remission	7 (2.0)	6 (1.8)	0.00 (-0.02,0.02)	
No complete Remission	136 (39.3)	157 (46.0)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:23

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 22 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Race = White

Clinical response	MIDOSTAURIN N=147 n(%)	PLACEBO N=128 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	80 (54.4)	67 (52.3)	0.02 (-0.10,0.14)	
No complete Remission	67 (45.6)	61 (47.7)	-0.02 (-0.14,0.10)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	7 (4.8)	8 (6.3)	-0.01 (-0.07,0.04)	
No complete Remission	18 (12.2)	20 (15.6)	-0.03 (-0.12,0.05)	
Overall				
Complete Remission	147	128		
Complete Remission	92 (62.6)	79 (61.7)	0.01 (-0.11,0.12)	0.883
Induction 1	80 (54.4)	67 (52.3)	0.02 (-0.10,0.14)	
Induction 2	7 (4.8)	8 (6.3)	-0.01 (-0.07,0.04)	
Consolidation	2 (1.4)	1 (0.8)	0.01 (-0.02,0.03)	
After treatment discontinuation	3 (2.0)	3 (2.3)	-0.00 (-0.04,0.03)	
No complete Remission	55 (37.4)	49 (38.3)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:23

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 23 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Race = Black or African American

Clinical response	MIDOSTAURIN N=8 n(%)	PLACEBO N=9 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	5 (62.5)	4 (44.4)	0.18 (-0.29,0.65)	
No complete Remission	3 (37.5)	5 (55.6)	-0.18 (-0.65,0.29)	
Induction - end of Cycle 2				
No complete Remission	1 (12.5)	3 (33.3)	-0.21 (-0.59,0.18)	
Overall	8	9		
Complete Remission	6 (75.0)	4 (44.4)	0.31 (-0.14,0.75)	0.215
Induction 1	5 (62.5)	4 (44.4)	0.18 (-0.29,0.65)	
After treatment discontinuation	1 (12.5)		0.13 (-0.10,0.35)	
No complete Remission	2 (25.0)	5 (55.6)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:24

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 24 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Race = Asian

Clinical response	MIDOSTAURIN N=8 n(%)	PLACEBO N=5 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	4 (50.0)	3 (60.0)	-0.10 (-0.65,0.45)	
No complete Remission	4 (50.0)	2 (40.0)	0.10 (-0.45,0.65)	
Induction - end of Cycle 2				
No complete Remission	2 (25.0)	1 (20.0)	0.05 (-0.41,0.51)	
Overall	8	5		
Complete Remission	5 (62.5)	4 (80.0)	-0.18 (-0.66,0.31)	0.477
Induction 1	4 (50.0)	3 (60.0)	-0.10 (-0.65,0.45)	
After treatment discontinuation	1 (12.5)	1 (20.0)	-0.08 (-0.49,0.34)	
No complete Remission	3 (37.5)	1 (20.0)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.
 For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

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

All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:24

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-2.4.1 (Page 25 of 25)
 Clinical response within 60 days of study treatment start - subgroup analysis
 (Full Analysis Set)

Race = Other

Clinical response	MIDOSTAURIN N=197 n(%)	PLACEBO N=215 n(%)	MIDOSTAURIN-PLACEBO	
			Difference in proportions and 95% CI (1)	p-value (2)
Induction - end of Cycle 1				
Complete Remission	98 (49.7)	80 (37.2)	0.13 (0.03 ,0.22)	
No complete Remission	99 (50.3)	135 (62.8)	-0.13 (-0.22,-0.03)	
Induction - end of Cycle 2				
Complete Remission	7 (3.6)	18 (8.4)	-0.05 (-0.09,-0.00)	
No complete Remission	46 (23.4)	52 (24.2)	-0.01 (-0.09,0.07)	
Overall				
Complete Remission	197	215		
Complete Remission	110 (55.8)	104 (48.4)	0.07 (-0.02,0.17)	0.130
Induction 1	98 (49.7)	80 (37.2)	0.13 (0.03 ,0.22)	
Induction 2	7 (3.6)	18 (8.4)	-0.05 (-0.09,-0.00)	
Consolidation	3 (1.5)	3 (1.4)	0.00 (-0.02,0.02)	
After treatment discontinuation	2 (1.0)	3 (1.4)	-0.00 (-0.02,0.02)	
No complete Remission	87 (44.2)	111 (51.6)		

(1) Wald 95% Confidence Interval.

(2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.

For the Overall category, CRs which occurred outside of Induction but within 60 days are considered.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
All percentages are calculated on the FAS.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_241.sas@@/main/5 27JUN23:12:24

Final version

Remissionsdauer (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Table 5-1.2.5.1 (Page 1 of 1)

Remission Duration, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start (non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - interaction of treatment by subgroup (Full Analysis Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.977
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.185
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.857
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.837
Treatment vs Region	0.488
Treatment vs Prior MDS	0.716
Treatment vs Cytogenetic profile	0.762
Treatment vs WBC count at baseline	0.978
Treatment vs Race	0.197
Treatment vs ECOG Performance status	0.606

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.5.1 (Page 1 of 4)

Remission Duration, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO	
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]	p-value (2)
Gender						
Male	45/174 (25.9)	NE [22.41, NE]	38/145 (26.2)	46.26 [15.47, NE]	0.75 [0.49, 1.16]	0.196
Female	53/186 (28.5)	31.34 [19.35, NE]	59/212 (27.8)	15.74 [10.32, 108.4]	0.76 [0.52, 1.10]	0.144
FLT3 mutation status 1						
TKD mutated patients	15/83 (18.1)	NE [NE, NE]	15/80 (18.8)	NE [34.00, NE]	0.67 [0.33, 1.38]	0.277
ITD mutated patients with allelic ratio <0 .7	48/164 (29.3)	31.34 [19.35, NE]	37/164 (22.6)	115.6 [15.70, NE]	0.98 [0.64, 1.51]	0.943
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	35/112 (31.3)	19.06 [13.57, NE]	44/109 (40.4)	8.15 [6.14, 12.52]	0.55 [0.35, 0.86]	0.008
Missing	0/1		0/4	NE [5.78, NE]	NE [NE, NE]	NE
FLT3 mutation status 2						

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_251.sas@@/main/4 27JUN23:12:30

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.5.1 (Page 2 of 4)

Remission Duration, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO	
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]	p-value (2)
TKD mutated patients	15/83 (18.1)	NE [NE, NE]	15/80 (18.8)	NE [34.00, NE]	0.67 [0.33, 1.38]	0.277
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	28/109 (25.7)	NE [19.29, NE]	25/99 (25.3)	115.6 [14.59, NE]	0.85 [0.50, 1.46]	0.557
ITD mutated patients with allelic ratio >=0.50	55/167 (32.9)	19.88 [14.52, 78.00]	56/174 (32.2)	12.52 [7.95, 15.74]	0.70 [0.48, 1.02]	0.064
Missing	0/1		0/4	NE [5.78, NE]	NE [NE, NE]	NE
FLT3 mutation subtype						
TKD mutated patients	15/83 (18.1)	NE [NE, NE]	15/80 (18.8)	NE [34.00, NE]	0.67 [0.33, 1.38]	0.277
ITD mutated patients	83/276 (30.1)	25.66 [19.06, NE]	82/274 (29.9)	14.82 [10.68, 29.01]	0.74 [0.55, 1.01]	0.058
Missing	0/1		0/3	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]	NE

Region

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_251.sas@@/main/4 27JUN23:12:30

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.5.1 (Page 3 of 4)

Remission Duration, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO	
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]	p-value (2)
North America: Yes	38/121 (31.4)	78.00 [15.70, NE]	35/115 (30.4)	34.00 [12.71, NE]	0.83 [0.53, 1.32]	0.440
North America: No	60/239 (25.1)	NE [20.70, NE]	62/242 (25.6)	21.75 [11.53, NE]	0.69 [0.48, 0.98]	0.040
Prior MDS						
Yes	1/14 (7.1)	NE [11.04, NE]	5/16 (31.3)	15.51 [5.78, NE]	0.62 [0.07, 5.38]	0.665
No	97/346 (28.0)	95.15 [22.41, NE]	92/341 (27.0)	22.60 [14.13, NE]	0.75 [0.56, 1.00]	0.048
Cytogenetic profile						
AML with t(8;21) (q22; q22)	5/14 (35.7)	NE [5.36, NE]	1/7 (14.3)	NE [5.29, NE]	0.70 [0.08, 6.03]	0.742
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	7/11 (63.6)	19.81 [0.92, NE]	4/14 (28.6)	22.60 [6.44, NE]	1.62 [0.47, 5.57]	0.436
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/5 (20.0)	NE [11.17, NE]	2/6 (33.3)	8.15 [7.72, NE]	0.44 [0.04, 5.13]	0.502
Other	82/312 (26.3)	95.15 [21.68, NE]	88/315 (27.9)	21.75 [13.24, 115.6]	0.72 [0.54, 0.98]	0.034
Missing	3/18 (16.7)	NE [5.42, NE]	2/15 (13.3)	NE [3.94, NE]	0.75 [0.12, 4.48]	0.750

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_251.sas@@/main/4 27JUN23:12:30

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.5.1 (Page 4 of 4)

Remission Duration, considering all Complete Remissions within 60 days of study treatment start
(non-censoring at the time of Stem Cell Transplantation) - subgroup analysis
(Full Analysis Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	MIDOSTAURIN N=360		PLACEBO N=357		MIDOSTAURIN vs PLACEBO	
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	HR (1) [95% CI]	p-value (2)
WBC count at baseline						
<50x 109/L	55/217 (25.3)	NE [26.74, NE]	55/207 (26.6)	108.4 [14.49, NE]	0.75 [0.51, 1.08]	0.124
>= 50x 109/L	42/134 (31.3)	21.52 [15.70, NE]	41/143 (28.7)	14.82 [8.05, 29.01]	0.74 [0.48, 1.14]	0.167
Missing	1/9 (11.1)	NE [9.56, NE]	1/7 (14.3)	NE [14.13, NE]	0.58 [0.04, 9.30]	0.695
Race						
White	42/147 (28.6)	NE [19.35, NE]	35/128 (27.3)	NE [12.71, NE]	0.94 [0.60, 1.47]	0.791
Black or African American	5/8 (62.5)	9.82 [4.90, NE]	2/9 (22.2)	73.66 [38.90, NE]	NE [NE, NE]	0.041
Asian	2/8 (25.0)	NE [14.09, NE]	2/5 (40.0)	NE [13.37, NE]	0.65 [0.09, 4.66]	0.667
Other	49/197 (24.9)	NE [22.44, NE]	58/215 (27.0)	15.70 [10.32, 37.06]	0.59 [0.40, 0.86]	0.006
ECOG PS						
0 - 1	87/323 (26.9)	NE [25.53, NE]	84/310 (27.1)	23.03 [14.49, NE]	0.73 [0.54, 0.99]	0.039
>= 2	11/37 (29.7)	19.35 [13.63, NE]	13/47 (27.7)	14.13 [5.78, NE]	0.90 [0.40, 2.01]	0.793

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

(1) Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model. (2) two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event,

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

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_251.sas@@/main/4 27JUN23:12:30

Final version

Stammzelltransplantationen (Interaktionstests und Subgruppenanalysen)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-1.2.6.1 (Page 1 of 4)
Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start -
interaction of treatment by subgroup (Full Analysis Set)
(Full Analysis Set)

SCT: Overall

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.498
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.549
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.619
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.361
Treatment vs Region	0.350
Treatment vs Prior MDS	0.334
Treatment vs Cytogenetic profile	0.140
Treatment vs WBC count at baseline	0.107
Treatment vs Race	0.780
Treatment vs ECOG Performance status	0.170

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started.

(4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

(5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed.

/haq_eu_1/pgm/eff/t5_1261.sas@@/main/5-04SEP2023:16:52

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-1.2.6.1 (Page 2 of 4)
Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start -
interaction of treatment by subgroup (Full Analysis Set)
(Full Analysis Set)

SCT: Occurred in patients without Complete Remission (3)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.318
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.723
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.696
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.599
Treatment vs Region	0.201
Treatment vs Prior MDS	0.700
Treatment vs Cytogenetic profile	0.970
Treatment vs WBC count at baseline	0.288
Treatment vs Race	0.943
Treatment vs ECOG Performance status	0.346

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started.

(4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

(5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed.

/haq_eu_1/pgm/eff/t5_1261.sas@@/main/5-04SEP2023:16:52

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-1.2.6.1 (Page 3 of 4)
Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start -
interaction of treatment by subgroup (Full Analysis Set)
(Full Analysis Set)

SCT: Occurred during first Complete Remission (4)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.658
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.823
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.834
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.844
Treatment vs Region	0.139
Treatment vs Prior MDS	0.971
Treatment vs Cytogenetic profile	0.869
Treatment vs WBC count at baseline	0.448
Treatment vs Race	0.999
Treatment vs ECOG Performance status	0.210

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started.

(4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

(5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed.

/haq_eu_1/pgm/eff/t5_1261.sas@@/main/5-04SEP2023:16:52

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-1.2.6.1 (Page 4 of 4)
Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start -
interaction of treatment by subgroup (Full Analysis Set)
(Full Analysis Set)

SCT: Occurred after relapse (5)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.532
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.306
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.306
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.226
Treatment vs Region	0.078
Treatment vs Prior MDS	0.970
Treatment vs Cytogenetic profile	0.940
Treatment vs WBC count at baseline	0.348
Treatment vs Race	0.472
Treatment vs ECOG Performance status	0.705

[1] Logistic regression model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started.

(4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started.

(5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed.

/haq_eu_1/pgm/eff/t5_1261.sas@@/main/5-04SEP2023:16:52

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 1 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Male)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=174 n(%)	PLACEBO N=145 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	104 (59.8)	83 (57.2)	OR	1.11	[0.71, 1.74]	0.648
			RR	1.04	[0.87, 1.26]	0.648
			RD	0.03	[-0.08,0.13]	0.648
Allogeneic related SCT	45 (25.9)	27 (18.6)				
Allogeneic unrelated SCT	41 (23.6)	48 (33.1)				
Autologous SCT	1 (0.6)	0				
Cord blood	7 (4.0)	3 (2.1)				
Other	10 (5.7)	5 (3.4)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	39 (22.4)	34 (23.4)	OR	0.94	[0.56, 1.59]	0.827
			RR	0.96	[0.64, 1.43]	0.827
			RD	-0.01	[-0.10,0.08]	0.827
Allogeneic related SCT	20 (11.5)	12 (8.3)				
Allogeneic unrelated SCT	14 (8.0)	18 (12.4)				
Cord blood	3 (1.7)	0				
Other	2 (1.1)	4 (2.8)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 2 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Male)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=174 n(%)	PLACEBO N=145 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	40 (23.0)	32 (22.1)	OR	1.05	[0.62, 1.79]	0.845
			RR	1.04	[0.69, 1.57]	0.845
			RD	0.01	[-0.08,0.10]	0.845
Allogeneic related SCT	18 (10.3)	9 (6.2)				
Allogeneic unrelated SCT	17 (9.8)	19 (13.1)				
Cord blood	0	3 (2.1)				
Other	5 (2.9)	1 (0.7)				
Occurred after relapse (5)	25 (14.4)	17 (11.7)	OR	1.26	[0.65, 2.44]	0.488
			RR	1.23	[0.69, 2.18]	0.488
			RD	0.03	[-0.05,0.10]	0.488
Allogeneic related SCT	7 (4.0)	6 (4.1)				
Allogeneic unrelated SCT	10 (5.7)	11 (7.6)				
Autologous SCT	1 (0.6)	0				
Cord blood	4 (2.3)	0				
Other	3 (1.7)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 3 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Male)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=174 n(%)	N=145 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	104	83				
Mean	307.5	198.0				
SD	431.15	163.76				
Min	69	23				
Median	173.0	134.0				
Max	3055	981				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	39	34				
Mean	253.5	140.6				
SD	477.05	87.81				
Min	69	71				
Median	146.0	126.0				
Max	3055	562				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC.

Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 4 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Male)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=174 n(%)	N=145 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	40	32				
Mean	154.4	168.3				
SD	68.20	161.71				
Min	70	23				
Median	128.5	126.0				
Max	331	981				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	25	17				
Mean	636.7	369.0				
SD	522.69	176.12				
Min	181	120				
Median	578.0	342.0				
Max	2980	670				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC.

Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 5 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Female)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=186 n(%)	PLACEBO N=212 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	115 (61.8)	115 (54.2)	OR	1.37	[0.92, 2.04]	0.127
			RR	1.14	[0.96, 1.35]	0.127
			RD	0.08	[-0.02,0.17]	0.127
Allogeneic related SCT	51 (27.4)	40 (18.9)				
Allogeneic unrelated SCT	52 (28.0)	61 (28.8)				
Autologous SCT	1 (0.5)	1 (0.5)				
Cord blood	5 (2.7)	6 (2.8)				
Other	6 (3.2)	7 (3.3)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	48 (25.8)	55 (25.9)	OR	0.99	[0.63, 1.56]	0.975
			RR	0.99	[0.71, 1.39]	0.975
			RD	-0.00	[-0.09,0.08]	0.975
Allogeneic related SCT	21 (11.3)	18 (8.5)				
Allogeneic unrelated SCT	23 (12.4)	30 (14.2)				
Autologous SCT	1 (0.5)	0				
Cord blood	2 (1.1)	3 (1.4)				
Other	1 (0.5)	4 (1.9)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 6 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Female)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=186 n(%)	PLACEBO N=212 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	43 (23.1)	37 (17.5)	OR	1.42	[0.87, 2.33]	0.160
			RR	1.32	[0.89, 1.96]	0.160
			RD	0.06	[-0.02,0.14]	0.160
Allogeneic related SCT	22 (11.8)	16 (7.5)				
Allogeneic unrelated SCT	17 (9.1)	16 (7.5)				
Autologous SCT	0	1 (0.5)				
Cord blood	2 (1.1)	1 (0.5)				
Other	2 (1.1)	3 (1.4)				
Occurred after relapse (5)	24 (12.9)	23 (10.8)	OR	1.22	[0.66, 2.24]	0.527
			RR	1.19	[0.70, 2.03]	0.527
			RD	0.02	[-0.04,0.08]	0.527
Allogeneic related SCT	8 (4.3)	6 (2.8)				
Allogeneic unrelated SCT	12 (6.5)	15 (7.1)				
Cord blood	1 (0.5)	2 (0.9)				
Other	3 (1.6)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 7 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Female)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=186 n(%)	PLACEBO N=212 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	115	115				
Mean	247.4	237.5				
SD	237.87	251.49				
Min	52	51				
Median	150.0	147.0				
Max	1354	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	48	55				
Mean	199.0	198.5				
SD	243.76	222.74				
Min	52	51				
Median	130.0	127.0				
Max	1354	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 8 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Gender (Female)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=186 n(%)	N=212 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	43	37				
Mean	164.0	185.3				
SD	100.32	214.68				
Min	74	63				
Median	130.0	147.0				
Max	571	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	24	23				
Mean	493.6	414.7				
SD	243.93	298.87				
Min	134	120				
Median	484.5	363.0				
Max	989	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 9 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=83 n(%)	PLACEBO N=80 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	43 (51.8)	42 (52.5)	OR	0.97	[0.53, 1.80]	0.929
			RR	0.99	[0.74, 1.32]	0.930
			RD	-0.01	[-0.16,0.15]	0.930
Allogeneic related SCT	19 (22.9)	14 (17.5)				
Allogeneic unrelated SCT	18 (21.7)	23 (28.8)				
Cord blood	1 (1.2)	3 (3.8)				
Other	5 (6.0)	2 (2.5)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	17 (20.5)	21 (26.3)	OR	0.72	[0.35, 1.50]	0.385
			RR	0.78	[0.45, 1.37]	0.385
			RD	-0.06	[-0.19,0.07]	0.385
Allogeneic related SCT	9 (10.8)	6 (7.5)				
Allogeneic unrelated SCT	6 (7.2)	12 (15.0)				
Cord blood	0	1 (1.3)				
Other	2 (2.4)	2 (2.5)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 10 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=83 n(%)	PLACEBO N=80 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	19 (22.9)	12 (15.0)	OR	1.68	[0.76, 3.74]	0.202
			RR	1.53	[0.79, 2.94]	0.201
			RD	0.08	[-0.04,0.20]	0.201
Allogeneic related SCT	9 (10.8)	3 (3.8)				
Allogeneic unrelated SCT	8 (9.6)	7 (8.8)				
Cord blood	0	2 (2.5)				
Other	2 (2.4)	0				
Occurred after relapse (5)	7 (8.4)	9 (11.3)	OR	0.73	[0.26, 2.05]	0.547
			RR	0.75	[0.29, 1.92]	0.547
			RD	-0.03	[-0.12,0.06]	0.547
Allogeneic related SCT	1 (1.2)	5 (6.3)				
Allogeneic unrelated SCT	4 (4.8)	4 (5.0)				
Cord blood	1 (1.2)	0				
Other	1 (1.2)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 11 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=83 n(%)	N=80 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	43	42				
Mean	341.4	272.2				
SD	475.94	260.98				
Min	52	51				
Median	173.0	147.0				
Max	2980	1289				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	17	21				
Mean	260.4	186.0				
SD	269.87	145.07				
Min	52	51				
Median	152.0	135.0				
Max	969	561				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 12 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=83 n(%)	N=80 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	19	12				
Mean	177.5	228.1				
SD	64.06	247.08				
Min	95	84				
Median	159.0	132.0				
Max	331	981				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	7	9				
Mean	983.1	532.0				
SD	891.59	337.90				
Min	472	136				
Median	641.0	461.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 13 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (ITD mutated patients with allelic ratio <0.7)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=164 n(%)	N=164 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	107 (65.2)	92 (56.1)	OR	1.47	[0.94, 2.29]	0.091
			RR	1.16	[0.98, 1.39]	0.090
			RD	0.09	[-0.01,0.20]	0.090
Allogeneic related SCT	49 (29.9)	29 (17.7)				
Allogeneic unrelated SCT	44 (26.8)	52 (31.7)				
Autologous SCT	1 (0.6)	0				
Cord blood	8 (4.9)	4 (2.4)				
Other	5 (3.0)	7 (4.3)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	41 (25.0)	44 (26.8)	OR	0.91	[0.55, 1.49]	0.705
			RR	0.93	[0.65, 1.34]	0.706
			RD	-0.02	[-0.11,0.08]	0.706
Allogeneic related SCT	18 (11.0)	13 (7.9)				
Allogeneic unrelated SCT	17 (10.4)	26 (15.9)				
Autologous SCT	1 (0.6)	0				
Cord blood	5 (3.0)	1 (0.6)				
Other	0	4 (2.4)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 14 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (ITD mutated patients with allelic ratio <0.7)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=164 n(%)	N=164 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	36 (22.0)	32 (19.5)	OR	1.16	[0.68, 1.98]	0.586
			RR	1.13	[0.74, 1.72]	0.586
			RD	0.02	[-0.06,0.11]	0.586
Allogeneic related SCT	20 (12.2)	12 (7.3)				
Allogeneic unrelated SCT	16 (9.8)	16 (9.8)				
Cord blood	0	1 (0.6)				
Other	0	3 (1.8)				
Occurred after relapse (5)	30 (18.3)	16 (9.8)	OR	2.07	[1.08, 3.97]	0.028
			RR	1.88	[1.06, 3.30]	0.026
			RD	0.09	[0.01 ,0.16]	0.026
Allogeneic related SCT	11 (6.7)	4 (2.4)				
Allogeneic unrelated SCT	11 (6.7)	10 (6.1)				
Cord blood	3 (1.8)	2 (1.2)				
Other	5 (3.0)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 15 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (ITD mutated patients with allelic ratio <0.7)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=164 n(%)	N=164 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	107	92				
Mean	294.8	217.6				
SD	362.33	242.10				
Min	54	23				
Median	162.0	138.5				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	41	44				
Mean	253.8	185.7				
SD	494.42	225.60				
Min	54	75				
Median	139.0	129.5				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 16 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (ITD mutated patients with allelic ratio <0.7)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=164 n(%)	N=164 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	36	32				
Mean	149.8	171.4				
SD	79.80	229.99				
Min	77	23				
Median	124.5	129.0				
Max	481	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	30	16				
Mean	524.9	397.6				
SD	227.52	241.31				
Min	181	125				
Median	498.5	352.5				
Max	989	855				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 17 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=112 n(%)	N=109 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	68 (60.7)	62 (56.9)	OR	1.17	[0.69, 2.00]	0.563
			RR	1.07	[0.86, 1.33]	0.564
			RD	0.04	[-0.09,0.17]	0.564
Allogeneic related SCT	27 (24.1)	23 (21.1)				
Allogeneic unrelated SCT	31 (27.7)	34 (31.2)				
Autologous SCT	1 (0.9)	1 (0.9)				
Cord blood	3 (2.7)	1 (0.9)				
Other	6 (5.4)	3 (2.8)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	28 (25.0)	23 (21.1)	OR	1.25	[0.67, 2.34]	0.492
			RR	1.18	[0.73, 1.92]	0.493
			RD	0.04	[-0.07,0.15]	0.493
Allogeneic related SCT	13 (11.6)	11 (10.1)				
Allogeneic unrelated SCT	14 (12.5)	10 (9.2)				
Other	1 (0.9)	2 (1.8)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 18 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=112 n(%)	N=109 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	28 (25.0)	24 (22.0)	OR	1.18	[0.63, 2.20]	0.602
			RR	1.14	[0.70, 1.83]	0.602
			RD	0.03	[-0.08,0.14]	0.602
Allogeneic related SCT	11 (9.8)	9 (8.3)				
Allogeneic unrelated SCT	10 (8.9)	12 (11.0)				
Autologous SCT	0	1 (0.9)				
Cord blood	2 (1.8)	1 (0.9)				
Other	5 (4.5)	1 (0.9)				
Occurred after relapse (5)	12 (10.7)	15 (13.8)	OR	0.75	[0.33, 1.69]	0.490
			RR	0.78	[0.38, 1.59]	0.490
			RD	-0.03	[-0.12,0.06]	0.490
Allogeneic related SCT	3 (2.7)	3 (2.8)				
Allogeneic unrelated SCT	7 (6.3)	12 (11.0)				
Autologous SCT	1 (0.9)	0				
Cord blood	1 (0.9)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 19 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=112 n(%)	N=109 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	68	62				
Mean	205.3	186.7				
SD	164.00	127.58				
Min	68	71				
Median	132.0	139.0				
Max	703	717				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	28	23				
Mean	155.9	130.2				
SD	117.45	78.34				
Min	68	71				
Median	120.5	107.0				
Max	655	448				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 20 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 1 (ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=112 n(%)	N=109 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	28	24				
Mean	159.4	163.4				
SD	105.36	72.43				
Min	70	84				
Median	116.5	146.5				
Max	571	354				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	12	15				
Mean	427.9	310.8				
SD	192.56	173.13				
Min	134	120				
Median	421.5	274.0				
Max	703	717				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 21 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=83 n(%)	PLACEBO N=80 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	43 (51.8)	42 (52.5)	OR	0.97	[0.53, 1.80]	0.929
			RR	0.99	[0.74, 1.32]	0.930
			RD	-0.01	[-0.16,0.15]	0.930
Allogeneic related SCT	19 (22.9)	14 (17.5)				
Allogeneic unrelated SCT	18 (21.7)	23 (28.8)				
Cord blood	1 (1.2)	3 (3.8)				
Other	5 (6.0)	2 (2.5)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	17 (20.5)	21 (26.3)	OR	0.72	[0.35, 1.50]	0.385
			RR	0.78	[0.45, 1.37]	0.385
			RD	-0.06	[-0.19,0.07]	0.385
Allogeneic related SCT	9 (10.8)	6 (7.5)				
Allogeneic unrelated SCT	6 (7.2)	12 (15.0)				
Cord blood	0	1 (1.3)				
Other	2 (2.4)	2 (2.5)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 22 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=83 n(%)	PLACEBO N=80 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	19 (22.9)	12 (15.0)	OR	1.68	[0.76, 3.74]	0.202
			RR	1.53	[0.79, 2.94]	0.201
			RD	0.08	[-0.04,0.20]	0.201
Allogeneic related SCT	9 (10.8)	3 (3.8)				
Allogeneic unrelated SCT	8 (9.6)	7 (8.8)				
Cord blood	0	2 (2.5)				
Other	2 (2.4)	0				
Occurred after relapse (5)	7 (8.4)	9 (11.3)	OR	0.73	[0.26, 2.05]	0.547
			RR	0.75	[0.29, 1.92]	0.547
			RD	-0.03	[-0.12,0.06]	0.547
Allogeneic related SCT	1 (1.2)	5 (6.3)				
Allogeneic unrelated SCT	4 (4.8)	4 (5.0)				
Cord blood	1 (1.2)	0				
Other	1 (1.2)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 23 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=83 n(%)	N=80 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	43	42				
Mean	341.4	272.2				
SD	475.94	260.98				
Min	52	51				
Median	173.0	147.0				
Max	2980	1289				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	17	21				
Mean	260.4	186.0				
SD	269.87	145.07				
Min	52	51				
Median	152.0	135.0				
Max	969	561				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 24 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=83 n(%)	N=80 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	19	12				
Mean	177.5	228.1				
SD	64.06	247.08				
Min	95	84				
Median	159.0	132.0				
Max	331	981				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	7	9				
Mean	983.1	532.0				
SD	891.59	337.90				
Min	472	136				
Median	641.0	461.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC.

Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 25 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (ITD mutated patients with allelic ratio <0.50)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=109 n(%)	N=99 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	68 (62.4)	57 (57.6)	OR	1.22	[0.70, 2.13]	0.480
			RR	1.08	[0.87, 1.35]	0.480
			RD	0.05	[-0.09,0.18]	0.480
Allogeneic related SCT	30 (27.5)	17 (17.2)				
Allogeneic unrelated SCT	27 (24.8)	33 (33.3)				
Autologous SCT	1 (0.9)	0				
Cord blood	5 (4.6)	2 (2.0)				
Other	5 (4.6)	5 (5.1)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	27 (24.8)	27 (27.3)	OR	0.88	[0.47, 1.63]	0.681
			RR	0.91	[0.57, 1.44]	0.682
			RD	-0.03	[-0.14,0.09]	0.682
Allogeneic related SCT	12 (11.0)	6 (6.1)				
Allogeneic unrelated SCT	11 (10.1)	16 (16.2)				
Autologous SCT	1 (0.9)	0				
Cord blood	3 (2.8)	1 (1.0)				
Other	0	4 (4.0)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 26 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (ITD mutated patients with allelic ratio <0.50)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=109 n(%)	N=99 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	25 (22.9)	19 (19.2)	OR	1.25	[0.64, 2.45]	0.510
			RR	1.20	[0.70, 2.03]	0.510
			RD	0.04	[-0.07,0.15]	0.510
Allogeneic related SCT	13 (11.9)	7 (7.1)				
Allogeneic unrelated SCT	12 (11.0)	11 (11.1)				
Other	0	1 (1.0)				
Occurred after relapse (5)	16 (14.7)	11 (11.1)	OR	1.38	[0.61, 3.13]	0.446
			RR	1.32	[0.64, 2.71]	0.446
			RD	0.04	[-0.06,0.13]	0.446
Allogeneic related SCT	5 (4.6)	4 (4.0)				
Allogeneic unrelated SCT	4 (3.7)	6 (6.1)				
Cord blood	2 (1.8)	1 (1.0)				
Other	5 (4.6)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 27 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (ITD mutated patients with allelic ratio <0.50)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=109 n(%)	N=99 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	68	57				
Mean	246.9	219.2				
SD	231.42	222.90				
Min	54	75				
Median	164.5	147.0				
Max	1354	1399				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	27	27				
Mean	198.7	167.9				
SD	250.50	109.34				
Min	54	75				
Median	134.0	132.0				
Max	1354	562				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 28 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (ITD mutated patients with allelic ratio <0.50)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=109 n(%)	N=99 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	25	19				
Mean	152.2	207.0				
SD	61.48	291.77				
Min	77	78				
Median	133.0	143.0				
Max	291	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	16	11				
Mean	476.0	366.1				
SD	222.03	250.60				
Min	181	125				
Median	436.0	281.0				
Max	989	855				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 29 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=167 n(%)	PLACEBO N=174 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	107 (64.1)	97 (55.7)	OR	1.42	[0.92, 2.19]	0.118
			RR	1.15	[0.97, 1.37]	0.118
			RD	0.08	[-0.02,0.19]	0.118
Allogeneic related SCT	46 (27.5)	35 (20.1)				
Allogeneic unrelated SCT	48 (28.7)	53 (30.5)				
Autologous SCT	1 (0.6)	1 (0.6)				
Cord blood	6 (3.6)	3 (1.7)				
Other	6 (3.6)	5 (2.9)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	42 (25.1)	40 (23.0)	OR	1.13	[0.68, 1.85]	0.641
			RR	1.09	[0.75, 1.60]	0.641
			RD	0.02	[-0.07,0.11]	0.641
Allogeneic related SCT	19 (11.4)	18 (10.3)				
Allogeneic unrelated SCT	20 (12.0)	20 (11.5)				
Cord blood	2 (1.2)	0				
Other	1 (0.6)	2 (1.1)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 30 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=167 n(%)	PLACEBO N=174 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	39 (23.4)	37 (21.3)	OR	1.13	[0.68, 1.88]	0.643
			RR	1.10	[0.74, 1.63]	0.644
			RD	0.02	[-0.07,0.11]	0.644
Allogeneic related SCT	18 (10.8)	14 (8.0)				
Allogeneic unrelated SCT	14 (8.4)	17 (9.8)				
Autologous SCT	0	1 (0.6)				
Cord blood	2 (1.2)	2 (1.1)				
Other	5 (3.0)	3 (1.7)				
Occurred after relapse (5)	26 (15.6)	20 (11.5)	OR	1.42	[0.76, 2.66]	0.272
			RR	1.35	[0.79, 2.33]	0.272
			RD	0.04	[-0.03,0.11]	0.272
Allogeneic related SCT	9 (5.4)	3 (1.7)				
Allogeneic unrelated SCT	14 (8.4)	16 (9.2)				
Autologous SCT	1 (0.6)	0				
Cord blood	2 (1.2)	1 (0.6)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 31 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=167 n(%)	N=174 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	107	97				
Mean	268.4	196.9				
SD	342.62	192.61				
Min	68	23				
Median	147.0	134.0				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	42	40				
Mean	224.0	165.7				
SD	459.80	229.78				
Min	68	71				
Median	130.5	113.0				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 32 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation status 2 (ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=167 n(%)	N=174 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	39	37				
Mean	155.2	147.9				
SD	106.77	71.69				
Min	70	23				
Median	115.0	129.0				
Max	571	354				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	26	20				
Mean	510.2	349.9				
SD	222.59	194.88				
Min	134	120				
Median	499.5	313.0				
Max	966	810				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 33 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=83 n(%)	PLACEBO N=80 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	43 (51.8)	42 (52.5)	OR	0.97	[0.53, 1.80]	0.929
			RR	0.99	[0.74, 1.32]	0.930
			RD	-0.01	[-0.16,0.15]	0.930
Allogeneic related SCT	19 (22.9)	14 (17.5)				
Allogeneic unrelated SCT	18 (21.7)	23 (28.8)				
Cord blood	1 (1.2)	3 (3.8)				
Other	5 (6.0)	2 (2.5)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	17 (20.5)	21 (26.3)	OR	0.72	[0.35, 1.50]	0.385
			RR	0.78	[0.45, 1.37]	0.385
			RD	-0.06	[-0.19,0.07]	0.385
Allogeneic related SCT	9 (10.8)	6 (7.5)				
Allogeneic unrelated SCT	6 (7.2)	12 (15.0)				
Cord blood	0	1 (1.3)				
Other	2 (2.4)	2 (2.5)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 34 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=83 n(%)	PLACEBO N=80 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	19 (22.9)	12 (15.0)	OR	1.68	[0.76, 3.74]	0.202
			RR	1.53	[0.79, 2.94]	0.201
			RD	0.08	[-0.04,0.20]	0.201
Allogeneic related SCT	9 (10.8)	3 (3.8)				
Allogeneic unrelated SCT	8 (9.6)	7 (8.8)				
Cord blood	0	2 (2.5)				
Other	2 (2.4)	0				
Occurred after relapse (5)	7 (8.4)	9 (11.3)	OR	0.73	[0.26, 2.05]	0.547
			RR	0.75	[0.29, 1.92]	0.547
			RD	-0.03	[-0.12,0.06]	0.547
Allogeneic related SCT	1 (1.2)	5 (6.3)				
Allogeneic unrelated SCT	4 (4.8)	4 (5.0)				
Cord blood	1 (1.2)	0				
Other	1 (1.2)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 35 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=83 n(%)	N=80 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	43	42				
Mean	341.4	272.2				
SD	475.94	260.98				
Min	52	51				
Median	173.0	147.0				
Max	2980	1289				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	17	21				
Mean	260.4	186.0				
SD	269.87	145.07				
Min	52	51				
Median	152.0	135.0				
Max	969	561				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 36 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (TKD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=83 n(%)	N=80 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	19	12				
Mean	177.5	228.1				
SD	64.06	247.08				
Min	95	84				
Median	159.0	132.0				
Max	331	981				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	7	9				
Mean	983.1	532.0				
SD	891.59	337.90				
Min	472	136				
Median	641.0	461.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 37 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (ITD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=276 n(%)	PLACEBO N=274 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	175 (63.4)	154 (56.2)	OR	1.35	[0.96, 1.90]	0.085
			RR	1.13	[0.98, 1.29]	0.085
			RD	0.07	[-0.01,0.15]	0.085
Allogeneic related SCT	76 (27.5)	52 (19.0)				
Allogeneic unrelated SCT	75 (27.2)	86 (31.4)				
Autologous SCT	2 (0.7)	1 (0.4)				
Cord blood	11 (4.0)	5 (1.8)				
Other	11 (4.0)	10 (3.6)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	69 (25.0)	67 (24.5)	OR	1.03	[0.70, 1.52]	0.882
			RR	1.02	[0.76, 1.37]	0.882
			RD	0.01	[-0.07,0.08]	0.882
Allogeneic related SCT	31 (11.2)	24 (8.8)				
Allogeneic unrelated SCT	31 (11.2)	36 (13.1)				
Autologous SCT	1 (0.4)	0				
Cord blood	5 (1.8)	1 (0.4)				
Other	1 (0.4)	6 (2.2)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 38 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (ITD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=276 n(%)	PLACEBO N=274 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	64 (23.2)	56 (20.4)	OR	1.18	[0.78, 1.76]	0.435
			RR	1.13	[0.83, 1.56]	0.435
			RD	0.03	[-0.04,0.10]	0.435
Allogeneic related SCT	31 (11.2)	21 (7.7)				
Allogeneic unrelated SCT	26 (9.4)	28 (10.2)				
Autologous SCT	0	1 (0.4)				
Cord blood	2 (0.7)	2 (0.7)				
Other	5 (1.8)	4 (1.5)				
Occurred after relapse (5)	42 (15.2)	31 (11.3)	OR	1.41	[0.86, 2.31]	0.179
			RR	1.35	[0.87, 2.07]	0.178
			RD	0.04	[-0.02,0.10]	0.178
Allogeneic related SCT	14 (5.1)	7 (2.6)				
Allogeneic unrelated SCT	18 (6.5)	22 (8.0)				
Autologous SCT	1 (0.4)	0				
Cord blood	4 (1.4)	2 (0.7)				
Other	5 (1.8)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 39 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (ITD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=276 n(%)	N=274 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	175	154				
Mean	260.1	205.1				
SD	303.72	203.91				
Min	54	23				
Median	150.0	138.5				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	69	67				
Mean	214.1	166.6				
SD	389.38	189.50				
Min	54	71				
Median	134.0	121.0				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 40 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (ITD mutated patients)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=276 n(%)	N=274 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	64	56				
Mean	154.0	167.9				
SD	91.21	178.95				
Min	70	23				
Median	119.5	131.0				
Max	571	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	42	31				
Mean	497.2	355.6				
SD	220.29	212.25				
Min	134	120				
Median	495.0	284.0				
Max	989	855				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 41 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Region (North America: Yes)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=121 n(%)	PLACEBO N=115 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	61 (50.4)	57 (49.6)	OR	1.03	[0.62, 1.72]	0.896
			RR	1.02	[0.79, 1.31]	0.897
			RD	0.01	[-0.12,0.14]	0.897
Allogeneic related SCT	25 (20.7)	13 (11.3)				
Allogeneic unrelated SCT	24 (19.8)	37 (32.2)				
Autologous SCT	1 (0.8)	0				
Cord blood	7 (5.8)	3 (2.6)				
Other	4 (3.3)	4 (3.5)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	19 (15.7)	11 (9.6)	OR	1.76	[0.80, 3.89]	0.161
			RR	1.64	[0.82, 3.30]	0.158
			RD	0.06	[-0.02,0.15]	0.158
Allogeneic related SCT	6 (5.0)	2 (1.7)				
Allogeneic unrelated SCT	8 (6.6)	8 (7.0)				
Cord blood	4 (3.3)	0				
Other	1 (0.8)	1 (0.9)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 42 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Region (North America: Yes)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=121 n(%)	PLACEBO N=115 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	31 (25.6)	32 (27.8)	OR	0.89	[0.50, 1.59]	0.702
			RR	0.92	[0.60, 1.41]	0.702
			RD	-0.02	[-0.14,0.09]	0.702
Allogeneic related SCT	13 (10.7)	10 (8.7)				
Allogeneic unrelated SCT	13 (10.7)	17 (14.8)				
Cord blood	2 (1.7)	2 (1.7)				
Other	3 (2.5)	3 (2.6)				
Occurred after relapse (5)	11 (9.1)	14 (12.2)	OR	0.72	[0.31, 1.66]	0.443
			RR	0.75	[0.35, 1.58]	0.443
			RD	-0.03	[-0.11,0.05]	0.443
Allogeneic related SCT	6 (5.0)	1 (0.9)				
Allogeneic unrelated SCT	3 (2.5)	12 (10.4)				
Autologous SCT	1 (0.8)	0				
Cord blood	1 (0.8)	1 (0.9)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 43 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Region (North America: Yes)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=121 n(%)	PLACEBO N=115 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	61	57				
Mean	219.1	216.8				
SD	219.63	183.92				
Min	52	63				
Median	127.0	135.0				
Max	969	981				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	19	11				
Mean	158.4	121.8				
SD	201.12	39.11				
Min	52	71				
Median	107.0	110.0				
Max	969	197				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 44 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Region (North America: Yes)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=121 n(%)	PLACEBO N=115 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	31	32				
Mean	127.2	170.4				
SD	42.37	163.39				
Min	70	63				
Median	113.0	118.5				
Max	244	981				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	11	14				
Mean	583.2	397.6				
SD	179.58	180.96				
Min	226	134				
Median	630.0	358.5				
Max	791	717				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 45 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Region (North America: No)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=239 n(%)	PLACEBO N=242 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	158 (66.1)	141 (58.3)	OR	1.40	[0.96, 2.02]	0.077
			RR	1.13	[0.99, 1.31]	0.076
			RD	0.08	[-0.01,0.16]	0.076
Allogeneic related SCT	71 (29.7)	54 (22.3)				
Allogeneic unrelated SCT	69 (28.9)	72 (29.8)				
Autologous SCT	1 (0.4)	1 (0.4)				
Cord blood	5 (2.1)	6 (2.5)				
Other	12 (5.0)	8 (3.3)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	68 (28.5)	78 (32.2)	OR	0.84	[0.57, 1.23]	0.368
			RR	0.88	[0.67, 1.16]	0.368
			RD	-0.04	[-0.12,0.04]	0.368
Allogeneic related SCT	35 (14.6)	28 (11.6)				
Allogeneic unrelated SCT	29 (12.1)	40 (16.5)				
Autologous SCT	1 (0.4)	0				
Cord blood	1 (0.4)	3 (1.2)				
Other	2 (0.8)	7 (2.9)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 46 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Region (North America: No)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=239 n(%)	PLACEBO N=242 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	52 (21.8)	37 (15.3)	OR	1.54	[0.97, 2.45]	0.069
			RR	1.42	[0.97, 2.08]	0.068
			RD	0.06	[-0.00,0.13]	0.068
Allogeneic related SCT	27 (11.3)	15 (6.2)				
Allogeneic unrelated SCT	21 (8.8)	18 (7.4)				
Autologous SCT	0	1 (0.4)				
Cord blood	0	2 (0.8)				
Other	4 (1.7)	1 (0.4)				
Occurred after relapse (5)	38 (15.9)	26 (10.7)	OR	1.57	[0.92, 2.68]	0.098
			RR	1.48	[0.93, 2.36]	0.096
			RD	0.05	[-0.01,0.11]	0.096
Allogeneic related SCT	9 (3.8)	11 (4.5)				
Allogeneic unrelated SCT	19 (7.9)	14 (5.8)				
Cord blood	4 (1.7)	1 (0.4)				
Other	6 (2.5)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 47 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Region (North America: No)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=239 n(%)	PLACEBO N=242 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	158	141				
Mean	297.8	222.6				
SD	379.64	232.82				
Min	57	23				
Median	173.5	142.0				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	68	78				
Mean	241.6	184.1				
SD	399.14	195.78				
Min	57	51				
Median	147.5	128.5				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 48 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Region (North America: No)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=239 n(%)	PLACEBO N=242 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	52	37				
Mean	178.5	183.5				
SD	99.11	213.72				
Min	74	23				
Median	151.0	143.0				
Max	571	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	38	26				
Mean	561.8	394.1				
SD	460.61	286.78				
Min	134	120				
Median	495.0	311.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 49 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (Yes)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=14 n(%)	PLACEBO N=16 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	8 (57.1)	11 (68.8)	OR	0.61	[0.14, 2.71]	0.512
			RR	0.83	[0.47, 1.46]	0.518
			RD	-0.12	[-0.46,0.23]	0.518
Allogeneic related SCT	2 (14.3)	4 (25.0)				
Allogeneic unrelated SCT	6 (42.9)	6 (37.5)				
Other	0	1 (6.3)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	7 (50.0)	6 (37.5)	OR	1.67	[0.39, 7.15]	0.492
			RR	1.33	[0.59, 3.03]	0.498
			RD	0.13	[-0.23,0.48]	0.498
Allogeneic related SCT	2 (14.3)	2 (12.5)				
Allogeneic unrelated SCT	5 (35.7)	3 (18.8)				
Other	0	1 (6.3)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 50 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (Yes)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=14 n(%)	PLACEBO N=16 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	1 (7.1)	4 (25.0)	OR	0.23	[0.02, 2.37]	0.217
			RR	0.29	[0.04, 2.27]	0.198
			RD	-0.18	[-0.43,0.07]	0.198
Allogeneic related SCT	0	2 (12.5)				
Allogeneic unrelated SCT	1 (7.1)	2 (12.5)				
Occurred after relapse (5)	0	1 (6.3)	OR	0.00	[0.00, I]	0.961
			RR	0.00	[,]	0.350
			RD	-0.06	[-0.18,0.06]	0.350
Allogeneic unrelated SCT	0	1 (6.3)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 51 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (Yes)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=14 n(%)	N=16 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	8	11				
Mean	142.1	333.0				
SD	54.51	434.56				
Min	54	83				
Median	138.0	132.0				
Max	224	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	7	6				
Mean	130.4	417.2				
SD	46.80	556.02				
Min	54	93				
Median	130.0	176.5				
Max	202	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 52 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (Yes)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=14 n(%)	N=16 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	1	4				
Mean	224.0	122.5				
SD		55.67				
Min	224	83				
Median	224.0	101.0				
Max	224	205				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	0	1				
Mean		670.0				
SD						
Min		670				
Median		670.0				
Max		670				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 53 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (No)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=346 n(%)	PLACEBO N=341 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	211 (61.0)	187 (54.8)	OR	1.29	[0.95, 1.74]	0.103
			RR	1.11	[0.98, 1.26]	0.103
			RD	0.06	[-0.01,0.14]	0.103
Allogeneic related SCT	94 (27.2)	63 (18.5)				
Allogeneic unrelated SCT	87 (25.1)	103 (30.2)				
Autologous SCT	2 (0.6)	1 (0.3)				
Cord blood	12 (3.5)	9 (2.6)				
Other	16 (4.6)	11 (3.2)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	80 (23.1)	83 (24.3)	OR	0.93	[0.66, 1.33]	0.707
			RR	0.95	[0.73, 1.24]	0.708
			RD	-0.01	[-0.08,0.05]	0.708
Allogeneic related SCT	39 (11.3)	28 (8.2)				
Allogeneic unrelated SCT	32 (9.2)	45 (13.2)				
Autologous SCT	1 (0.3)	0				
Cord blood	5 (1.4)	3 (0.9)				
Other	3 (0.9)	7 (2.1)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 54 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (No)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=346 n(%)	PLACEBO N=341 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	82 (23.7)	65 (19.1)	OR	1.32	[0.91, 1.90]	0.139
			RR	1.24	[0.93, 1.66]	0.139
			RD	0.05	[-0.01,0.11]	0.139
Allogeneic related SCT	40 (11.6)	23 (6.7)				
Allogeneic unrelated SCT	33 (9.5)	33 (9.7)				
Autologous SCT	0	1 (0.3)				
Cord blood	2 (0.6)	4 (1.2)				
Other	7 (2.0)	4 (1.2)				
Occurred after relapse (5)	49 (14.2)	39 (11.4)	OR	1.28	[0.81, 2.00]	0.286
			RR	1.24	[0.84, 1.83]	0.286
			RD	0.03	[-0.02,0.08]	0.286
Allogeneic related SCT	15 (4.3)	12 (3.5)				
Allogeneic unrelated SCT	22 (6.4)	25 (7.3)				
Autologous SCT	1 (0.3)	0				
Cord blood	5 (1.4)	2 (0.6)				
Other	6 (1.7)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 55 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (No)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=346 n(%)	PLACEBO N=341 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	211	187				
Mean	281.0	214.4				
SD	349.32	200.13				
Min	52	23				
Median	159.0	140.0				
Max	3055	1399				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	80	83				
Mean	231.5	159.0				
SD	380.30	115.05				
Min	52	51				
Median	138.5	124.0				
Max	3055	629				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 56 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Prior MDS (No)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=346 n(%)	N=341 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	82	65				
Mean	158.6	180.8				
SD	86.19	195.76				
Min	70	23				
Median	129.0	132.0				
Max	571	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	49	39				
Mean	566.6	388.3				
SD	412.72	251.55				
Min	134	120				
Median	502.0	342.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 57 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with t(8;21) (q22; q22))

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=14 n(%)	N=7 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	10 (71.4)	1 (14.3)	OR	15.0	[1.34,167.6]	0.028
			RR	5.00	[0.79,31.63]	0.016
			RD	0.57	[0.22 ,0.92]	0.016
Allogeneic related SCT	7 (50.0)	0				
Allogeneic unrelated SCT	3 (21.4)	1 (14.3)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	1 (7.1)	0	OR	13E3	[0.00,6E138]	0.952
			RR		[,]	0.480
			RD	0.07	[-0.06,0.21]	0.480
Allogeneic related SCT	1 (7.1)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 58 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with t(8;21) (q22; q22))

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=14 n(%)	N=7 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	5 (35.7)	1 (14.3)	OR	3.33	[0.31,36.11]	0.322
			RR	2.50	[0.36,17.50]	0.317
			RD	0.21	[-0.15,0.58]	0.317
Allogeneic related SCT	4 (28.6)	0				
Allogeneic unrelated SCT	1 (7.1)	1 (14.3)				
Occurred after relapse (5)	4 (28.6)	0	OR	14E4	[0.00, I]	0.958
			RR		[,]	0.125
			RD	0.29	[0.05 ,0.52]	0.125
Allogeneic related SCT	2 (14.3)	0				
Allogeneic unrelated SCT	2 (14.3)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 59 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with t(8;21) (q22; q22))

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=14 n(%)	N=7 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	10	1				
Mean	296.2	84.0				
SD	143.89					
Min	117	84				
Median	289.5	84.0				
Max	641	84				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	1	0				
Mean	174.0					
SD						
Min	174					
Median	174.0					
Max	174					

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 60 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with t(8;21) (q22; q22))

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=14 n(%)	N=7 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	5	1				
Mean	237.0	84.0				
SD	82.30					
Min	117	84				
Median	223.0	84.0				
Max	319	84				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	4	0				
Mean	400.8					
SD	166.41					
Min	269					
Median	346.5					
Max	641					

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 61 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22))

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=11 n(%)	N=14 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	6 (54.5)	11 (78.6)	OR	0.33	[0.06, 1.87]	0.209
			RR	0.69	[0.38, 1.27]	0.210
			RD	-0.24	[-0.60,0.12]	0.210
Allogeneic related SCT	2 (18.2)	3 (21.4)				
Allogeneic unrelated SCT	2 (18.2)	8 (57.1)				
Cord blood	1 (9.1)	0				
Other	1 (9.1)	0				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	0	6 (42.9)	OR	0.00	[0.00,2E134]	0.940
			RR	0.00	[,]	0.015
			RD	-0.43	[-0.69,-0.17]	0.015
Allogeneic related SCT	0	1 (7.1)				
Allogeneic unrelated SCT	0	5 (35.7)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 62 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22))

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=11 n(%)	N=14 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	1 (9.1)	1 (7.1)	OR	1.30	[0.07,23.43]	0.859
			RR	1.27	[0.09,18.14]	0.861
Allogeneic unrelated SCT	1 (9.1)	1 (7.1)	RD	0.02	[-0.20,0.24]	0.861
Occurred after relapse (5)	5 (45.5)	4 (28.6)	OR	2.08	[0.40,10.95]	0.386
			RR	1.59	[0.56, 4.55]	0.392
			RD	0.17	[-0.21,0.55]	0.392
Allogeneic related SCT	2 (18.2)	2 (14.3)				
Allogeneic unrelated SCT	1 (9.1)	2 (14.3)				
Cord blood	1 (9.1)	0				
Other	1 (9.1)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 63 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22))

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=11 n(%)	N=14 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	6	11				
Mean	624.0	321.5				
SD	318.89	262.37				
Min	126	85				
Median	639.0	210.0				
Max	989	855				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	0	6				
Mean		194.0				
SD		168.59				
Min		85				
Median		129.5				
Max		525				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 64 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22))

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=11 n(%)	N=14 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	1	1				
Mean	126.0	129.0				
SD						
Min	126	129				
Median	126.0	129.0				
Max	126	129				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	5	4				
Mean	723.6	561.0				
SD	229.59	246.46				
Min	472	281				
Median	778.0	554.0				
Max	989	855				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 65 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with 11q23 (MLL) abnormalities)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=5 n(%)	N=6 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	3 (60.0)	4 (66.7)	OR	0.75	[0.06, 8.83]	0.819
			RR	0.90	[0.36, 2.24]	0.827
			RD	-0.07	[-0.64,0.50]	0.827
Allogeneic related SCT	3 (60.0)	2 (33.3)				
Allogeneic unrelated SCT	0	2 (33.3)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	2 (40.0)	1 (16.7)	OR	3.33	[0.20,54.53]	0.398
			RR	2.40	[0.30,19.34]	0.409
			RD	0.23	[-0.29,0.76]	0.409
Allogeneic related SCT	2 (40.0)	1 (16.7)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 66 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with 11q23 (MLL) abnormalities)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value (2)
	N=5 n(%)	N=6 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	1 (20.0)	2 (33.3)	OR	0.50	[0.03, 7.99]	0.624
			RR	0.60	[0.07, 4.83]	0.637
			RD	-0.13	[-0.65,0.38]	0.637
Allogeneic related SCT Allogeneic unrelated SCT	1 (20.0)	0				
	0	2 (33.3)				
Occurred after relapse (5)	0	1 (16.7)	OR	0.00	[0.00,4E112]	0.943
			RR	0.00	[,]	0.361
			RD	-0.17	[-0.46,0.13]	0.361
Allogeneic related SCT	0	1 (16.7)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 67 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with 11q23 (MLL) abnormalities)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=5 n(%)	N=6 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	3	4				
Mean	1116.0	180.0				
SD	1679.79	106.85				
Min	103	110				
Median	190.0	136.0				
Max	3055	338				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	2	1				
Mean	1622.5	110.0				
SD	2025.86					
Min	190	110				
Median	1622.5	110.0				
Max	3055	110				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 68 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (AML with 11q23 (MLL) abnormalities)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=5 n(%)	N=6 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	1	2				
Mean	103.0	136.0				
SD		22.63				
Min	103	120				
Median	103.0	136.0				
Max	103	152				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	0	1				
Mean		338.0				
SD						
Min		338				
Median		338.0				
Max		338				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 69 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (Other)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=312 n(%)	PLACEBO N=315 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	189 (60.6)	172 (54.6)	OR	1.28	[0.93, 1.75]	0.130
			RR	1.11	[0.97, 1.27]	0.131
			RD	0.06	[-0.02,0.14]	0.131
Allogeneic related SCT	80 (25.6)	58 (18.4)				
Allogeneic unrelated SCT	81 (26.0)	95 (30.2)				
Autologous SCT	2 (0.6)	1 (0.3)				
Cord blood	11 (3.5)	7 (2.2)				
Other	15 (4.8)	11 (3.5)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	81 (26.0)	77 (24.4)	OR	1.08	[0.76, 1.55]	0.662
			RR	1.06	[0.81, 1.39]	0.662
			RD	0.02	[-0.05,0.08]	0.662
Allogeneic related SCT	36 (11.5)	26 (8.3)				
Allogeneic unrelated SCT	36 (11.5)	42 (13.3)				
Autologous SCT	1 (0.3)	0				
Cord blood	5 (1.6)	2 (0.6)				
Other	3 (1.0)	7 (2.2)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 70 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (Other)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=312 n(%)	PLACEBO N=315 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	70 (22.4)	60 (19.0)	OR	1.23	[0.83, 1.81]	0.296
			RR	1.18	[0.87, 1.60]	0.296
			RD	0.03	[-0.03,0.10]	0.296
Allogeneic related SCT	33 (10.6)	23 (7.3)				
Allogeneic unrelated SCT	28 (9.0)	29 (9.2)				
Autologous SCT	0	1 (0.3)				
Cord blood	2 (0.6)	3 (1.0)				
Other	7 (2.2)	4 (1.3)				
Occurred after relapse (5)	38 (12.2)	35 (11.1)	OR	1.11	[0.68, 1.81]	0.677
			RR	1.10	[0.71, 1.69]	0.677
			RD	0.01	[-0.04,0.06]	0.677
Allogeneic related SCT	11 (3.5)	9 (2.9)				
Allogeneic unrelated SCT	17 (5.4)	24 (7.6)				
Autologous SCT	1 (0.3)	0				
Cord blood	4 (1.3)	2 (0.6)				
Other	5 (1.6)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 71 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (Other)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=312 n(%)	PLACEBO N=315 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	189	172				
Mean	255.9	217.4				
SD	295.06	221.64				
Min	52	23				
Median	149.0	138.5				
Max	2980	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	81	77				
Mean	193.9	172.0				
SD	205.07	186.35				
Min	52	51				
Median	138.0	124.0				
Max	1354	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 72 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (Other)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=312 n(%)	PLACEBO N=315 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	70	60				
Mean	151.6	182.1				
SD	84.82	203.71				
Min	70	23				
Median	128.0	129.5				
Max	571	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	38	35				
Mean	579.8	378.0				
SD	448.63	252.99				
Min	134	120				
Median	525.5	342.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC.

Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 73 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (Missing)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=18 n(%)	PLACEBO N=15 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	11 (61.1)	10 (66.7)	OR	0.79	[0.19, 3.29]	0.741
			RR	0.92	[0.55, 1.53]	0.745
			RD	-0.06	[-0.38,0.27]	0.745
Allogeneic related SCT	4 (22.2)	4 (26.7)				
Allogeneic unrelated SCT	7 (38.9)	3 (20.0)				
Cord blood	0	2 (13.3)				
Other	0	1 (6.7)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	3 (16.7)	5 (33.3)	OR	0.40	[0.08, 2.06]	0.273
			RR	0.50	[0.14, 1.76]	0.273
			RD	-0.17	[-0.46,0.13]	0.273
Allogeneic related SCT	2 (11.1)	2 (13.3)				
Allogeneic unrelated SCT	1 (5.6)	1 (6.7)				
Cord blood	0	1 (6.7)				
Other	0	1 (6.7)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 74 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (Missing)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=18 n(%)	PLACEBO N=15 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	6 (33.3)	5 (33.3)	OR	1.00	[0.23, 4.28]	1.000
			RR	1.00	[0.38, 2.64]	1.000
			RD	0.00	[-0.32,0.32]	1.000
Allogeneic related SCT	2 (11.1)	2 (13.3)				
Allogeneic unrelated SCT	4 (22.2)	2 (13.3)				
Cord blood	0	1 (6.7)				
Occurred after relapse (5)	2 (11.1)	0	OR	47E3	[0.00,4E139]	0.946
			RR		[,]	0.190
			RD	0.11	[-0.03,0.26]	0.190
Allogeneic unrelated SCT	2 (11.1)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 75 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (Missing)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=18 n(%)	PLACEBO N=15 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	11	10				
Mean	183.3	201.3				
SD	83.69	155.94				
Min	70	99				
Median	168.0	151.5				
Max	291	629				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	3	5				
Mean	102.7	236.6				
SD	48.99	221.93				
Min	70	99				
Median	79.0	134.0				
Max	159	629				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 76 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Cytogenetic profile (Missing)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=18 n(%)	N=15 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	6	5				
Mean	200.0	166.0				
SD	82.41	48.48				
Min	91	100				
Median	196.0	152.0				
Max	291	221				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	2	0				
Mean	254.0					
SD	9.90					
Min	247					
Median	254.0					
Max	261					

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 77 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : WBC count at baseline (<50x 10⁹/L)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=217 n(%)	PLACEBO N=207 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	135 (62.2)	125 (60.4)	OR	1.08	[0.73, 1.60]	0.700
			RR	1.03	[0.89, 1.20]	0.700
			RD	0.02	[-0.07,0.11]	0.700
Allogeneic related SCT	61 (28.1)	43 (20.8)				
Allogeneic unrelated SCT	59 (27.2)	67 (32.4)				
Autologous SCT	2 (0.9)	0				
Cord blood	5 (2.3)	6 (2.9)				
Other	8 (3.7)	9 (4.3)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	53 (24.4)	54 (26.1)	OR	0.92	[0.59, 1.42]	0.694
			RR	0.94	[0.67, 1.30]	0.694
			RD	-0.02	[-0.10,0.07]	0.694
Allogeneic related SCT	25 (11.5)	16 (7.7)				
Allogeneic unrelated SCT	23 (10.6)	31 (15.0)				
Autologous SCT	1 (0.5)	0				
Cord blood	2 (0.9)	2 (1.0)				
Other	2 (0.9)	5 (2.4)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 78 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : WBC count at baseline (<50x 10⁹/L)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=217 n(%)	PLACEBO N=207 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	57 (26.3)	51 (24.6)	OR	1.09	[0.70, 1.69]	0.700
			RR	1.07	[0.77, 1.48]	0.701
			RD	0.02	[-0.07,0.10]	0.701
Allogeneic related SCT	28 (12.9)	21 (10.1)				
Allogeneic unrelated SCT	24 (11.1)	23 (11.1)				
Cord blood	2 (0.9)	3 (1.4)				
Other	3 (1.4)	4 (1.9)				
Occurred after relapse (5)	25 (11.5)	20 (9.7)	OR	1.22	[0.65, 2.27]	0.535
			RR	1.19	[0.68, 2.08]	0.535
			RD	0.02	[-0.04,0.08]	0.535
Allogeneic related SCT	8 (3.7)	6 (2.9)				
Allogeneic unrelated SCT	12 (5.5)	13 (6.3)				
Autologous SCT	1 (0.5)	0				
Cord blood	1 (0.5)	1 (0.5)				
Other	3 (1.4)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 79 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : WBC count at baseline (<50x 10⁹/L)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=217 n(%)	PLACEBO N=207 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	135	125				
Mean	289.0	204.1				
SD	406.74	216.69				
Min	52	23				
Median	160.0	133.0				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	53	54				
Mean	262.9	180.1				
SD	456.46	214.50				
Min	52	51				
Median	142.0	122.5				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 80 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : WBC count at baseline (<50x 10⁹/L)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=217 n(%)	PLACEBO N=207 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	57	51				
Mean	160.3	178.6				
SD	74.95	218.40				
Min	70	23				
Median	136.0	128.0				
Max	481	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	25	20				
Mean	638.0	333.8				
SD	539.81	177.42				
Min	160	120				
Median	523.0	340.0				
Max	2980	693				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 81 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : WBC count at baseline (>= 50x 10⁹/L)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=134 n(%)	PLACEBO N=143 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	83 (61.9)	68 (47.6)	OR	1.79	[1.11, 2.90]	0.017
			RR	1.30	[1.05, 1.62]	0.016
			RD	0.14	[0.03 ,0.26]	0.016
Allogeneic related SCT	34 (25.4)	23 (16.1)				
Allogeneic unrelated SCT	34 (25.4)	41 (28.7)				
Cord blood	7 (5.2)	2 (1.4)				
Other	8 (6.0)	2 (1.4)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	34 (25.4)	31 (21.7)	OR	1.23	[0.70, 2.14]	0.469
			RR	1.17	[0.76, 1.79]	0.469
			RD	0.04	[-0.06,0.14]	0.469
Allogeneic related SCT	16 (11.9)	13 (9.1)				
Allogeneic unrelated SCT	14 (10.4)	16 (11.2)				
Cord blood	3 (2.2)	0				
Other	1 (0.7)	2 (1.4)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 82 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : WBC count at baseline (>= 50x 10⁹/L)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=134 n(%)	PLACEBO N=143 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	26 (19.4)	17 (11.9)	OR	1.78	[0.92, 3.46]	0.087
			RR	1.63	[0.93, 2.87]	0.085
			RD	0.08	[-0.01,0.16]	0.085
Allogeneic related SCT	12 (9.0)	4 (2.8)				
Allogeneic unrelated SCT	10 (7.5)	12 (8.4)				
Cord blood	0	1 (0.7)				
Other	4 (3.0)	0				
Occurred after relapse (5)	23 (17.2)	20 (14.0)	OR	1.27	[0.66, 2.45]	0.466
			RR	1.23	[0.71, 2.13]	0.466
			RD	0.03	[-0.05,0.12]	0.466
Allogeneic related SCT	6 (4.5)	6 (4.2)				
Allogeneic unrelated SCT	10 (7.5)	13 (9.1)				
Cord blood	4 (3.0)	1 (0.7)				
Other	3 (2.2)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 83 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : WBC count at baseline (>= 50x 10⁹/L)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=134 n(%)	PLACEBO N=143 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	83	68				
Mean	253.3	249.7				
SD	208.05	224.43				
Min	57	71				
Median	149.0	165.5				
Max	839	1289				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	34	31				
Mean	161.9	159.7				
SD	117.91	106.54				
Min	57	71				
Median	121.0	131.0				
Max	655	562				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 84 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : WBC count at baseline (>= 50x 10⁹/L)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=134 n(%)	PLACEBO N=143 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	26	17				
Mean	157.3	170.2				
SD	107.94	73.08				
Min	74	91				
Median	123.0	151.0				
Max	571	322				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	23	20				
Mean	497.1	456.8				
SD	203.26	301.97				
Min	134	120				
Median	502.0	366.0				
Max	839	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 85 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (White)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=147 n(%)	PLACEBO N=128 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	79 (53.7)	64 (50.0)	OR	1.16	[0.72, 1.87]	0.536
			RR	1.07	[0.85, 1.35]	0.536
			RD	0.04	[-0.08,0.16]	0.536
Allogeneic related SCT	34 (23.1)	19 (14.8)				
Allogeneic unrelated SCT	30 (20.4)	37 (28.9)				
Autologous SCT	0	1 (0.8)				
Cord blood	9 (6.1)	4 (3.1)				
Other	6 (4.1)	3 (2.3)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	22 (15.0)	15 (11.7)	OR	1.33	[0.66, 2.68]	0.432
			RR	1.28	[0.69, 2.36]	0.432
			RD	0.03	[-0.05,0.11]	0.432
Allogeneic related SCT	10 (6.8)	3 (2.3)				
Allogeneic unrelated SCT	7 (4.8)	9 (7.0)				
Cord blood	5 (3.4)	1 (0.8)				
Other	0	2 (1.6)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 86 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (White)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=147 n(%)	PLACEBO N=128 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	44 (29.9)	35 (27.3)	OR	1.14	[0.67, 1.92]	0.636
			RR	1.09	[0.75, 1.59]	0.637
			RD	0.03	[-0.08,0.13]	0.637
Allogeneic related SCT	21 (14.3)	15 (11.7)				
Allogeneic unrelated SCT	18 (12.2)	16 (12.5)				
Autologous SCT	0	1 (0.8)				
Cord blood	2 (1.4)	2 (1.6)				
Other	3 (2.0)	1 (0.8)				
Occurred after relapse (5)	13 (8.8)	14 (10.9)	OR	0.79	[0.36, 1.75]	0.561
			RR	0.81	[0.39, 1.66]	0.561
			RD	-0.02	[-0.09,0.05]	0.561
Allogeneic related SCT	3 (2.0)	1 (0.8)				
Allogeneic unrelated SCT	5 (3.4)	12 (9.4)				
Cord blood	2 (1.4)	1 (0.8)				
Other	3 (2.0)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 87 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (White)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=147 n(%)	N=128 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	79	64				
Mean	204.5	200.6				
SD	168.70	165.29				
Min	52	63				
Median	150.0	135.5				
Max	989	981				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	22	15				
Mean	142.3	134.6				
SD	62.03	46.91				
Min	52	71				
Median	132.0	132.0				
Max	302	215				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 88 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (White)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=147 n(%)	N=128 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	44	35				
Mean	156.1	161.4				
SD	64.22	155.06				
Min	70	63				
Median	129.5	116.0				
Max	331	981				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	13	14				
Mean	473.5	369.3				
SD	263.49	165.38				
Min	160	134				
Median	493.0	348.0				
Max	989	717				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 89 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Black or African American)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=8 n(%)	PLACEBO N=9 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	4 (50.0)	2 (22.2)	OR	3.50	[0.43,28.45]	0.241
			RR	2.25	[0.55, 9.17]	0.246
			RD	0.28	[-0.16,0.72]	0.246
Allogeneic related SCT	1 (12.5)	1 (11.1)				
Autologous SCT	1 (12.5)	0				
Other	2 (25.0)	1 (11.1)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	1 (12.5)	1 (11.1)	OR	1.14	[0.06,21.87]	0.929
			RR	1.13	[0.08,15.19]	0.931
			RD	0.01	[-0.29,0.32]	0.931
Allogeneic related SCT	0	1 (11.1)				
Other	1 (12.5)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 90 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Black or African American)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=8 n(%)	PLACEBO N=9 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	1 (12.5)	1 (11.1)	OR	1.14	[0.06,21.87]	0.929
			RR	1.13	[0.08,15.19]	0.931
			RD	0.01	[-0.29,0.32]	0.931
Other	1 (12.5)	1 (11.1)				
Occurred after relapse (5)	2 (25.0)	0	OR	67E3	[0.00,2E132]	0.941
			RR		[,]	0.121
			RD	0.25	[-0.05,0.55]	0.121
Allogeneic related SCT	1 (12.5)	0				
Autologous SCT	1 (12.5)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 91 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Black or African American)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=8 n(%)	N=9 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	4	2				
Mean	542.8	236.5				
SD	351.40	166.17				
Min	129	119				
Median	536.5	236.5				
Max	969	354				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	1	1				
Mean	969.0	119.0				
SD						
Min	969	119				
Median	969.0	119.0				
Max	969	119				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 92 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Black or African American)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=8 n(%)	N=9 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	1	1				
Mean	129.0	354.0				
SD						
Min	129	354				
Median	129.0	354.0				
Max	129	354				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	2	0				
Mean	536.5					
SD	132.23					
Min	443					
Median	536.5					
Max	630					

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 93 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Asian)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=8 n(%)	PLACEBO N=5 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	5 (62.5)	3 (60.0)	OR	1.11	[0.11,10.99]	0.928
			RR	1.04	[0.43, 2.55]	0.931
			RD	0.03	[-0.52,0.57]	0.931
Allogeneic related SCT	3 (37.5)	1 (20.0)				
Allogeneic unrelated SCT	2 (25.0)	2 (40.0)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	2 (25.0)	1 (20.0)	OR	1.33	[0.09,20.11]	0.835
			RR	1.25	[0.15,10.46]	0.841
			RD	0.05	[-0.41,0.51]	0.841
Allogeneic related SCT	1 (12.5)	1 (20.0)				
Allogeneic unrelated SCT	1 (12.5)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 94 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Asian)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=8 n(%)	PLACEBO N=5 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Occurred during first Complete Remission (4)	1 (12.5)	1 (20.0)	OR	0.57	[0.03,11.85]	0.718
			RR	0.63	[0.05, 7.90]	0.726
			RD	-0.08	[-0.49,0.34]	0.726
Allogeneic unrelated SCT	1 (12.5)	1 (20.0)				
Occurred after relapse (5)	2 (25.0)	1 (20.0)	OR	1.33	[0.09,20.11]	0.835
			RR	1.25	[0.15,10.46]	0.841
			RD	0.05	[-0.41,0.51]	0.841
Allogeneic related SCT	2 (25.0)	0				
Allogeneic unrelated SCT	0	1 (20.0)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 95 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Asian)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=8 n(%)	N=5 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	5	3				
Mean	378.2	368.3				
SD	340.26	274.27				
Min	70	134				
Median	168.0	301.0				
Max	791	670				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	2	1				
Mean	114.5	134.0				
SD	62.93					
Min	70	134				
Median	114.5	134.0				
Max	159	134				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 96 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Asian)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=8 n(%)	N=5 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	1	1				
Mean	168.0	301.0				
SD						
Min	168	301				
Median	168.0	301.0				
Max	168	301				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	2	1				
Mean	747.0	670.0				
SD	62.23					
Min	703	670				
Median	747.0	670.0				
Max	791	670				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 97 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Other)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=197 n(%)	PLACEBO N=215 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	131 (66.5)	129 (60.0)	OR	1.32	[0.88, 1.98]	0.173
			RR	1.11	[0.96, 1.28]	0.173
			RD	0.06	[-0.03,0.16]	0.173
Allogeneic related SCT	58 (29.4)	46 (21.4)				
Allogeneic unrelated SCT	61 (31.0)	70 (32.6)				
Autologous SCT	1 (0.5)	0				
Cord blood	3 (1.5)	5 (2.3)				
Other	8 (4.1)	8 (3.7)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	62 (31.5)	72 (33.5)	OR	0.91	[0.60, 1.38]	0.663
			RR	0.94	[0.71, 1.24]	0.663
			RD	-0.02	[-0.11,0.07]	0.663
Allogeneic related SCT	30 (15.2)	25 (11.6)				
Allogeneic unrelated SCT	29 (14.7)	39 (18.1)				
Autologous SCT	1 (0.5)	0				
Cord blood	0	2 (0.9)				
Other	2 (1.0)	6 (2.8)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 98 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Other)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=197 n(%)	PLACEBO N=215 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	37 (18.8)	32 (14.9)	OR	1.32	[0.79, 2.22]	0.291
			RR	1.26	[0.82, 1.94]	0.290
			RD	0.04	[-0.03,0.11]	0.290
Allogeneic related SCT	19 (9.6)	10 (4.7)				
Allogeneic unrelated SCT	15 (7.6)	18 (8.4)				
Cord blood	0	2 (0.9)				
Other	3 (1.5)	2 (0.9)				
Occurred after relapse (5)	32 (16.2)	25 (11.6)	OR	1.47	[0.84, 2.59]	0.177
			RR	1.40	[0.86, 2.27]	0.176
			RD	0.05	[-0.02,0.11]	0.176
Allogeneic related SCT	9 (4.6)	11 (5.1)				
Allogeneic unrelated SCT	17 (8.6)	13 (6.0)				
Cord blood	3 (1.5)	1 (0.5)				
Other	3 (1.5)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 99 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Other)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=197 n(%)	N=215 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	131	129				
Mean	307.0	227.4				
SD	410.20	241.86				
Min	57	23				
Median	152.0	142.0				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	62	72				
Mean	243.7	186.5				
SD	418.23	203.31				
Min	57	51				
Median	140.5	125.5				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 100 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : Race (Other)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=197 n(%)	N=215 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	37	32				
Mean	163.8	185.5				
SD	108.84	227.17				
Min	74	23				
Median	128.0	142.5				
Max	571	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	32	25				
Mean	595.0	398.9				
SD	479.12	291.62				
Min	134	120				
Median	501.0	338.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC.

Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 101 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : ECOG PS (0 - 1)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=323 n(%)	PLACEBO N=310 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	201 (62.2)	171 (55.2)	OR	1.34	[0.98, 1.84]	0.071
			RR	1.13	[0.99, 1.29]	0.071
			RD	0.07	[-0.01,0.15]	0.071
Allogeneic related SCT	87 (26.9)	59 (19.0)				
Allogeneic unrelated SCT	86 (26.6)	94 (30.3)				
Autologous SCT	2 (0.6)	0				
Cord blood	11 (3.4)	9 (2.9)				
Other	15 (4.6)	9 (2.9)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	81 (25.1)	78 (25.2)	OR	1.00	[0.70, 1.43]	0.981
			RR	1.00	[0.76, 1.30]	0.981
			RD	-0.00	[-0.07,0.07]	0.981
Allogeneic related SCT	38 (11.8)	25 (8.1)				
Allogeneic unrelated SCT	35 (10.8)	43 (13.9)				
Autologous SCT	1 (0.3)	0				
Cord blood	4 (1.2)	3 (1.0)				
Other	3 (0.9)	7 (2.3)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 102 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : ECOG PS (0 - 1)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=323 n(%)	PLACEBO N=310 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	77 (23.8)	58 (18.7)	OR	1.36	[0.93, 2.00]	0.116
			RR	1.27	[0.94, 1.73]	0.116
			RD	0.05	[-0.01,0.11]	0.116
Allogeneic related SCT	36 (11.1)	23 (7.4)				
Allogeneic unrelated SCT	33 (10.2)	29 (9.4)				
Cord blood	2 (0.6)	4 (1.3)				
Other	6 (1.9)	2 (0.6)				
Occurred after relapse (5)	43 (13.3)	35 (11.3)	OR	1.21	[0.75, 1.94]	0.439
			RR	1.18	[0.78, 1.79]	0.439
			RD	0.02	[-0.03,0.07]	0.439
Allogeneic related SCT	13 (4.0)	11 (3.5)				
Allogeneic unrelated SCT	18 (5.6)	22 (7.1)				
Autologous SCT	1 (0.3)	0				
Cord blood	5 (1.5)	2 (0.6)				
Other	6 (1.9)	0				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 103 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : ECOG PS (0 - 1)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=323 n(%)	PLACEBO N=310 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	201	171				
Mean	275.1	225.2				
SD	353.45	230.63				
Min	52	51				
Median	152.0	137.0				
Max	3055	1522				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	81	78				
Mean	231.0	181.6				
SD	377.80	196.11				
Min	52	51				
Median	139.0	127.5				
Max	3055	1522				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test
 (3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 104 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : ECOG PS (0 - 1)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=323 n(%)	N=310 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	77	58				
Mean	156.0	178.8				
SD	86.62	205.16				
Min	70	63				
Median	128.0	126.5				
Max	571	1399				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	43	35				
Mean	571.1	399.0				
SD	435.85	263.01				
Min	134	120				
Median	500.0	342.0				
Max	2980	1289				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 105 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : ECOG PS (>= 2)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=37 n(%)	PLACEBO N=47 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
Overall	18 (48.6)	27 (57.4)	OR	0.70	[0.30, 1.67]	0.423
			RR	0.85	[0.56, 1.28]	0.425
			RD	-0.09	[-0.30,0.13]	0.425
Allogeneic related SCT	9 (24.3)	8 (17.0)				
Allogeneic unrelated SCT	7 (18.9)	15 (31.9)				
Autologous SCT	0	1 (2.1)				
Cord blood	1 (2.7)	0				
Other	1 (2.7)	3 (6.4)				
Occurred in patients without Complete Remission(3)	6 (16.2)	11 (23.4)	OR	0.63	[0.21, 1.91]	0.418
			RR	0.69	[0.28, 1.70]	0.418
			RD	-0.07	[-0.24,0.10]	0.418
Allogeneic related SCT	3 (8.1)	5 (10.6)				
Allogeneic unrelated SCT	2 (5.4)	5 (10.6)				
Cord blood	1 (2.7)	0				
Other	0	1 (2.1)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 106 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : ECOG PS (>= 2)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=37 n(%)	PLACEBO N=47 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Occurred during first Complete Remission (4)	6 (16.2)	11 (23.4)	OR	0.63	[0.21, 1.91]	0.418
			RR	0.69	[0.28, 1.70]	0.418
			RD	-0.07	[-0.24,0.10]	0.418
Allogeneic related SCT	4 (10.8)	2 (4.3)				
Allogeneic unrelated SCT	1 (2.7)	6 (12.8)				
Autologous SCT	0	1 (2.1)				
Other	1 (2.7)	2 (4.3)				
Occurred after relapse (5)	6 (16.2)	5 (10.6)	OR	1.63	[0.45, 5.81]	0.455
			RR	1.52	[0.50, 4.61]	0.455
			RD	0.06	[-0.09,0.20]	0.455
Allogeneic related SCT	2 (5.4)	1 (2.1)				
Allogeneic unrelated SCT	4 (10.8)	4 (8.5)				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 107 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : ECOG PS (>= 2)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN N=37 n(%)	PLACEBO N=47 n(%)	Comparison			p-value (2)
			Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - Overall						
n	18	27				
Mean	285.6	194.4				
SD	217.92	127.09				
Min	59	23				
Median	219.5	151.0				
Max	742	614				
Time to SCT (days) - In patients without Complete Remission						
n	6	11				
Mean	120.3	139.3				
SD	59.52	50.45				
Min	59	85				
Median	99.0	124.0				
Max	196	252				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-2.6.1 (Page 108 of 108)

Stem Cell Transplantation, where a Complete Remission occurs within 60 days of study treatment start - subgroup analysis (Full Analysis Set)

Subgroup : ECOG PS (>= 2)

Patients received Stem Cell Transplant (SCT)	MIDOSTAURIN	PLACEBO	Comparison			p-value
	N=37 n(%)	N=47 n(%)	Parameter	Estimate	[95% CI] (1)	

Time to SCT (days) - During first Complete Remission						
n	6	11				
Mean	202.5	170.0				
SD	68.92	86.51				
Min	112	23				
Median	219.5	151.0				
Max	291	354				
Time to SCT (days) - After relapse						
n	6	5				
Mean	534.0	369.6				
SD	195.10	177.63				
Min	261	152				
Median	584.0	354.0				
Max	742	614				

Allogeneic related SCT = BM from sibling or other family member, PBSC from sibling or other family member. Allogeneic unrelated SCT = BM from unrelated donor, PBSC from unrelated donor. Autologous SCT = Autologous BM, Autologous PBSC. Time to SCT = date of SCT - date of randomization + 1 (days); Categories are mutually exclusive.

(1) Wald 95% Confidence Interval. (2) Two sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test

(3) Patients who failed to achieve CR by 60 days after initial induction therapy started. (4) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started. (5) Patients who achieved CR by 60 days after initial induction therapy started and relapsed. -Categories are mutually exclusive. OR: Odds Ratio, RR: Risk Ratio, RD: Risk difference, CI: Confidence Interval, NE: Not Estimable.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/eff/t5_261.sas@@/main/8 04SEP23:16:50

Final version

Anhang 4-G.5.3: Verträglichkeit

Gesamtraten UE (Interaktionstests)

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.1.1a (Page 1 of 1)
Any AE: Time to first event- interaction of treatment by subgroup (Non-North America)
(Safety Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.983
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.986
Treatment vs Prior MDS	0.999
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.130
Treatment vs Race	0.982
Treatment vs ECOG Performance status	0.344

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_1/pgm/saf/t5_14411a.sas@@/main/5-27JUN2023:16:07

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.1.1b (Page 1 of 1)
Any AE: Time to first event- interaction of treatment by subgroup (North America)
(Safety Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.858
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.430
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.669
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.489
Treatment vs Prior MDS	0.999
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.982
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	0.222

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1411b.sas@@/main/5-27JUN2023:15:59

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.2.1 (Page 1 of 1)
Grade \geq 3 AE: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
(Safety Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.977
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.121
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.081
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.040
Treatment vs Region	0.019
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.908
Treatment vs Race	0.829
Treatment vs ECOG Performance status	0.031

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1421.sas@@/main/5-27JUN2023:16:02

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.3.1a (Page 1 of 1)
SAE: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (Non-North America)
(Safety Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.561
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.235
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.199
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.086
Treatment vs Prior MDS	0.979
Treatment vs Cytogenetic profile	0.190
Treatment vs WBC count at baseline	0.807
Treatment vs Race	0.520
Treatment vs ECOG Performance status	0.163

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1431a.sas@@/main/5-27JUN2023:16:04

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.3.1b (Page 1 of 1)
SAE: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (North America)
(Safety Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.465
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.981
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.901
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.830
Treatment vs Prior MDS	0.685
Treatment vs Cytogenetic profile	0.997
Treatment vs WBC count at baseline	0.084
Treatment vs Race	0.312
Treatment vs ECOG Performance status	0.128

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1431b.sas@@/main/5-27JUN2023:16:05

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off: Final CSR)

Table 5-1.4.4.1a (Page 1 of 1)
AE leading to discontinuation: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (Non-North America)
(Safety Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.237
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.930
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.755
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.789
Treatment vs Prior MDS	0.451
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.247
Treatment vs Race	0.110
Treatment vs ECOG Performance status	0.655

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1441a.sas@@/main/3-27JUN2023:16:07

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.4.1b (Page 1 of 1)
AE leading to discontinuation: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (North America)
(Safety Set)

Subgroup	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment vs Gender	0.938
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.993
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.987
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.991
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	0.999
Treatment vs WBC count at baseline	0.618
Treatment vs Race	0.829
Treatment vs ECOG Performance status	0.993

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1441b.sas@@/main/5-27JUN2023:16:08

Final version

Gesamtraten UE (Subgruppenergebnisse)

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.1a (Page 1 of 3)
 Any AE: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	108/108 (100)	0.03 [NE, NE]	87/ 88 (98.9)	0.03 [NE, NE]	8.56	[0.00, 3.20]	0.012
Female	118/121 (97.5)	0.03 [NE, NE]	134/138 (97.1)	0.03 [NE, NE]	1.15	[0.78, 1.70]	0.676
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	46/ 47 (97.9)	0.03 [NE, NE]	50/ 50 (100)	0.03 [NE, NE]	0.12	[0.00, NE]	0.302
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	111/111 (100)	0.03 [NE, NE]	111/114 (97.4)	0.03 [NE, NE]	7.66	[0.00, 7.32]	0.026
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	68/ 70 (97.1)	0.03 [NE, NE]	58/ 60 (96.7)	0.03 [NE, NE]	1.48	[0.89, 2.44]	0.236
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	46/ 47 (97.9)	0.03 [NE, NE]	50/ 50 (100)	0.03 [NE, NE]	0.12	[0.00, NE]	0.302
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	74/ 74 (100)	0.03 [NE, NE]	67/ 70 (95.7)	0.03 [NE, NE]	9.45	[0.00, 4.29]	0.020

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.1a (Page 2 of 3)
 Any AE: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	105/107 (98.1)	0.03 [NE, NE]	102/104 (98.1)	0.03 [NE, NE]	1.35	[0.87, 2.09]	0.313
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	46/ 47 (97.9)	0.03 [NE, NE]	50/ 50 (100)	0.03 [NE, NE]	0.12	[0.00, NE]	0.302
ITD mutated patients	179/181 (98.9)	0.03 [NE, NE]	169/174 (97.1)	0.03 [NE, NE]	1.59	[1.10, 2.29]	0.030
Region							
North America: No	226/229 (98.7)	0.03 [NE, NE]	221/226 (97.8)	0.03 [NE, NE]	1.39	[1.01, 1.91]	0.126
Prior MDS (N)							
Yes	11/ 11 (100)	0.03 [NE, NE]	11/ 11 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
No	215/218 (98.6)	0.03 [NE, NE]	210/215 (97.7)	0.03 [NE, NE]	1.40	[1.01, 1.93]	0.125
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	12/ 12 (100)	0.03 [NE, NE]	1/ 1 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_411a.sas@@/main/8 27JUN23:16:11

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.1a (Page 3 of 3)
 Any AE: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	6/ 6 (100)	0.03 [NE, NE]	10/ 10 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	3/ 3 (100)	0.03 [NE, NE]	3/ 3 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	194/197 (98.5)	0.03 [NE, NE]	196/201 (97.5)	0.03 [NE, NE]	1.34	[0.97, 1.87]	0.225
WBC category							
<50x 10 ⁹ /L	135/136 (99.3)	0.03 [NE, NE]	130/130 (100)	0.03 [NE, NE]	0.97	[0.54, 1.73]	0.581
>= 50x 10 ⁹ /L	89/ 91 (97.8)	0.03 [NE, NE]	87/ 92 (94.6)	0.03 [NE, NE]	1.67	[1.07, 2.59]	0.048
Race							
White	42/ 42 (100)	0.03 [NE, NE]	30/ 30 (100)	0.03 [NE, NE]	13.26	[0.00, 1.18]	0.038
Asian			1/ 1 (100)	0.03 [NE, NE]			
Other	184/187 (98.4)	0.03 [NE, NE]	190/195 (97.4)	0.03 [NE, NE]	1.26	[0.90, 1.78]	0.338
ECOG performance category							
0 - 1	207/209 (99.0)	0.03 [NE, NE]	195/199 (98.0)	0.03 [NE, NE]	1.49	[1.05, 2.11]	0.105
>= 2	19/ 20 (95.0)	0.03 [NE, NE]	26/ 27 (96.3)	0.03 [NE, NE]	0.91	[0.37, 2.24]	0.830

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_411a.sas@@/main/8 27JUN23:16:11

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.1b (Page 1 of 4)
 Any AE: Time to first event- - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	60/ 61 (98.4)	0.03 [NE, NE]	51/ 51 (100)	0.03 [NE, NE]	0.77	[0.48, 1.24]	0.144
Female	55/ 55 (100)	0.03 [NE, NE]	57/ 58 (98.3)	0.03 [NE, NE]	0.85	[0.49, 1.48]	0.519
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	32/ 33 (97.0)	0.03 [NE, NE]	21/ 21 (100)	0.03 [NE, NE]	0.65	[0.30, 1.39]	0.214
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	47/ 47 (100)	0.03 [NE, NE]	43/ 43 (100)	0.03 [NE, NE]	0.66	[0.35, 1.23]	0.226
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	36/ 36 (100)	0.03 [NE, NE]	43/ 44 (97.7)	0.03 [NE, NE]	1.11	[0.62, 2.00]	0.982
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	32/ 33 (97.0)	0.03 [NE, NE]	21/ 21 (100)	0.03 [NE, NE]	0.65	[0.30, 1.39]	0.214
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	29/ 29 (100)	0.03 [NE, NE]	25/ 25 (100)	0.03 [NE, NE]	0.09	[0.00, 2.96]	0.185

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.1b (Page 2 of 4)
 Any AE: Time to first event- - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	54/ 54 (100)	0.03 [NE, NE]	61/ 62 (98.4)	0.03 [NE, NE]	1.00	[0.62, 1.60]	0.888
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	32/ 33 (97.0)	0.03 [NE, NE]	21/ 21 (100)	0.03 [NE, NE]	0.65	[0.30, 1.39]	0.214
ITD mutated patients	83/ 83 (100)	0.03 [NE, NE]	87/ 88 (98.9)	0.03 [NE, NE]	0.89	[0.60, 1.34]	0.520
Region							
North America: Yes	115/116 (99.1)	0.03 [NE, NE]	108/109 (99.1)	0.03 [NE, NE]	0.82	[0.58, 1.16]	0.232
Prior MDS (N)							
Yes	3/ 3 (100)	0.03 [NE, NE]	4/ 4 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
No	112/113 (99.1)	0.03 [NE, NE]	104/105 (99.0)	0.03 [NE, NE]	0.82	[0.58, 1.17]	0.239
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	2/ 2 (100)	0.03 [NE, NE]	2/ 2 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_411b.sas@@/main/7 27JUN23:16:12

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.1b (Page 3 of 4)
 Any AE: Time to first event- - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	4/ 4 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 2 (100)	0.44 [0.07, NE]	2/ 2 (100)	0.03 [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.083
Other	101/102 (99.0)	0.03 [NE, NE]	97/ 98 (99.0)	0.03 [NE, NE]	0.86	[0.59, 1.24]	0.266
WBC category							
<50x 109/L	77/ 78 (98.7)	0.03 [NE, NE]	67/ 68 (98.5)	0.03 [NE, NE]	1.10	[0.71, 1.70]	0.816
>= 50x 109/L	36/ 36 (100)	0.03 [NE, NE]	41/ 41 (100)	0.03 [NE, NE]	0.06	[0.00, 3.49]	0.007
Race							
White	97/ 98 (99.0)	0.03 [NE, NE]	90/ 91 (98.9)	0.03 [NE, NE]	0.84	[0.57, 1.25]	0.439
Black or African American	7/ 7 (100)	0.03 [0.03, 0.82]	9/ 9 (100)	0.03 [0.03, 0.07]	0.63	[0.19, 2.03]	0.334
Asian	7/ 7 (100)	0.03 [NE, NE]	4/ 4 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	4/ 4 (100)	0.03 [0.03, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.264
ECOG performance category							
0 - 1	102/103 (99.0)	0.03 [NE, NE]	93/ 94 (98.9)	0.03 [NE, NE]	0.91	[0.62, 1.33]	0.638

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.1b (Page 4 of 4)
 Any AE: Time to first event- - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
>= 2	13/ 13 (100)	0.03 [NE, NE]	15/ 15 (100)	0.03 [NE, NE]	0.46 [0.17, 1.25]	0.068

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_411b.sas@@/main/7 27JUN23:16:12

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.1 (Page 1 of 4)
Grade >=3 AE: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	167/169 (98.8)	0.03 [NE, NE]	138/139 (99.3)	0.03 [NE, NE]	1.07	[0.78, 1.45]	0.986
Female	173/176 (98.3)	0.03 [NE, NE]	191/196 (97.4)	0.03 [NE, NE]	1.05	[0.77, 1.43]	0.876
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	78/ 80 (97.5)	0.03 [NE, NE]	71/ 71 (100)	0.03 [NE, NE]	0.62	[0.36, 1.09]	0.063
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	158/158 (100)	0.03 [NE, NE]	154/157 (98.1)	0.03 [NE, NE]	1.18	[0.83, 1.68]	0.170
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	103/106 (97.2)	0.03 [NE, NE]	101/104 (97.1)	0.03 [NE, NE]	1.20	[0.83, 1.72]	0.803
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	78/ 80 (97.5)	0.03 [NE, NE]	71/ 71 (100)	0.03 [NE, NE]	0.62	[0.36, 1.09]	0.063
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	103/103 (100)	0.03 [NE, NE]	92/ 95 (96.8)	0.03 [NE, NE]	1.39	[0.88, 2.18]	0.112

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_421.sas@@/main/8 27JUN23:16:15

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.1 (Page 2 of 4)
Grade >=3 AE: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	158/161 (98.1)	0.03 [NE, NE]	163/166 (98.2)	0.03 [NE, NE]	1.11	[0.82, 1.51]	0.817
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	78/ 80 (97.5)	0.03 [NE, NE]	71/ 71 (100)	0.03 [NE, NE]	0.62	[0.36, 1.09]	0.063
ITD mutated patients	261/264 (98.9)	0.03 [NE, NE]	256/262 (97.7)	0.03 [NE, NE]	1.19	[0.93, 1.53]	0.290
Region							
North America: Yes	114/116 (98.3)	0.03 [NE, NE]	108/109 (99.1)	0.03 [NE, NE]	0.78	[0.55, 1.11]	0.111
North America: No	226/229 (98.7)	0.03 [NE, NE]	221/226 (97.8)	0.03 [NE, NE]	1.39	[1.01, 1.91]	0.126
Prior MDS (N)							
Yes	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	15/ 15 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
No	326/331 (98.5)	0.03 [NE, NE]	314/320 (98.1)	0.03 [NE, NE]	1.06	[0.85, 1.32]	0.843

Cytogenetic profile

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_421.sas@@/main/8 27JUN23:16:15

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.1 (Page 3 of 4)
Grade >=3 AE: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
AML with t(8;21) (q22; q22)	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	3/ 3 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	11/ 11 (100)	0.03 [NE, NE]	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	5/ 5 (100)	0.03 [0.03, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.134
Other	294/299 (98.3)	0.03 [NE, NE]	293/299 (98.0)	0.03 [NE, NE]	1.06	[0.84, 1.34]	0.976
WBC category							
<50x 109/L	212/214 (99.1)	0.03 [NE, NE]	197/198 (99.5)	0.03 [NE, NE]	1.05	[0.77, 1.44]	0.614
>= 50x 109/L	124/127 (97.6)	0.03 [NE, NE]	128/133 (96.2)	0.03 [NE, NE]	1.03	[0.75, 1.43]	0.776
Race							
White	138/140 (98.6)	0.03 [NE, NE]	120/121 (99.2)	0.03 [NE, NE]	0.97	[0.69, 1.35]	0.644
Black or African American	7/ 7 (100)	0.03 [0.03, 0.82]	9/ 9 (100)	0.03 [0.03, 0.07]	0.63	[0.19, 2.03]	0.334
Asian	7/ 7 (100)	0.03 [NE, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	188/191 (98.4)	0.03 [NE, NE]	195/200 (97.5)	0.03 [NE, NE]	1.18	[0.85, 1.64]	0.455

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.1 (Page 4 of 4)
Grade >=3 AE: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	309/312 (99.0)	0.03 [NE, NE]	288/293 (98.3)	0.03 [NE, NE]	1.20	[0.94, 1.52]	0.176
>= 2	31/ 33 (93.9)	0.03 [NE, NE]	41/ 42 (97.6)	0.03 [NE, NE]	0.60	[0.33, 1.12]	0.089

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

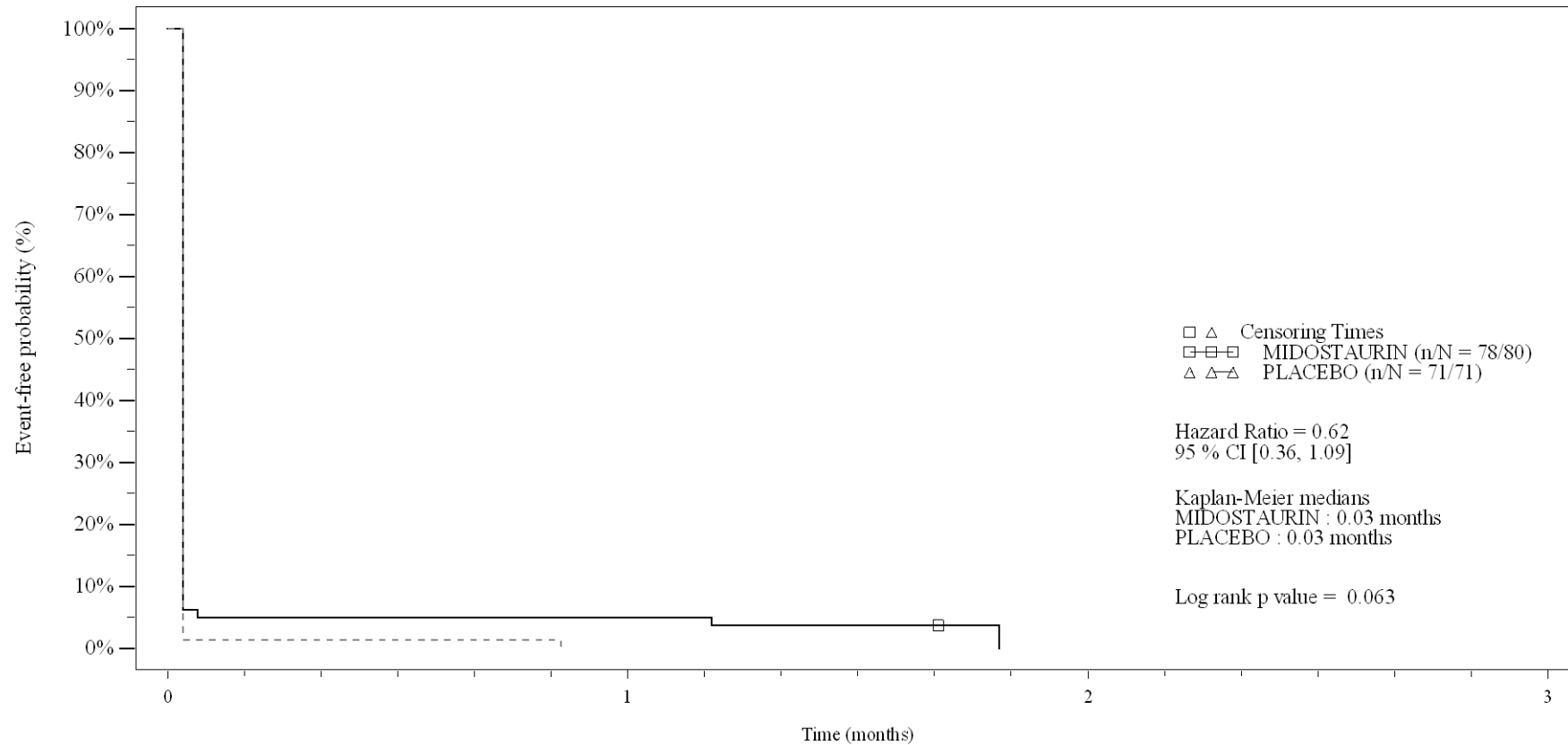
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_421.sas@@/main/8 27JUN23:16:15

Final version

Figure 5-4.2.1
Grade >=3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

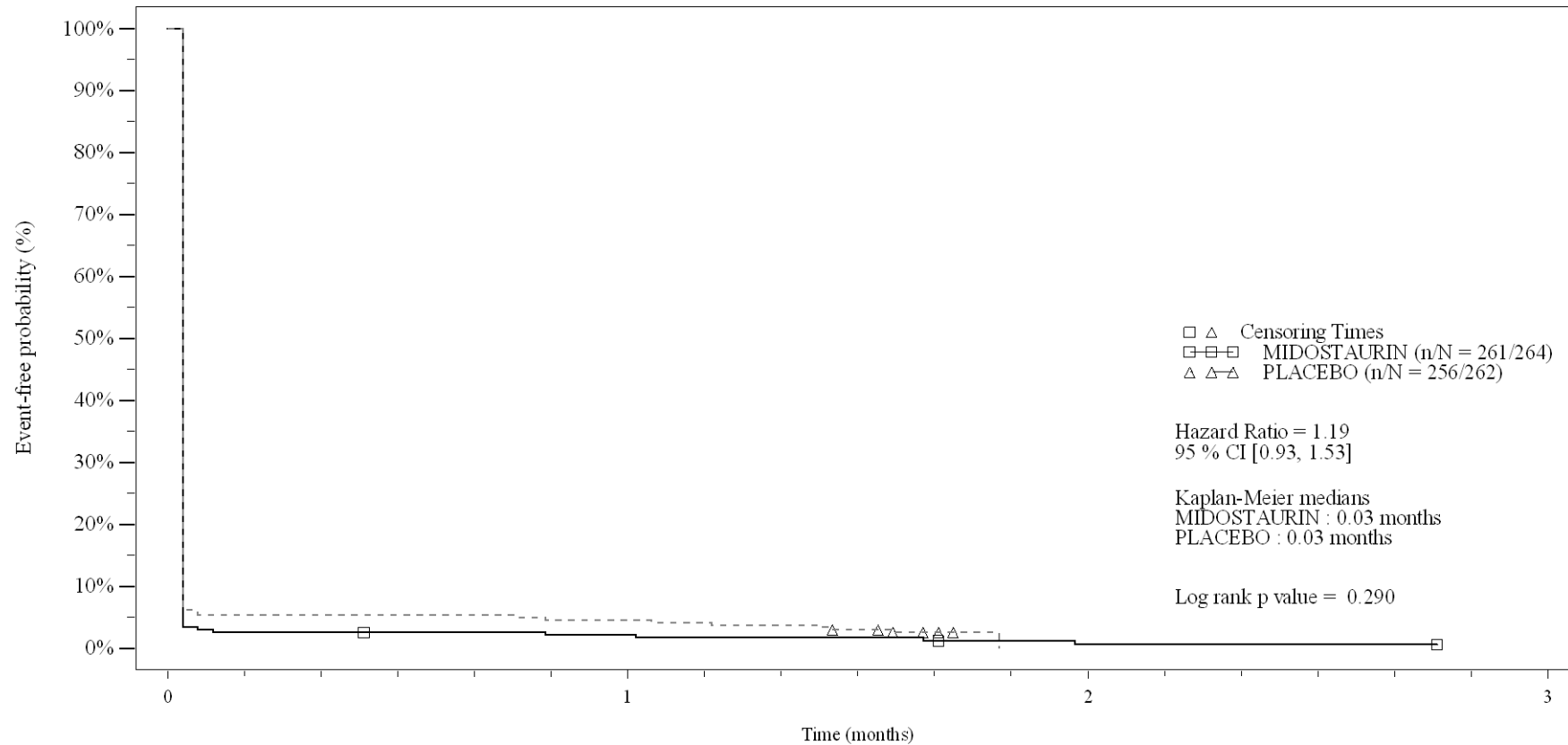
FLT3 mutation Type : TKD mutated patients



No. of patients still at risk	Time (months)	1	2	3
MIDOSTAURIN	80	4	0	0
PLACEBO	71	0	0	0

Figure 5-4.2.1
Grade >=3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

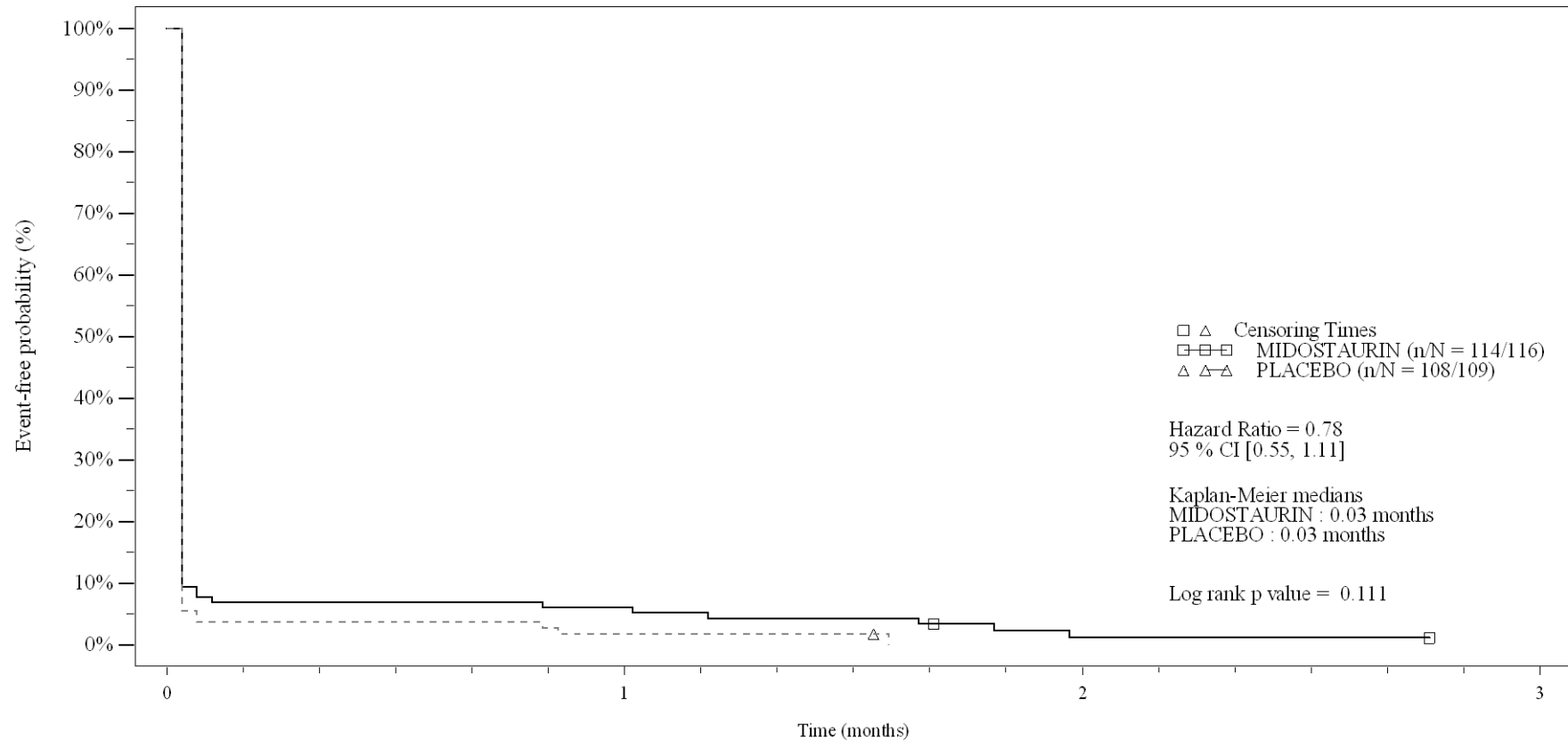
FLT3 mutation Type : ITD mutated patients



No. of patients still at risk	Time (months)	0	1	2	3
MIDOSTAURIN		264	5	1	0
PLACEBO		262	12	0	0

Figure 5-4.2.1
Grade >=3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

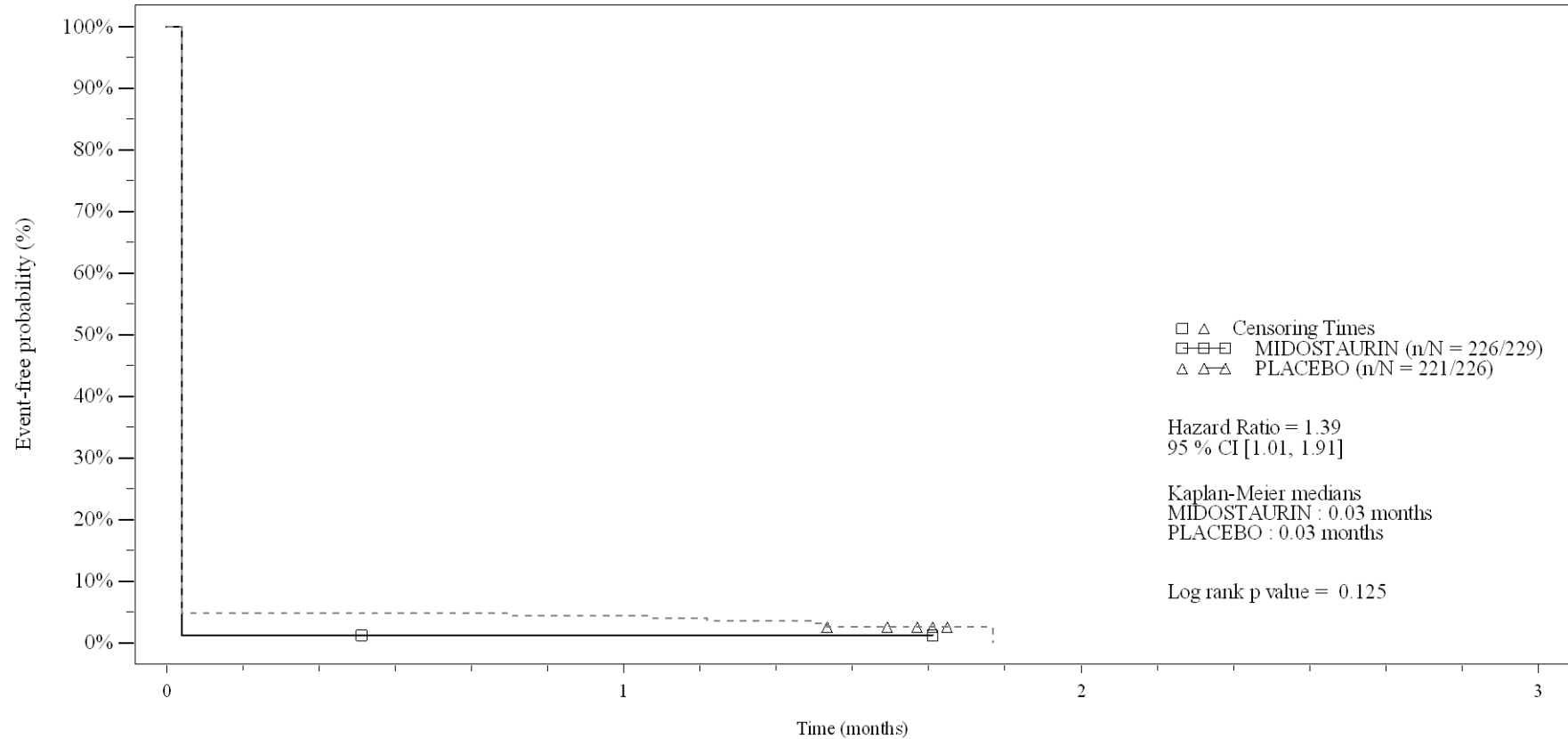
Region : North America: Yes



No. of patients still at risk	Time (months)	0	1	2	3
MIDOSTAURIN	116	7	1	0	0
PLACEBO	109	2	0	0	0

Figure 5-4.2.1
Grade >=3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

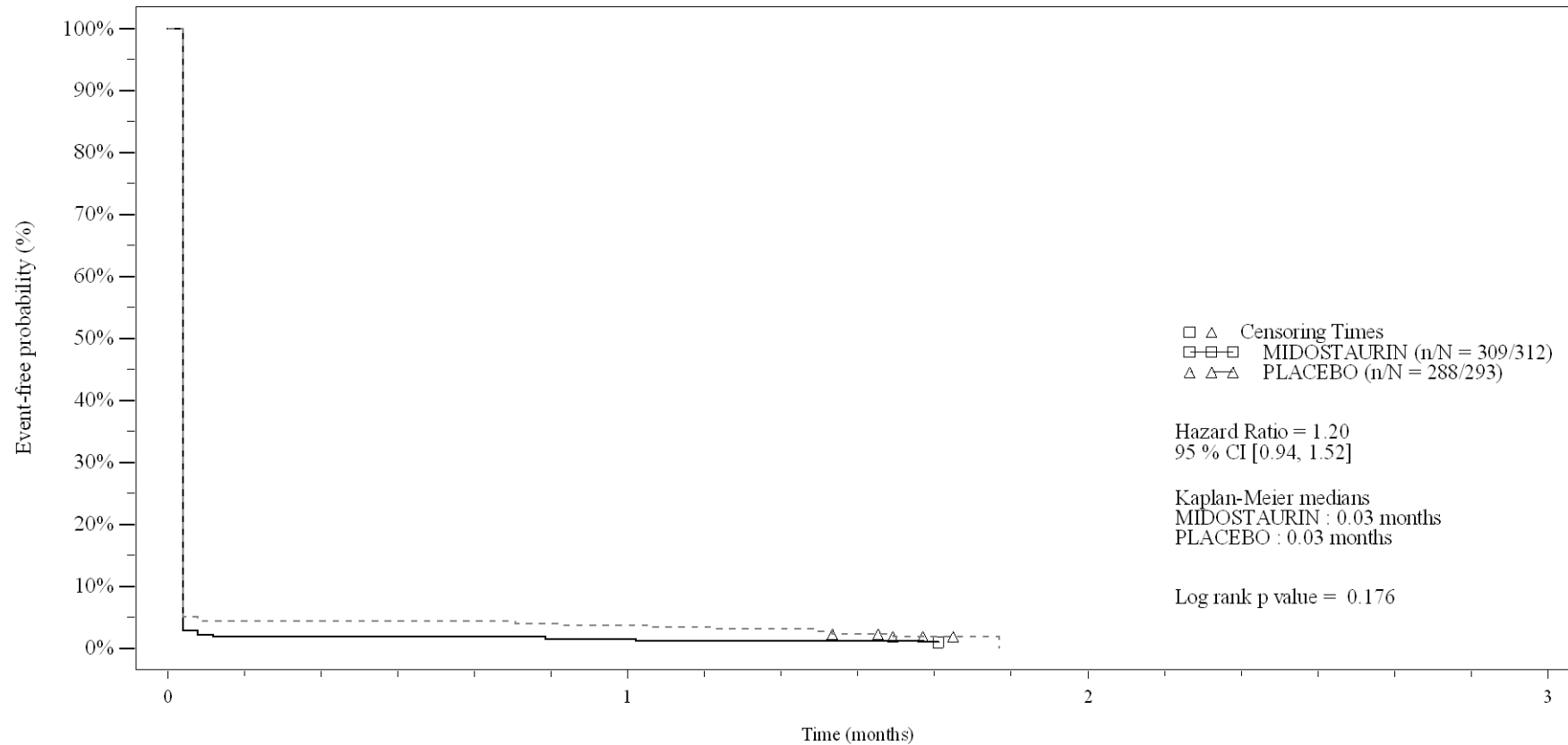
Region : North America: No



No. of patients still at risk	Time (months)	1	2	3
MIDOSTAURIN	229	2	0	0
PLACEBO	226	10	0	0

Figure 5-4.2.1
Grade >=3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

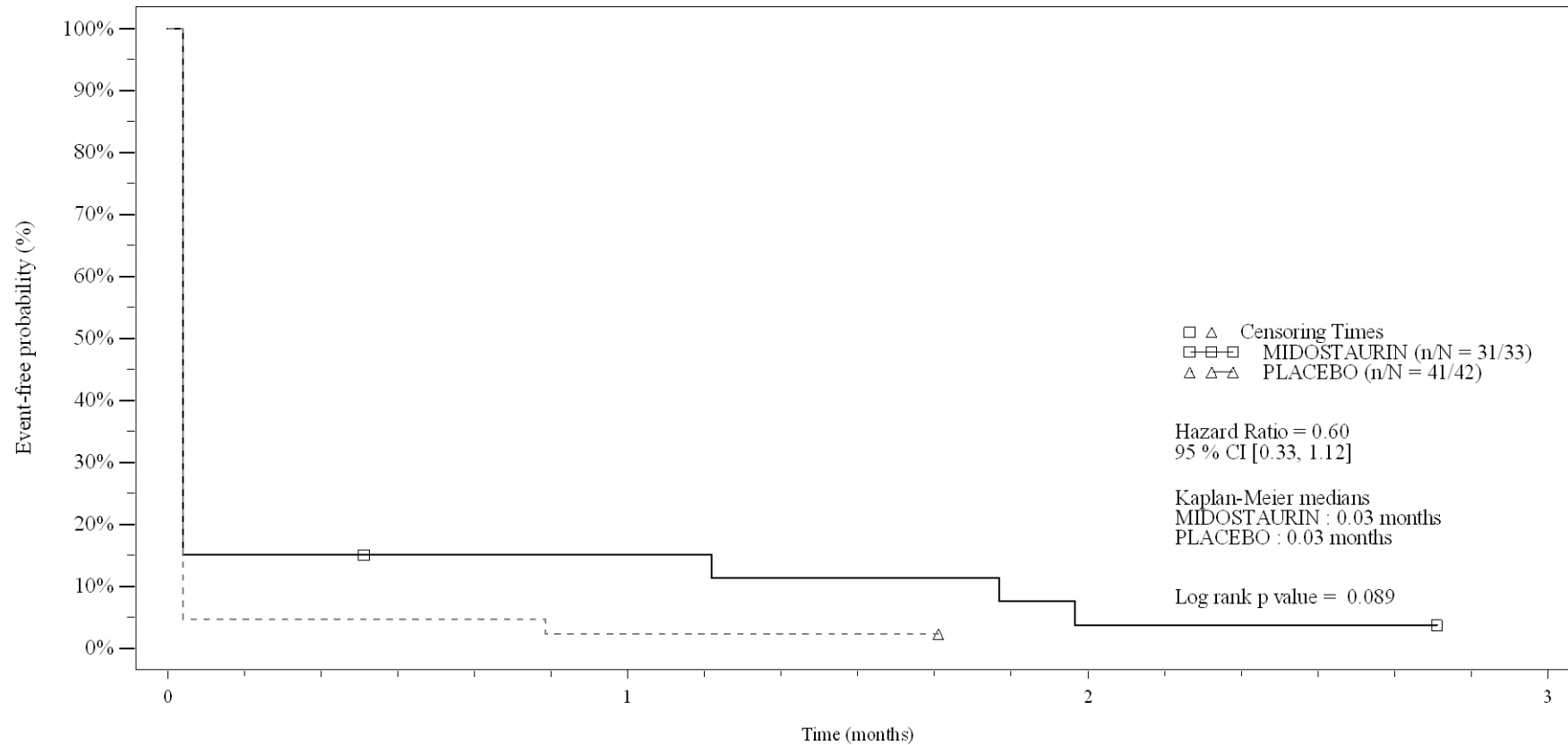
ECOG performance category : 0 - 1



No. of patients still at risk	Time (months)	0	1	2	3
MIDOSTAURIN		312	5	0	0
PLACEBO		293	11	0	0

Figure 5-4.2.1
Grade >=3 AE: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

ECOG performance category : >= 2



No. of patients still at risk	Time (months)	0	1	2	3
MIDOSTAURIN		33	4	1	0
PLACEBO		42	1	0	0

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.3.1a (Page 1 of 3)
SAE: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	51/108 (47.2)	5.49 [1.51, NE]	46/ 88 (52.3)	2.46 [0.79, NE]	0.79	[0.53, 1.19]	0.258
Female	55/121 (45.5)	NE [1.87, NE]	63/138 (45.7)	6.54 [2.89, NE]	0.99	[0.69, 1.43]	0.943
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	27/ 47 (57.4)	1.87 [0.03, NE]	23/ 50 (46.0)	16.13 [0.82, NE]	1.36	[0.78, 2.39]	0.243
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	52/111 (46.8)	7.26 [2.23, NE]	59/114 (51.8)	4.21 [1.05, 5.39]	0.79	[0.54, 1.16]	0.189
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	27/ 70 (38.6)	NE [6.70, NE]	27/ 60 (45.0)	6.54 [0.03, NE]	0.80	[0.47, 1.38]	0.437
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	27/ 47 (57.4)	1.87 [0.03, NE]	23/ 50 (46.0)	16.13 [0.82, NE]	1.36	[0.78, 2.39]	0.243
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	32/ 74 (43.2)	NE [3.06, NE]	31/ 70 (44.3)	5.39 [1.05, NE]	0.86	[0.52, 1.43]	0.524

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_431a.sas@@/main/6 27JUN23:16:17

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.3.1a (Page 2 of 3)
SAE: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	47/107 (43.9)	NE [1.41, NE]	55/104 (52.9)	4.21 [0.03, 6.54]	0.77	[0.52, 1.15]	0.194
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	27/ 47 (57.4)	1.87 [0.03, NE]	23/ 50 (46.0)	16.13 [0.82, NE]	1.36	[0.78, 2.39]	0.243
ITD mutated patients	79/181 (43.6)	NE [4.21, NE]	86/174 (49.4)	4.76 [1.51, 6.54]	0.81	[0.59, 1.10]	0.157
Region							
North America: No	106/229 (46.3)	7.26 [2.69, NE]	109/226 (48.2)	5.26 [2.46, 16.13]	0.91	[0.70, 1.20]	0.506
Prior MDS (N)							
Yes	6/ 11 (54.5)	0.03 [0.03, NE]	6/ 11 (54.5)	1.15 [0.03, NE]	1.16	[0.37, 3.66]	0.926
No	100/218 (45.9)	7.26 [3.06, NE]	103/215 (47.9)	5.26 [2.66, 16.13]	0.90	[0.68, 1.19]	0.481
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	5/ 12 (41.7)	NE [0.03, NE]	1/ 1 (100)	0.03 [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.068

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_431a.sas@@/main/6 27JUN23:16:17

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.3.1a (Page 3 of 3)
 SAE: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	4/ 6 (66.7)	0.03 [0.03, NE]	3/ 10 (30.0)	NE [0.03, NE]	3.32	[0.71, 15.47]	0.139
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 3 (33.3)	NE [4.40, NE]	1/ 3 (33.3)	NE [0.03, NE]	0.71	[0.04, 11.79]	0.808
Other	91/197 (46.2)	6.70 [2.23, NE]	102/201 (50.7)	4.76 [1.51, 6.54]	0.86	[0.65, 1.14]	0.305
WBC category							
<50x 10 ⁹ /L	65/136 (47.8)	5.49 [1.51, NE]	65/130 (50.0)	4.67 [1.05, NE]	0.90	[0.64, 1.27]	0.509
>= 50x 10 ⁹ /L	40/ 91 (44.0)	7.26 [1.87, NE]	43/ 92 (46.7)	6.54 [1.51, NE]	0.91	[0.59, 1.41]	0.725
Race							
White	13/ 42 (31.0)	NE [NE, NE]	12/ 30 (40.0)	16.13 [2.66, NE]	0.75	[0.34, 1.64]	0.446
Asian			0/ 1 (0)	NE [NE, NE]			
Other	93/187 (49.7)	4.21 [1.51, NE]	97/195 (49.7)	5.19 [1.51, 6.54]	0.97	[0.73, 1.29]	0.831
ECOG performance category							
0 - 1	95/209 (45.5)	7.26 [3.06, NE]	89/199 (44.7)	6.54 [4.21, NE]	1.00	[0.75, 1.33]	0.954
>= 2	11/ 20 (55.0)	2.23 [0.03, NE]	20/ 27 (74.1)	0.03 [0.03, 2.89]	0.54	[0.25, 1.14]	0.110

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_431a.sas@@/main/6 27JUN23:16:17

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.3.1b (Page 1 of 4)
 SAE: Time to first event- - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Sex						
Male	35/ 61 (57.4)	3.68 [2.14, 5.82]	25/ 51 (49.0)	4.73 [2.92, NE]	1.31	0.312
Female	30/ 55 (54.5)	2.73 [1.64, 6.41]	31/ 58 (53.4)	3.45 [1.45, 5.13]	0.99	1.000
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	22/ 33 (66.7)	2.76 [2.14, 4.99]	13/ 21 (61.9)	4.60 [1.41, 5.49]	1.09	0.792
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	19/ 47 (40.4)	12.58 [1.77, NE]	19/ 43 (44.2)	5.13 [1.94, NE]	1.02	0.914
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	24/ 36 (66.7)	1.97 [0.03, 5.65]	24/ 44 (54.5)	3.29 [1.58, 4.80]	1.19	0.634
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	22/ 33 (66.7)	2.76 [2.14, 4.99]	13/ 21 (61.9)	4.60 [1.41, 5.49]	1.09	0.792
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	12/ 29 (41.4)	NE [1.54, NE]	12/ 25 (48.0)	6.24 [1.41, NE]	1.07	0.862

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_431b.sas@@/main/10 27JUN23:16:18

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.3.1b (Page 2 of 4)
 SAE: Time to first event- - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	31/ 54 (57.4)	3.68 [0.89, 8.64]	31/ 62 (50.0)	3.42 [1.94, 5.13]	1.06	[0.64, 1.76]	0.862
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	22/ 33 (66.7)	2.76 [2.14, 4.99]	13/ 21 (61.9)	4.60 [1.41, 5.49]	1.09	[0.55, 2.18]	0.792
ITD mutated patients	43/ 83 (51.8)	3.68 [1.64, 8.64]	43/ 88 (48.9)	4.57 [2.56, 6.24]	1.15	[0.75, 1.76]	0.510
Region							
North America: Yes	65/116 (56.0)	2.96 [2.14, 4.99]	56/109 (51.4)	4.57 [2.96, 5.03]	1.14	[0.80, 1.63]	0.456
Prior MDS (N)							
Yes	1/ 3 (33.3)	2.63 [NE, NE]	1/ 4 (25.0)	NE [1.41, NE]	1.63	[0.10, 26.48]	0.728
No	64/113 (56.6)	2.96 [1.97, 5.65]	55/105 (52.4)	4.14 [2.92, 5.03]	1.12	[0.78, 1.60]	0.537
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]	2/ 2 (100)	0.67 [0.03, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_431b.sas@@/main/10 27JUN23:16:18

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.3.1b (Page 3 of 4)
 SAE: Time to first event- - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	3/ 5 (60.0)	2.96 [0.03, NE]	2/ 4 (50.0)	NE [0.03, NE]	1.49	[0.24, 9.15]	0.672
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 2 (50.0)	NE [0.82, NE]	1/ 2 (50.0)	NE [1.64, NE]	1.41	[0.08, 23.57]	0.808
Other	59/102 (57.8)	2.76 [1.97, 4.99]	50/ 98 (51.0)	4.57 [2.96, 5.03]	1.20	[0.82, 1.75]	0.334
WBC category							
<50x 109/L	40/ 78 (51.3)	4.07 [2.56, 6.41]	38/ 68 (55.9)	4.60 [1.64, 5.03]	0.89	[0.57, 1.38]	0.593
>= 50x 109/L	23/ 36 (63.9)	2.14 [0.10, 4.30]	18/ 41 (43.9)	4.57 [2.56, NE]	1.75	[0.94, 3.25]	0.070
Race							
White	52/ 98 (53.1)	4.30 [2.56, 5.82]	46/ 91 (50.5)	4.57 [2.56, 5.49]	1.04	[0.70, 1.55]	0.828
Black or African American	6/ 7 (85.7)	0.82 [0.03, 2.73]	5/ 9 (55.6)	2.99 [0.03, NE]	1.84	[0.55, 6.19]	0.297
Asian	4/ 7 (57.1)	1.48 [0.03, NE]	3/ 4 (75.0)	3.07 [0.03, NE]	0.85	[0.19, 3.87]	0.825
Other	3/ 4 (75.0)	2.76 [1.64, NE]	2/ 5 (40.0)	5.03 [3.29, NE]	3.6764E8	[0.00, NE]	0.006
ECOG performance category							
0 - 1	55/103 (53.4)	4.30 [2.56, 5.82]	48/ 94 (51.1)	4.60 [2.92, 5.13]	1.04	[0.70, 1.53]	0.857

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_431b.sas@@/main/10 27JUN23:16:18

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.3.1b (Page 4 of 4)
 SAE: Time to first event- - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
>= 2	10/ 13 (76.9)	1.81 [0.03, NE]	8/ 15 (53.3)	3.45 [0.03, NE]	2.10	[0.78, 5.66]	0.114

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_431b.sas@@/main/10 27JUN23:16:18

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.4.1a (Page 1 of 3)
 AE leading to discontinuation: Time to first event - - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	7/108 (6.5)	NE [NE, NE]	6/ 88 (6.8)	NE [NE, NE]	0.73	[0.24, 2.19]	0.575
Female	14/121 (11.6)	NE [NE, NE]	7/138 (5.1)	NE [NE, NE]	2.21	[0.89, 5.47]	0.081
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	4/ 47 (8.5)	NE [NE, NE]	4/ 50 (8.0)	NE [NE, NE]	1.04	[0.26, 4.15]	0.960
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	10/111 (9.0)	NE [NE, NE]	5/114 (4.4)	NE [NE, NE]	1.58	[0.53, 4.65]	0.404
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	7/ 70 (10.0)	NE [NE, NE]	4/ 60 (6.7)	NE [NE, NE]	1.54	[0.45, 5.26]	0.490
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	4/ 47 (8.5)	NE [NE, NE]	4/ 50 (8.0)	NE [NE, NE]	1.04	[0.26, 4.15]	0.960
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	8/ 74 (10.8)	NE [NE, NE]	3/ 70 (4.3)	NE [NE, NE]	1.80	[0.47, 6.90]	0.379

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.4.1a (Page 2 of 3)
 AE leading to discontinuation: Time to first event - - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	9/107 (8.4)	NE [NE, NE]	6/104 (5.8)	NE [NE, NE]	1.36	[0.48, 3.84]	0.558
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	4/ 47 (8.5)	NE [NE, NE]	4/ 50 (8.0)	NE [NE, NE]	1.04	[0.26, 4.15]	0.960
ITD mutated patients	17/181 (9.4)	NE [NE, NE]	9/174 (5.2)	NE [NE, NE]	1.56	[0.69, 3.52]	0.277
Region							
North America: No	21/229 (9.2)	NE [NE, NE]	13/226 (5.8)	NE [NE, NE]	1.42	[0.71, 2.83]	0.324
Prior MDS (N)							
Yes	2/ 11 (18.2)	15.64 [NE, NE]	1/ 11 (9.1)	NE [1.15, NE]	2.00	[0.18, 22.05]	0.564
No	19/218 (8.7)	NE [NE, NE]	12/215 (5.6)	NE [NE, NE]	1.38	[0.67, 2.84]	0.386
Cytogenetic profile							
Other	18/197 (9.1)	NE [NE, NE]	13/201 (6.5)	NE [NE, NE]	1.26	[0.62, 2.58]	0.525
Missing	3/ 11 (27.3)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.069

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_441a.sas@@/main/7 27JUN23:16:20

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.4.1a (Page 3 of 3)
 AE leading to discontinuation: Time to first event - - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				HR	[95% CI]	p-value
	Midostaurin N=229		Placebo N=226				
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
WBC category							
<50x 10 ⁹ /L	11/136 (8.1)	NE [NE, NE]	8/130 (6.2)	NE [NE, NE]	1.09	[0.44, 2.73]	0.855
>= 50x 10 ⁹ /L	10/ 91 (11.0)	NE [NE, NE]	5/ 92 (5.4)	NE [NE, NE]	2.04	[0.70, 5.97]	0.184
Race							
White	1/ 42 (2.4)	NE [NE, NE]	3/ 30 (10.0)	NE [NE, NE]	0.23	[0.02, 2.22]	0.166
Other	20/187 (10.7)	NE [NE, NE]	10/195 (5.1)	NE [NE, NE]	1.80	[0.84, 3.87]	0.124
ECOG performance category							
0 - 1	19/209 (9.1)	NE [NE, NE]	12/199 (6.0)	NE [NE, NE]	1.36	[0.66, 2.81]	0.403
>= 2	2/ 20 (10.0)	NE [13.73, NE]	1/ 27 (3.7)	NE [NE, NE]	2.25	[0.20, 25.14]	0.500

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.4.1b (Page 1 of 3)
 AE leading to discontinuation: Time to first event - - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	6/ 61 (9.8)	NE [NE, NE]	4/ 51 (7.8)	NE [NE, NE]	1.19	[0.34, 4.23]	0.788
Female	4/ 55 (7.3)	NE [NE, NE]	3/ 58 (5.2)	NE [NE, NE]	1.18	[0.26, 5.32]	0.833
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.178
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	3/ 47 (6.4)	NE [9.07, NE]	3/ 43 (7.0)	NE [14.62, NE]	1.15	[0.23, 5.72]	0.868
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	4/ 36 (11.1)	NE [NE, NE]	4/ 44 (9.1)	NE [9.03, NE]	1.10	[0.27, 4.48]	0.900
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.178
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	1/ 29 (3.4)	NE [NE, NE]	1/ 25 (4.0)	NE [NE, NE]	0.97	[0.06, 15.58]	0.984

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.4.1b (Page 2 of 3)
 AE leading to discontinuation: Time to first event - - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	6/ 54 (11.1)	NE [NE, NE]	6/ 62 (9.7)	NE [14.62, NE]	0.86	[0.27, 2.72] 0.785
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.178
ITD mutated patients	7/ 83 (8.4)	NE [NE, NE]	7/ 88 (8.0)	NE [NE, NE]	0.99	[0.34, 2.82] 0.976
Region						
North America: Yes	10/116 (8.6)	NE [NE, NE]	7/109 (6.4)	NE [NE, NE]	1.22	[0.46, 3.21] 0.694
Prior MDS (N)						
No	10/113 (8.8)	NE [NE, NE]	7/105 (6.7)	NE [NE, NE]	1.20	[0.46, 3.17] 0.711
Cytogenetic profile						
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	1/ 4 (25.0)	NE [1.94, NE]	1.03	[0.06, 16.89] 0.982

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.4.1b (Page 3 of 3)
 AE leading to discontinuation: Time to first event - - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Other	8/102 (7.8)	NE [NE, NE]	6/ 98 (6.1)	NE [NE, NE]	1.17	[0.40, 3.38]	0.773
Missing	1/ 5 (20.0)	NE [16.53, NE]		NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
WBC category							
<50x 109/L	7/ 78 (9.0)	NE [NE, NE]	4/ 68 (5.9)	NE [NE, NE]	1.47	[0.43, 5.03]	0.537
>= 50x 109/L	3/ 36 (8.3)	NE [NE, NE]	3/ 41 (7.3)	NE [NE, NE]	0.96	[0.19, 4.88]	0.958
Race							
White	6/ 98 (6.1)	NE [NE, NE]	6/ 91 (6.6)	NE [NE, NE]	0.86	[0.28, 2.67]	0.788
Black or African American	2/ 7 (28.6)	9.07 [0.03, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [9.03, NE]	2.50	[0.23, 27.79]	0.440
Asian	2/ 7 (28.6)	NE [0.99, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.301
ECOG performance category							
0 - 1	10/103 (9.7)	NE [NE, NE]	5/ 94 (5.3)	NE [NE, NE]	1.70	[0.58, 5.00]	0.328
>= 2		NE [NE, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [9.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.117

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

UE von besonderem Interesse (Interaktionstests)

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 1 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Renal toxicity	
Treatment vs Gender	0.552
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.224
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.204
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.354
Treatment vs Region	0.557
Treatment vs Prior MDS	0.991
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.727
Treatment vs Race	0.981
Treatment vs ECOG Performance status	0.146

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1451a.sas@@/main/5 27JUN23:16:09

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 2 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hematologic toxicity	
Treatment vs Gender	0.979
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.119
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.083
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.039
Treatment vs Region	0.020
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.953
Treatment vs Race	0.835
Treatment vs ECOG Performance status	0.040

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 3 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Cardiac toxicity	
Treatment vs Gender	0.057
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.088
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.179
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.068
Treatment vs Region	0.502
Treatment vs Prior MDS	0.255
Treatment vs Cytogenetic profile	0.769
Treatment vs WBC count at baseline	0.801
Treatment vs Race	0.824
Treatment vs ECOG Performance status	0.722

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 4 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
QT Prolongation	
Treatment vs Gender	0.829
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.916
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.885
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.966
Treatment vs Region	0.651
Treatment vs Prior MDS	0.247
Treatment vs Cytogenetic profile	0.683
Treatment vs WBC count at baseline	0.730
Treatment vs Race	0.460
Treatment vs ECOG Performance status	0.317

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 5 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Bleeding	
Treatment vs Gender	0.013
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.805
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.761
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.497
Treatment vs Region	0.807
Treatment vs Prior MDS	0.227
Treatment vs Cytogenetic profile	0.613
Treatment vs WBC count at baseline	0.282
Treatment vs Race	0.736
Treatment vs ECOG Performance status	0.639

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 6 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
GI toxicity	
Treatment vs Gender	0.943
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.251
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.246
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.093
Treatment vs Region	0.524
Treatment vs Prior MDS	0.413
Treatment vs Cytogenetic profile	0.946
Treatment vs WBC count at baseline	0.101
Treatment vs Race	0.743
Treatment vs ECOG Performance status	0.972

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 7 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hepatic toxicity	
Treatment vs Gender	0.764
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.777
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.840
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.817
Treatment vs Region	0.654
Treatment vs Prior MDS	0.296
Treatment vs Cytogenetic profile	0.723
Treatment vs WBC count at baseline	0.689
Treatment vs Race	0.603
Treatment vs ECOG Performance status	0.693

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 8 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hyperthyroidism	
Treatment vs Gender	0.505
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.975
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.535
Treatment vs FLT3 mutation subtype	1.000
Treatment vs Region	0.993
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.723
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 9 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Infections	
Treatment vs Gender	0.034
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.075
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.446
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.468
Treatment vs Region	0.615
Treatment vs Prior MDS	0.095
Treatment vs Cytogenetic profile	0.966
Treatment vs WBC count at baseline	0.176
Treatment vs Race	0.971
Treatment vs ECOG Performance status	0.112

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 10 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Pulmonary toxicity	
Treatment vs Gender	0.755
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.702
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.472
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.563
Treatment vs Region	0.898
Treatment vs Prior MDS	0.745
Treatment vs Cytogenetic profile	0.829
Treatment vs WBC count at baseline	0.228
Treatment vs Race	0.925
Treatment vs ECOG Performance status	0.178

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 11 of 12)
 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Reproductive toxicity	
Treatment vs Gender	0.994
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	1.000
Treatment vs Region	0.996
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	1.000
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.1 (Page 12 of 12)

AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
(Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Skin toxicity	
Treatment vs Gender	0.872
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.964
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.981
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.869
Treatment vs Region	0.429
Treatment vs Prior MDS	0.071
Treatment vs Cytogenetic profile	0.895
Treatment vs WBC count at baseline	0.769
Treatment vs Race	0.775
Treatment vs ECOG Performance status	0.358

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1451a.sas@@/main/5 27JUN23:16:09

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 1 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Renal toxicity	
Treatment vs Gender	0.994
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	1.000
Treatment vs Region	1.000
Treatment vs Prior MDS	0.996
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.996
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1452.sas@@/main/5 27JUN23:16:09

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 2 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hematologic toxicity	
Treatment vs Gender	0.605
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.524
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.610
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.317
Treatment vs Region	0.415
Treatment vs Prior MDS	0.009
Treatment vs Cytogenetic profile	0.677
Treatment vs WBC count at baseline	0.283
Treatment vs Race	0.754
Treatment vs ECOG Performance status	0.837

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1452.sas@@/main/5 27JUN23:16:09

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 3 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Cardiac toxicity	
Treatment vs Gender	0.027
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.050
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.069
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.029
Treatment vs Region	0.325
Treatment vs Prior MDS	0.270
Treatment vs Cytogenetic profile	0.963
Treatment vs WBC count at baseline	0.368
Treatment vs Race	0.887
Treatment vs ECOG Performance status	0.304

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 4 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
QT Prolongation	
Treatment vs Gender	0.100
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.761
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.578
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.535
Treatment vs Region	0.851
Treatment vs Prior MDS	0.260
Treatment vs Cytogenetic profile	0.954
Treatment vs WBC count at baseline	0.327
Treatment vs Race	0.752
Treatment vs ECOG Performance status	0.028

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1452.sas@@/main/5 27JUN23:16:09

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 5 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Bleeding	
Treatment vs Gender	0.042
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.714
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.857
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.565
Treatment vs Region	0.778
Treatment vs Prior MDS	0.330
Treatment vs Cytogenetic profile	0.810
Treatment vs WBC count at baseline	0.127
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	0.628

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1452.sas@@/main/5 27JUN23:16:09

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 6 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
GI toxicity	
Treatment vs Gender	0.907
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.470
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.452
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.241
Treatment vs Region	0.489
Treatment vs Prior MDS	0.825
Treatment vs Cytogenetic profile	0.958
Treatment vs WBC count at baseline	0.148
Treatment vs Race	0.663
Treatment vs ECOG Performance status	0.787

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 7 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hepatic toxicity	
Treatment vs Gender	0.168
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.260
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.389
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.862
Treatment vs Region	0.380
Treatment vs Prior MDS	0.198
Treatment vs Cytogenetic profile	0.689
Treatment vs WBC count at baseline	0.522
Treatment vs Race	0.955
Treatment vs ECOG Performance status	0.682

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 8 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hyperthyroidism	
Treatment vs Gender	0.996
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	1.000
Treatment vs Region	0.994
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	1.000
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1452.sas@@/main/5 27JUN23:16:09

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 9 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Infections	
Treatment vs Gender	0.052
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.162
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.288
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.518
Treatment vs Region	0.480
Treatment vs Prior MDS	0.430
Treatment vs Cytogenetic profile	0.620
Treatment vs WBC count at baseline	0.469
Treatment vs Race	0.916
Treatment vs ECOG Performance status	0.171

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1452.sas@@/main/5 27JUN23:16:09

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 10 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Pulmonary toxicity	
Treatment vs Gender	0.503
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.682
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.850
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.631
Treatment vs Region	0.975
Treatment vs Prior MDS	0.987
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.429
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	0.430

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 11 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Reproductive toxicity	
Treatment vs Gender	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.999
Treatment vs Region	0.999
Treatment vs Prior MDS	0.999
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.999
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	0.999

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.2 (Page 12 of 12)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Skin toxicity	
Treatment vs Gender	0.971
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.946
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.894
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.860
Treatment vs Region	0.667
Treatment vs Prior MDS	0.088
Treatment vs Cytogenetic profile	0.967
Treatment vs WBC count at baseline	0.527
Treatment vs Race	0.515
Treatment vs ECOG Performance status	0.194

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1452.sas@@/main/5 27JUN23:16:09

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 1 of 12)
 Grade ≥ 3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Renal toxicity	
Treatment vs Gender	0.246
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.116
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.101
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.326
Treatment vs Region	0.562
Treatment vs Prior MDS	0.991
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.894
Treatment vs Race	0.985
Treatment vs ECOG Performance status	0.144

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1453.sas@@/main/5 27JUN23:16:10

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 2 of 12)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hematologic toxicity	
Treatment vs Gender	0.999
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.117
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.080
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.038
Treatment vs Region	0.018
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.890
Treatment vs Race	0.817
Treatment vs ECOG Performance status	0.030

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 3 of 12)
 Grade ≥ 3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Cardiac toxicity	
Treatment vs Gender	0.825
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.893
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.349
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.671
Treatment vs Region	0.964
Treatment vs Prior MDS	0.989
Treatment vs Cytogenetic profile	0.513
Treatment vs WBC count at baseline	0.529
Treatment vs Race	0.907
Treatment vs ECOG Performance status	0.191

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1453.sas@@/main/5 27JUN23:16:10

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 4 of 12)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
QT Prolongation	
Treatment vs Gender	0.162
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.704
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.407
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.456
Treatment vs Region	0.316
Treatment vs Prior MDS	0.982
Treatment vs Cytogenetic profile	0.696
Treatment vs WBC count at baseline	0.210
Treatment vs Race	0.609
Treatment vs ECOG Performance status	0.120

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 5 of 12)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Bleeding	
Treatment vs Gender	0.587
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.042
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.143
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.202
Treatment vs Region	0.856
Treatment vs Prior MDS	0.640
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.418
Treatment vs Race	0.946
Treatment vs ECOG Performance status	0.640

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 6 of 12)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
GI toxicity	
Treatment vs Gender	0.297
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.447
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.332
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.209
Treatment vs Region	0.552
Treatment vs Prior MDS	0.601
Treatment vs Cytogenetic profile	0.582
Treatment vs WBC count at baseline	0.420
Treatment vs Race	0.531
Treatment vs ECOG Performance status	0.603

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 7 of 12)
 Grade ≥ 3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hepatic toxicity	
Treatment vs Gender	0.512
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.615
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.788
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.479
Treatment vs Region	0.970
Treatment vs Prior MDS	0.561
Treatment vs Cytogenetic profile	0.987
Treatment vs WBC count at baseline	0.583
Treatment vs Race	0.764
Treatment vs ECOG Performance status	0.194

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1453.sas@@/main/5 27JUN23:16:10

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 8 of 12)
 Grade ≥ 3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hyperthyroidism	
Treatment vs Gender	0.997
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	1.000
Treatment vs Region	1.000
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.996
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1453.sas@@/main/5 27JUN23:16:10

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 9 of 12)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Infections	
Treatment vs Gender	0.101
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.104
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.548
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.651
Treatment vs Region	0.678
Treatment vs Prior MDS	0.030
Treatment vs Cytogenetic profile	0.251
Treatment vs WBC count at baseline	0.171
Treatment vs Race	0.676
Treatment vs ECOG Performance status	0.026

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 10 of 12)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Pulmonary toxicity	
Treatment vs Gender	0.841
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.699
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.337
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.413
Treatment vs Region	0.930
Treatment vs Prior MDS	0.991
Treatment vs Cytogenetic profile	0.891
Treatment vs WBC count at baseline	0.634
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	0.331

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 11 of 12)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Reproductive toxicity	
Treatment vs Gender	0.999
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.999
Treatment vs Region	1.000
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.999
Treatment vs ECOG Performance status	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.3 (Page 12 of 12)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Skin toxicity	
Treatment vs Gender	0.897
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.444
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.243
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.234
Treatment vs Region	0.578
Treatment vs Prior MDS	0.650
Treatment vs Cytogenetic profile	0.961
Treatment vs WBC count at baseline	0.790
Treatment vs Race	0.997
Treatment vs ECOG Performance status	0.751

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 1 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Renal toxicity	
Treatment vs Gender	0.216
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.314
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.993
Treatment vs Region	0.313
Treatment vs Prior MDS	0.993
Treatment vs Cytogenetic profile	0.992
Treatment vs WBC count at baseline	0.394
Treatment vs Race	0.908
Treatment vs ECOG Performance status	0.991

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1454.sas@@/main/5 27JUN23:16:11

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 2 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hematologic toxicity	
Treatment vs Gender	0.269
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.765
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.098
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.814
Treatment vs Region	0.411
Treatment vs Prior MDS	0.345
Treatment vs Cytogenetic profile	0.301
Treatment vs WBC count at baseline	0.337
Treatment vs Race	0.849
Treatment vs ECOG Performance status	0.387

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1454.sas@@/main/5 27JUN23:16:11

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 3 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Cardiac toxicity	
Treatment vs Gender	0.141
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.720
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.687
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.424
Treatment vs Region	0.225
Treatment vs Prior MDS	0.986
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.764
Treatment vs Race	0.559
Treatment vs ECOG Performance status	0.727

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 4 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
QT Prolongation	
Treatment vs Gender	0.863
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.909
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.323
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.848
Treatment vs Region	0.630
Treatment vs Prior MDS	0.988
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.955
Treatment vs Race	0.992
Treatment vs ECOG Performance status	0.989

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 5 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Bleeding	
Treatment vs Gender	0.094
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.192
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.139
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.094
Treatment vs Region	0.380
Treatment vs Prior MDS	0.986
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.883
Treatment vs Race	0.927
Treatment vs ECOG Performance status	0.419

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 6 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
GI toxicity	
Treatment vs Gender	0.151
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.102
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.123
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.307
Treatment vs Region	0.212
Treatment vs Prior MDS	0.830
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.889
Treatment vs Race	0.528
Treatment vs ECOG Performance status	0.876

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 7 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Hepatic toxicity	
Treatment vs Gender	0.185
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.581
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.601
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.314
Treatment vs Region	0.732
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	0.945
Treatment vs WBC count at baseline	0.735
Treatment vs Race	0.955
Treatment vs ECOG Performance status	0.445

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1454.sas@@/main/5 27JUN23:16:11

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 8 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Infections	
Treatment vs Gender	0.732
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.359
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.561
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.307
Treatment vs Region	0.292
Treatment vs Prior MDS	0.205
Treatment vs Cytogenetic profile	0.084
Treatment vs WBC count at baseline	0.306
Treatment vs Race	0.212
Treatment vs ECOG Performance status	0.633

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1454.sas@@/main/5 27JUN23:16:11

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 9 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Pulmonary toxicity	
Treatment vs Gender	0.576
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.837
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.964
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.990
Treatment vs Region	0.604
Treatment vs Prior MDS	0.615
Treatment vs Cytogenetic profile	0.834
Treatment vs WBC count at baseline	0.210
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	0.077

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1454.sas@@/main/5 27JUN23:16:11

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 10 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Reproductive toxicity	
Treatment vs Gender	0.999
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.999
Treatment vs Region	0.999
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.999
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1454.sas@@/main/5 27JUN23:16:11

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.5.4 (Page 11 of 11)
 Serious AESI: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Skin toxicity	
Treatment vs Gender	0.436
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.075
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.180
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.091
Treatment vs Region	0.444
Treatment vs Prior MDS	0.988
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.963
Treatment vs Race	0.983
Treatment vs ECOG Performance status	0.987

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

UE von besonderem Interesse (Subgruppenergebnisse)

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 1 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	12/169 (7.1)	NE [NE, NE]	7/139 (5.0)	NE [NE, NE]	1.34	[0.53, 3.40]	0.540
Female	6/176 (3.4)	NE [NE, NE]	3/196 (1.5)	NE [NE, NE]	2.21	[0.55, 8.82]	0.253
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	7/ 80 (8.8)	NE [NE, NE]	2/ 71 (2.8)	NE [NE, NE]	3.16	[0.66, 15.24]	0.130
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	8/158 (5.1)	NE [NE, NE]	3/157 (1.9)	NE [NE, NE]	2.50	[0.66, 9.43]	0.161
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	3/106 (2.8)	NE [NE, NE]	5/104 (4.8)	NE [NE, NE]	0.58	[0.14, 2.43]	0.448
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	7/ 80 (8.8)	NE [NE, NE]	2/ 71 (2.8)	NE [NE, NE]	3.16	[0.66, 15.24]	0.130

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 2 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	7/103 (6.8)	NE [NE, NE]	2/ 95 (2.1)	NE [NE, NE]	3.12	[0.65, 15.02] 0.135
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	4/161 (2.5)	NE [NE, NE]	6/166 (3.6)	NE [NE, NE]	0.66	[0.19, 2.34] 0.518
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	7/ 80 (8.8)	NE [NE, NE]	2/ 71 (2.8)	NE [NE, NE]	3.16	[0.66, 15.24] 0.130
ITD mutated patients	11/264 (4.2)	NE [NE, NE]	8/262 (3.1)	NE [NE, NE]	1.31	[0.53, 3.26] 0.563
Region						
North America: Yes	7/116 (6.0)	NE [NE, NE]	5/109 (4.6)	NE [NE, NE]	1.30	[0.41, 4.10] 0.655
North America: No	11/229 (4.8)	NE [NE, NE]	5/226 (2.2)	NE [NE, NE]	2.09	[0.73, 6.02] 0.164
Prior MDS (N)						
Yes	3/ 14 (21.4)	NE [2.40, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.052

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 3 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	15/331 (4.5)	NE [NE, NE]	10/320 (3.1)	NE [NE, NE]	1.40	[0.63, 3.12]	0.409
Cytogenetic profile							
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	2/ 11 (18.2)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.103
Other	14/299 (4.7)	NE [NE, NE]	9/299 (3.0)	NE [NE, NE]	1.52	[0.66, 3.52]	0.322
Missing	2/ 16 (12.5)	NE [5.52, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [3.42, NE]	1.42	[0.13, 15.95]	0.773
WBC category							
<50x 109/L	11/214 (5.1)	NE [NE, NE]	5/198 (2.5)	NE [NE, NE]	2.03	[0.70, 5.83]	0.184
>= 50x 109/L	7/127 (5.5)	NE [NE, NE]	5/133 (3.8)	NE [NE, NE]	1.51	[0.48, 4.75]	0.480
Race							
White	7/140 (5.0)	NE [NE, NE]	4/121 (3.3)	NE [NE, NE]	1.49	[0.43, 5.07]	0.526
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.03, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.07, NE]	1.39	[0.09, 22.25]	0.816
Other	10/191 (5.2)	NE [NE, NE]	5/200 (2.5)	NE [NE, NE]	2.02	[0.69, 5.92]	0.191

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 4 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	17/312 (5.4)	NE [NE, NE]	7/293 (2.4)	NE [NE, NE]	2.26	[0.94, 5.44]	0.064
>= 2	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	3/ 42 (7.1)	NE [NE, NE]	0.37	[0.04, 3.58]	0.373

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 5 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	167/169 (98.8)	0.03 [NE, NE]	138/139 (99.3)	0.03 [NE, NE]	1.07	[0.79, 1.46]	0.945
Female	173/176 (98.3)	0.03 [NE, NE]	191/196 (97.4)	0.03 [NE, NE]	1.05	[0.77, 1.43]	0.876
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	78/ 80 (97.5)	0.03 [NE, NE]	71/ 71 (100)	0.03 [NE, NE]	0.62	[0.36, 1.09]	0.063
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	158/158 (100)	0.03 [NE, NE]	154/157 (98.1)	0.03 [NE, NE]	1.18	[0.83, 1.68]	0.170
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	103/106 (97.2)	0.03 [NE, NE]	101/104 (97.1)	0.03 [NE, NE]	1.20	[0.83, 1.72]	0.803
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	78/ 80 (97.5)	0.03 [NE, NE]	71/ 71 (100)	0.03 [NE, NE]	0.62	[0.36, 1.09]	0.063

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 6 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	103/103 (100)	0.03 [NE, NE]	92/ 95 (96.8)	0.03 [NE, NE]	1.39	[0.88, 2.18]	0.112
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	158/161 (98.1)	0.03 [NE, NE]	163/166 (98.2)	0.03 [NE, NE]	1.11	[0.82, 1.51]	0.817
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	78/ 80 (97.5)	0.03 [NE, NE]	71/ 71 (100)	0.03 [NE, NE]	0.62	[0.36, 1.09]	0.063
ITD mutated patients	261/264 (98.9)	0.03 [NE, NE]	256/262 (97.7)	0.03 [NE, NE]	1.19	[0.93, 1.53]	0.290
Region							
North America: Yes	114/116 (98.3)	0.03 [NE, NE]	108/109 (99.1)	0.03 [NE, NE]	0.78	[0.55, 1.11]	0.129
North America: No	226/229 (98.7)	0.03 [NE, NE]	221/226 (97.8)	0.03 [NE, NE]	1.39	[1.01, 1.91]	0.126
Prior MDS (N)							
Yes	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	15/ 15 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 7 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	326/331 (98.5)	0.03 [NE, NE]	314/320 (98.1)	0.03 [NE, NE]	1.06	[0.85, 1.32]	0.770
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	3/ 3 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	11/ 11 (100)	0.03 [NE, NE]	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	5/ 5 (100)	0.03 [0.03, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.134
Other	294/299 (98.3)	0.03 [NE, NE]	293/299 (98.0)	0.03 [NE, NE]	1.07	[0.85, 1.35]	0.865
Missing	16/ 16 (100)	0.03 [NE, NE]	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	19.28	[0.00, NE]	0.285
WBC category							
<50x 109/L	212/214 (99.1)	0.03 [NE, NE]	197/198 (99.5)	0.03 [NE, NE]	1.05	[0.77, 1.44]	0.614
>= 50x 109/L	124/127 (97.6)	0.03 [NE, NE]	128/133 (96.2)	0.03 [NE, NE]	1.05	[0.76, 1.44]	0.667
Race							
White	138/140 (98.6)	0.03 [NE, NE]	120/121 (99.2)	0.03 [NE, NE]	0.98	[0.70, 1.36]	0.697

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 8 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	7/ 7 (100)	0.03 [0.03, 0.82]	9/ 9 (100)	0.03 [0.03, 0.07]	0.63	[0.19, 2.03]	0.334
Asian	7/ 7 (100)	0.03 [NE, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	188/191 (98.4)	0.03 [NE, NE]	195/200 (97.5)	0.03 [NE, NE]	1.18	[0.85, 1.64]	0.455
ECOG performance category							
0 - 1	309/312 (99.0)	0.03 [NE, NE]	288/293 (98.3)	0.03 [NE, NE]	1.20	[0.94, 1.52]	0.176
>= 2	31/ 33 (93.9)	0.03 [NE, NE]	41/ 42 (97.6)	0.03 [NE, NE]	0.62	[0.34, 1.14]	0.146

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 9 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	50/169 (29.6)	NE [NE, NE]	30/139 (21.6)	NE [NE, NE]	1.39	[0.88, 2.19]	0.139
Female	43/176 (24.4)	NE [NE, NE]	56/196 (28.6)	NE [NE, NE]	0.76	[0.51, 1.13]	0.193
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	19/ 80 (23.8)	NE [NE, NE]	24/ 71 (33.8)	NE [4.14, NE]	0.59	[0.32, 1.07]	0.091
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	42/158 (26.6)	NE [NE, NE]	41/157 (26.1)	NE [NE, NE]	0.95	[0.62, 1.46]	0.813
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	31/106 (29.2)	NE [NE, NE]	21/104 (20.2)	NE [NE, NE]	1.55	[0.89, 2.71]	0.113
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	19/ 80 (23.8)	NE [NE, NE]	24/ 71 (33.8)	NE [4.14, NE]	0.59	[0.32, 1.07]	0.091

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 10 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	24/103 (23.3)	NE [NE, NE]	19/ 95 (20.0)	NE [NE, NE]	1.07	[0.58, 1.95] 0.813
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	49/161 (30.4)	NE [NE, NE]	43/166 (25.9)	NE [NE, NE]	1.20	[0.79, 1.80] 0.383
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	19/ 80 (23.8)	NE [NE, NE]	24/ 71 (33.8)	NE [4.14, NE]	0.59	[0.32, 1.07] 0.091
ITD mutated patients	73/264 (27.7)	NE [NE, NE]	62/262 (23.7)	NE [NE, NE]	1.15	[0.82, 1.61] 0.414
Region						
North America: Yes	23/116 (19.8)	NE [NE, NE]	25/109 (22.9)	NE [NE, NE]	0.85	[0.48, 1.50] 0.572
North America: No	70/229 (30.6)	NE [NE, NE]	61/226 (27.0)	NE [NE, NE]	1.06	[0.75, 1.49] 0.702
Prior MDS (N)						
Yes	3/ 14 (21.4)	NE [4.53, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	3.42	[0.35, 32.92]0.254

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 11 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	90/331 (27.2)	NE [NE, NE]	85/320 (26.6)	NE [NE, NE]	0.97	[0.72, 1.30]	0.853
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	3/ 14 (21.4)	NE [3.12, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.449
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	2/ 11 (18.2)	NE [2.99, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	2.45	[0.22, 27.18]	0.451
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 5 (40.0)	NE [0.82, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	1.69	[0.15, 18.72]	0.665
Other	82/299 (27.4)	NE [NE, NE]	79/299 (26.4)	NE [NE, NE]	1.00	[0.74, 1.37]	0.975
Missing	4/ 16 (25.0)	NE [5.52, NE]	5/ 14 (35.7)	NE [0.03, NE]	0.37	[0.08, 1.68]	0.183
WBC category							
<50x 109/L	57/214 (26.6)	NE [NE, NE]	49/198 (24.7)	NE [NE, NE]	1.01	[0.69, 1.48]	0.928
>= 50x 109/L	34/127 (26.8)	NE [NE, NE]	37/133 (27.8)	NE [NE, NE]	0.94	[0.59, 1.50]	0.798
Race							
White	27/140 (19.3)	NE [NE, NE]	27/121 (22.3)	NE [NE, NE]	0.83	[0.49, 1.42]	0.491

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 12 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	3/ 7 (42.9)	NE [0.03, NE]	3/ 9 (33.3)	NE [0.03, NE]	1.48	[0.30, 7.41]	0.648
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [1.64, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.361
Other	62/191 (32.5)	NE [11.24, NE]	56/200 (28.0)	NE [NE, NE]	1.09	[0.76, 1.56]	0.603
ECOG performance category							
0 - 1	83/312 (26.6)	NE [NE, NE]	75/293 (25.6)	NE [NE, NE]	0.98	[0.72, 1.34]	0.945
>= 2	10/ 33 (30.3)	NE [NE, NE]	11/ 42 (26.2)	NE [NE, NE]	1.23	[0.52, 2.91]	0.695

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 13 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	35/169 (20.7)	NE [NE, NE]	26/139 (18.7)	NE [NE, NE]	1.06	[0.64, 1.76]	0.804
Female	36/176 (20.5)	NE [NE, NE]	39/196 (19.9)	NE [NE, NE]	0.98	[0.62, 1.54]	0.927
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	18/ 80 (22.5)	NE [NE, NE]	15/ 71 (21.1)	NE [NE, NE]	1.02	[0.51, 2.02]	0.952
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	35/158 (22.2)	NE [NE, NE]	34/157 (21.7)	NE [NE, NE]	0.93	[0.58, 1.50]	0.806
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	18/106 (17.0)	NE [NE, NE]	16/104 (15.4)	NE [NE, NE]	1.16	[0.59, 2.28]	0.669
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	18/ 80 (22.5)	NE [NE, NE]	15/ 71 (21.1)	NE [NE, NE]	1.02	[0.51, 2.02]	0.952

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 14 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	19/103 (18.4)	NE [NE, NE]	14/ 95 (14.7)	NE [NE, NE]	1.13	[0.57, 2.27] 0.712
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	34/161 (21.1)	NE [NE, NE]	36/166 (21.7)	NE [NE, NE]	0.96	[0.60, 1.53] 0.861
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	18/ 80 (22.5)	NE [NE, NE]	15/ 71 (21.1)	NE [NE, NE]	1.02	[0.51, 2.02] 0.952
ITD mutated patients	53/264 (20.1)	NE [NE, NE]	50/262 (19.1)	NE [NE, NE]	1.01	[0.68, 1.48] 0.969
Region						
North America: Yes	15/116 (12.9)	NE [NE, NE]	16/109 (14.7)	NE [NE, NE]	0.89	[0.44, 1.80] 0.733
North America: No	56/229 (24.5)	NE [NE, NE]	49/226 (21.7)	NE [NE, NE]	1.05	[0.71, 1.54] 0.770
Prior MDS (N)						
Yes	3/ 14 (21.4)	NE [4.53, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	3.42	[0.35, 32.92]0.254

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 15 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	68/331 (20.5)	NE [NE, NE]	64/320 (20.0)	NE [NE, NE]	0.97	[0.69, 1.37]	0.886
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	2/ 14 (14.3)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.496
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)	2/ 11 (18.2)	NE [2.99, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	2.32	[0.21, 25.92]	0.483
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 5 (20.0)	NE [8.08, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.480
Other	63/299 (21.1)	NE [NE, NE]	59/299 (19.7)	NE [NE, NE]	1.03	[0.72, 1.47]	0.851
Missing	3/ 16 (18.8)	NE [NE, NE]	5/ 14 (35.7)	5.06 [0.03, NE]	0.42	[0.10, 1.78]	0.222
WBC category							
<50x 109/L	48/214 (22.4)	NE [NE, NE]	40/198 (20.2)	NE [NE, NE]	1.03	[0.68, 1.57]	0.890
>= 50x 109/L	22/127 (17.3)	NE [NE, NE]	25/133 (18.8)	NE [NE, NE]	0.92	[0.52, 1.62]	0.783
Race							
White	17/140 (12.1)	NE [NE, NE]	20/121 (16.5)	NE [NE, NE]	0.70	[0.37, 1.35]	0.286

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 16 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Black or African American	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [4.14, NE]	3.42	[0.30, 38.58] 0.303
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [1.64, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.361
Other	51/191 (26.7)	NE [NE, NE]	44/200 (22.0)	NE [NE, NE]	1.14	[0.76, 1.70] 0.508
ECOG performance category						
0 - 1	63/312 (20.2)	NE [NE, NE]	59/293 (20.1)	NE [NE, NE]	0.95	[0.67, 1.35] 0.798
>= 2	8/ 33 (24.2)	NE [NE, NE]	6/ 42 (14.3)	NE [NE, NE]	1.80	[0.62, 5.20] 0.284

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 17 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	81/169 (47.9)	5.75 [1.77, NE]	46/139 (33.1)	NE [4.90, NE]	1.57	[1.09, 2.25]	0.015
Female	89/176 (50.6)	3.84 [1.51, NE]	109/196 (55.6)	2.40 [1.25, 4.90]	0.87	[0.66, 1.15]	0.281
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	35/ 80 (43.8)	NE [1.58, NE]	32/ 71 (45.1)	5.32 [3.94, NE]	0.93	[0.58, 1.51]	0.771
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	81/158 (51.3)	3.75 [1.35, NE]	75/157 (47.8)	4.21 [2.37, NE]	1.11	[0.81, 1.53]	0.646
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	54/106 (50.9)	4.34 [1.18, NE]	47/104 (45.2)	NE [1.48, NE]	1.13	[0.76, 1.68]	0.461
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	35/ 80 (43.8)	NE [1.58, NE]	32/ 71 (45.1)	5.32 [3.94, NE]	0.93	[0.58, 1.51]	0.771

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 18 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	51/103 (49.5)	5.06 [0.03, NE]	43/ 95 (45.3)	4.83 [2.37, NE]	1.18	[0.78, 1.77]	0.623
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	84/161 (52.2)	3.42 [1.38, 5.65]	79/166 (47.6)	4.57 [1.87, NE]	1.09	[0.80, 1.48]	0.502
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	35/ 80 (43.8)	NE [1.58, NE]	32/ 71 (45.1)	5.32 [3.94, NE]	0.93	[0.58, 1.51]	0.771
ITD mutated patients	135/264 (51.1)	3.75 [1.77, 5.75]	122/262 (46.6)	4.83 [3.32, NE]	1.13	[0.88, 1.45]	0.372
Region							
North America: Yes	35/116 (30.2)	NE [NE, NE]	28/109 (25.7)	NE [NE, NE]	1.16	[0.70, 1.90]	0.526
North America: No	135/229 (59.0)	1.18 [0.03, 3.02]	127/226 (56.2)	3.32 [1.22, 4.57]	1.08	[0.85, 1.38]	0.674
Prior MDS (N)							
Yes	7/ 14 (50.0)	2.63 [0.03, NE]	4/ 15 (26.7)	NE [0.03, NE]	2.13	[0.62, 7.39]	0.190

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 19 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	163/331 (49.2)	4.34 [2.63, NE]	151/320 (47.2)	4.90 [3.68, 13.80]	1.05	[0.84, 1.31]	0.766
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	6/ 14 (42.9)	NE [0.03, NE]	1/ 3 (33.3)	NE [0.03, NE]	1.24	[0.15, 10.53]	0.827
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	4/ 11 (36.4)	NE [0.03, NE]	8/ 14 (57.1)	4.90 [0.03, NE]	0.60	[0.18, 2.02]	0.336
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 5 (40.0)	3.55 [1.31, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	1.86	[0.17, 20.57]	0.607
Other	147/299 (49.2)	4.34 [2.17, NE]	140/299 (46.8)	4.90 [3.58, NE]	1.06	[0.84, 1.34]	0.658
Missing	11/ 16 (68.8)	2.23 [0.03, 5.75]	5/ 14 (35.7)	NE [1.87, NE]	2.05	[0.70, 5.96]	0.194
WBC category							
<50x 109/L	100/214 (46.7)	5.65 [3.55, NE]	90/198 (45.5)	4.90 [3.58, NE]	0.98	[0.74, 1.31]	0.896
>= 50x 109/L	68/127 (53.5)	2.17 [0.03, NE]	63/133 (47.4)	4.90 [2.40, NE]	1.27	[0.90, 1.79]	0.222
Race							
White	51/140 (36.4)	NE [5.65, NE]	36/121 (29.8)	NE [13.80, NE]	1.24	[0.81, 1.90]	0.314

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 20 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	2/ 7 (28.6)	NE [2.60, NE]	4/ 9 (44.4)	NE [0.03, NE]	0.46	[0.08, 2.56]	0.423
Asian	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.214
Other	115/191 (60.2)	0.03 [0.03, 3.02]	115/200 (57.5)	2.40 [0.76, 4.07]	1.10	[0.85, 1.43]	0.651
ECOG performance category							
0 - 1	153/312 (49.0)	4.80 [2.63, NE]	138/293 (47.1)	4.90 [3.58, NE]	1.06	[0.84, 1.33]	0.720
>= 2	17/ 33 (51.5)	3.75 [0.03, NE]	17/ 42 (40.5)	7.72 [2.40, NE]	1.26	[0.64, 2.49]	0.464

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 21 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	157/169 (92.9)	0.03 [NE, NE]	122/139 (87.8)	0.03 [NE, NE]	1.20	[0.92, 1.55]	0.092
Female	168/176 (95.5)	0.03 [NE, NE]	178/196 (90.8)	0.03 [NE, NE]	1.16	[0.90, 1.49]	0.083
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	73/ 80 (91.3)	0.03 [NE, NE]	66/ 71 (93.0)	0.03 [NE, NE]	0.89	[0.61, 1.31]	0.966
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	153/158 (96.8)	0.03 [NE, NE]	141/157 (89.8)	0.03 [NE, NE]	1.23	[0.94, 1.59]	0.040
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	98/106 (92.5)	0.03 [NE, NE]	90/104 (86.5)	0.03 [NE, NE]	1.27	[0.92, 1.75]	0.112
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	73/ 80 (91.3)	0.03 [NE, NE]	66/ 71 (93.0)	0.03 [NE, NE]	0.89	[0.61, 1.31]	0.966

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 22 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	99/103 (96.1)	0.03 [NE, NE]	84/ 95 (88.4)	0.03 [NE, NE]	1.22	[0.88, 1.70]	0.110
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	152/161 (94.4)	0.03 [NE, NE]	147/166 (88.6)	0.03 [NE, NE]	1.25	[0.97, 1.63]	0.049
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	73/ 80 (91.3)	0.03 [NE, NE]	66/ 71 (93.0)	0.03 [NE, NE]	0.89	[0.61, 1.31]	0.966
ITD mutated patients	251/264 (95.1)	0.03 [NE, NE]	232/262 (88.5)	0.03 [NE, NE]	1.25	[1.02, 1.54]	0.008
Region							
North America: Yes	109/116 (94.0)	0.03 [NE, NE]	99/109 (90.8)	0.03 [NE, NE]	1.05	[0.77, 1.43]	0.496
North America: No	216/229 (94.3)	0.03 [NE, NE]	201/226 (88.9)	0.03 [NE, NE]	1.20	[0.96, 1.49]	0.034
Prior MDS (N)							
Yes	13/ 14 (92.9)	0.03 [NE, NE]	14/ 15 (93.3)	0.03 [NE, NE]	0.73	[0.30, 1.78]	0.444

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 23 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	312/331 (94.3)	0.03 [NE, NE]	286/320 (89.4)	0.03 [NE, NE]	1.17	[0.98, 1.40]	0.018
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	3/ 3 (100)	0.03 [NE, NE]	0.05	[0.00, NE]	0.499
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	11/ 11 (100)	0.03 [NE, NE]	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	0.04	[0.00, NE]	0.259
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	5/ 5 (100)	0.03 [0.03, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.134
Other	279/299 (93.3)	0.03 [NE, NE]	266/299 (89.0)	0.03 [NE, NE]	1.17	[0.97, 1.41]	0.042
Missing	16/ 16 (100)	0.03 [NE, NE]	12/ 14 (85.7)	0.03 [NE, NE]	1.72	[0.71, 4.18]	0.100
WBC category							
<50x 109/L	203/214 (94.9)	0.03 [NE, NE]	183/198 (92.4)	0.03 [NE, NE]	1.00	[0.79, 1.26]	0.919
>= 50x 109/L	118/127 (92.9)	0.03 [NE, NE]	113/133 (85.0)	0.03 [NE, NE]	1.33	[1.00, 1.78]	0.011
Race							
White	131/140 (93.6)	0.03 [NE, NE]	106/121 (87.6)	0.03 [NE, NE]	1.28	[0.95, 1.71]	0.035

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 24 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	7/ 7 (100)	0.03 [0.03, 0.82]	7/ 9 (77.8)	0.03 [0.03, NE]	1.53	[0.51, 4.59]	0.462
Asian	7/ 7 (100)	0.03 [0.03, 0.76]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	0.01	[0.00, NE]	0.210
Other	180/191 (94.2)	0.03 [NE, NE]	182/200 (91.0)	0.03 [NE, NE]	1.08	[0.85, 1.36]	0.277
ECOG performance category							
0 - 1	296/312 (94.9)	0.03 [NE, NE]	264/293 (90.1)	0.03 [NE, NE]	1.15	[0.95, 1.39]	0.022
>= 2	29/ 33 (87.9)	0.03 [NE, NE]	36/ 42 (85.7)	0.03 [NE, NE]	1.12	[0.65, 1.92]	0.818

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 25 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	80/169 (47.3)	4.14 [3.29, NE]	62/139 (44.6)	9.95 [4.60, NE]	1.11	[0.80, 1.55]	0.546
Female	78/176 (44.3)	6.77 [3.94, NE]	82/196 (41.8)	11.20 [5.88, NE]	1.03	[0.76, 1.41]	0.810
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	37/ 80 (46.3)	5.16 [3.19, NE]	32/ 71 (45.1)	9.95 [1.91, NE]	1.02	[0.64, 1.65]	0.915
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	75/158 (47.5)	4.14 [3.68, NE]	64/157 (40.8)	13.93 [6.47, NE]	1.17	[0.84, 1.63]	0.312
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	45/106 (42.5)	8.90 [3.52, NE]	46/104 (44.2)	8.77 [2.17, NE]	0.97	[0.64, 1.46]	0.814
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	37/ 80 (46.3)	5.16 [3.19, NE]	32/ 71 (45.1)	9.95 [1.91, NE]	1.02	[0.64, 1.65]	0.915

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 26 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	51/103 (49.5)	5.13 [2.27, NE]	40/ 95 (42.1)	8.74 [4.76, NE]	1.19	[0.78, 1.80]	0.379
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	69/161 (42.9)	5.32 [3.75, NE]	70/166 (42.2)	14.98 [4.60, NE]	1.02	[0.73, 1.42]	0.934
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	37/ 80 (46.3)	5.16 [3.19, NE]	32/ 71 (45.1)	9.95 [1.91, NE]	1.02	[0.64, 1.65]	0.915
ITD mutated patients	120/264 (45.5)	5.32 [3.94, NE]	110/262 (42.0)	11.20 [6.47, NE]	1.09	[0.84, 1.41]	0.489
Region							
North America: Yes	39/116 (33.6)	NE [6.77, NE]	37/109 (33.9)	NE [9.95, NE]	0.99	[0.63, 1.55]	0.930
North America: No	119/229 (52.0)	3.75 [2.40, 5.36]	107/226 (47.3)	7.13 [2.33, 14.98]	1.11	[0.85, 1.45]	0.386
Prior MDS (N)							
Yes	6/ 14 (42.9)	2.40 [0.03, NE]	4/ 15 (26.7)	NE [1.84, NE]	2.34	[0.64, 8.53]	0.199

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 27 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	152/331 (45.9)	5.32 [4.01, NE]	140/320 (43.8)	11.20 [5.88, NE]	1.04	[0.83, 1.31]	0.685
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	10/ 14 (71.4)	0.51 [0.03, NE]	1/ 3 (33.3)	NE [1.18, NE]	3.35	[0.42, 26.37]	0.223
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	8/ 11 (72.7)	0.03 [0.03, NE]	7/ 14 (50.0)	NE [0.03, NE]	1.48	[0.52, 4.19]	0.377
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	3/ 5 (60.0)	1.22 [0.03, NE]	3/ 5 (60.0)	2.17 [0.03, NE]	1.26	[0.25, 6.35]	0.775
Other	129/299 (43.1)	6.77 [4.14, NE]	127/299 (42.5)	13.93 [5.88, NE]	1.00	[0.78, 1.28]	0.948
Missing	8/ 16 (50.0)	NE [0.03, NE]	6/ 14 (42.9)	8.77 [0.82, NE]	1.39	[0.48, 4.03]	0.608
WBC category							
<50x 109/L	99/214 (46.3)	5.36 [3.94, NE]	84/198 (42.4)	11.20 [5.62, NE]	1.11	[0.83, 1.48]	0.496
>= 50x 109/L	57/127 (44.9)	4.53 [3.19, NE]	59/133 (44.4)	8.77 [2.27, NE]	1.01	[0.70, 1.45]	0.930
Race							
White	60/140 (42.9)	4.99 [3.94, NE]	51/121 (42.1)	15.05 [2.20, NE]	1.01	[0.70, 1.47]	0.951

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 28 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.82, NE]	4/ 9 (44.4)	9.95 [0.03, NE]	0.27	[0.03, 2.41]	0.204
Asian	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [4.73, NE]	1.47	[0.13, 16.27]	0.778
Other	95/191 (49.7)	4.17 [2.53, 7.82]	88/200 (44.0)	8.77 [5.62, NE]	1.15	[0.86, 1.54]	0.313
ECOG performance category							
0 - 1	142/312 (45.5)	5.36 [4.01, NE]	125/293 (42.7)	11.20 [5.88, NE]	1.09	[0.86, 1.39]	0.478
>= 2	16/ 33 (48.5)	4.14 [0.03, NE]	19/ 42 (45.2)	NE [0.03, NE]	0.97	[0.50, 1.90]	0.981

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 29 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hyperthyroidism

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No records met the criteria						

No records met the criteria

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 30 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Sex						
Male	124/169 (73.4)	1.22 [0.07, 1.68]	88/139 (63.3)	1.64 [0.82, 2.96]	1.18	[0.90, 1.56] 0.205
Female	116/176 (65.9)	1.51 [0.89, 2.56]	140/196 (71.4)	0.99 [0.03, 1.35]	0.80	[0.62, 1.02] 0.064
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	57/ 80 (71.3)	1.54 [0.82, 2.56]	50/ 71 (70.4)	0.85 [0.03, 1.68]	0.84	[0.57, 1.24] 0.428
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	119/158 (75.3)	0.99 [0.03, 1.45]	103/157 (65.6)	1.54 [0.95, 2.33]	1.14	[0.87, 1.49] 0.450
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	63/106 (59.4)	1.74 [0.99, 3.48]	73/104 (70.2)	0.05 [0.03, 1.08]	0.73	[0.52, 1.02] 0.089
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	57/ 80 (71.3)	1.54 [0.82, 2.56]	50/ 71 (70.4)	0.85 [0.03, 1.68]	0.84	[0.57, 1.24] 0.428

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 31 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	76/103 (73.8)	0.89 [0.03, 1.41]	63/ 95 (66.3)	1.38 [0.03, 2.17]	1.12	[0.80, 1.58]	0.559
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	106/161 (65.8)	1.54 [0.95, 2.56]	113/166 (68.1)	0.90 [0.03, 1.64]	0.89	[0.68, 1.16]	0.395
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	57/ 80 (71.3)	1.54 [0.82, 2.56]	50/ 71 (70.4)	0.85 [0.03, 1.68]	0.84	[0.57, 1.24]	0.428
ITD mutated patients	182/264 (68.9)	1.31 [0.82, 1.77]	176/262 (67.2)	1.18 [0.82, 1.64]	0.98	[0.80, 1.21]	0.829
Region							
North America: Yes	79/116 (68.1)	1.94 [1.31, 2.99]	68/109 (62.4)	1.64 [0.82, 2.96]	1.01	[0.73, 1.39]	0.900
North America: No	161/229 (70.3)	1.18 [0.03, 1.45]	160/226 (70.8)	0.85 [0.03, 1.22]	0.92	[0.74, 1.15]	0.399
Prior MDS (N)							
Yes	11/ 14 (78.6)	0.43 [0.03, NE]	9/ 15 (60.0)	1.84 [0.03, NE]	1.99	[0.81, 4.92]	0.137

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 32 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	229/331 (69.2)	1.41 [0.99, 1.94]	219/320 (68.4)	1.05 [0.79, 1.45]	0.92	[0.76, 1.11]	0.372
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	9/ 14 (64.3)	1.30 [0.03, NE]	3/ 3 (100)	0.03 [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.027
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	8/ 11 (72.7)	0.03 [0.03, NE]	9/ 14 (64.3)	1.82 [0.03, NE]	1.03	[0.38, 2.81]	0.881
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	4/ 5 (80.0)	1.41 [0.07, NE]	3/ 5 (60.0)	0.03 [0.03, NE]	0.63	[0.13, 3.19]	0.667
Other	206/299 (68.9)	1.45 [0.99, 1.94]	203/299 (67.9)	1.12 [0.82, 1.61]	0.95	[0.78, 1.15]	0.585
Missing	13/ 16 (81.3)	0.03 [0.03, 1.41]	10/ 14 (71.4)	0.66 [0.03, 5.03]	1.22	[0.51, 2.89]	0.727
WBC category							
<50x 109/L	148/214 (69.2)	1.41 [0.99, 2.50]	139/198 (70.2)	0.94 [0.03, 1.51]	0.82	[0.65, 1.04]	0.088
>= 50x 109/L	88/127 (69.3)	1.05 [0.03, 1.97]	89/133 (66.9)	1.18 [0.03, 2.17]	1.08	[0.80, 1.45]	0.574
Race							
White	91/140 (65.0)	1.94 [1.22, 3.48]	77/121 (63.6)	1.64 [0.89, 2.86]	0.94	[0.70, 1.28]	0.718

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 33 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	5/ 7 (71.4)	1.45 [0.03, NE]	6/ 9 (66.7)	0.82 [0.03, NE]	0.91	[0.28, 3.03]	0.889
Asian	6/ 7 (85.7)	1.74 [0.03, NE]	3/ 5 (60.0)	1.64 [0.03, NE]	0.82	[0.18, 3.73]	0.811
Other	138/191 (72.3)	0.99 [0.03, 1.45]	142/200 (71.0)	0.85 [0.03, 1.18]	0.94	[0.74, 1.20]	0.590
ECOG performance category							
0 - 1	215/312 (68.9)	1.41 [0.95, 1.94]	201/293 (68.6)	1.05 [0.82, 1.58]	0.90	[0.74, 1.09]	0.250
>= 2	25/ 33 (75.8)	1.02 [0.03, 1.97]	27/ 42 (64.3)	1.33 [0.03, 4.11]	1.38	[0.79, 2.40]	0.219

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 34 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	25/169 (14.8)	NE [NE, NE]	18/139 (12.9)	NE [NE, NE]	1.08	[0.59, 1.99]	0.794
Female	19/176 (10.8)	NE [NE, NE]	22/196 (11.2)	NE [NE, NE]	0.95	[0.51, 1.76]	0.852
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	9/ 80 (11.3)	NE [NE, NE]	6/ 71 (8.5)	NE [NE, NE]	1.32	[0.47, 3.70]	0.614
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	24/158 (15.2)	NE [NE, NE]	20/157 (12.7)	NE [NE, NE]	1.10	[0.61, 2.00]	0.763
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	11/106 (10.4)	NE [NE, NE]	13/104 (12.5)	NE [NE, NE]	0.83	[0.37, 1.85]	0.640
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	9/ 80 (11.3)	NE [NE, NE]	6/ 71 (8.5)	NE [NE, NE]	1.32	[0.47, 3.70]	0.614

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 35 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	16/103 (15.5)	NE [NE, NE]	10/ 95 (10.5)	NE [NE, NE]	1.36	[0.62, 3.01] 0.449
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	19/161 (11.8)	NE [NE, NE]	23/166 (13.9)	NE [NE, NE]	0.83	[0.45, 1.52] 0.536
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	9/ 80 (11.3)	NE [NE, NE]	6/ 71 (8.5)	NE [NE, NE]	1.32	[0.47, 3.70] 0.614
ITD mutated patients	35/264 (13.3)	NE [NE, NE]	34/262 (13.0)	NE [NE, NE]	0.97	[0.60, 1.56] 0.889
Region						
North America: Yes	11/116 (9.5)	NE [NE, NE]	10/109 (9.2)	NE [NE, NE]	0.98	[0.41, 2.30] 0.960
North America: No	33/229 (14.4)	NE [NE, NE]	30/226 (13.3)	NE [NE, NE]	1.07	[0.65, 1.75] 0.831
Prior MDS (N)						
Yes	3/ 14 (21.4)	NE [2.63, NE]	4/ 15 (26.7)	NE [1.02, NE]	0.74	[0.17, 3.34] 0.681

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 36 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	41/331 (12.4)	NE [NE, NE]	36/320 (11.3)	NE [NE, NE]	1.06	[0.68, 1.66]	0.810
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	1/ 3 (33.3)	NE [1.18, NE]	0.22	[0.01, 3.56]	0.244
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 5 (40.0)	4.40 [0.82, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	1.86	[0.17, 20.57]	0.607
Other	39/299 (13.0)	NE [NE, NE]	38/299 (12.7)	NE [NE, NE]	0.99	[0.64, 1.56]	0.964
Missing	2/ 16 (12.5)	NE [5.52, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.244
WBC category							
<50x 109/L	22/214 (10.3)	NE [NE, NE]	23/198 (11.6)	NE [NE, NE]	0.82	[0.46, 1.48]	0.513
≥ 50x 109/L	22/127 (17.3)	NE [NE, NE]	17/133 (12.8)	NE [NE, NE]	1.41	[0.75, 2.65]	0.297
Race							
White	15/140 (10.7)	NE [NE, NE]	12/121 (9.9)	NE [NE, NE]	1.04	[0.49, 2.23]	0.920
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.82, NE]	2/ 9 (22.2)	NE [0.03, NE]	0.54	[0.05, 5.97]	0.623
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [0.99, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	0.64	[0.04, 10.26]	0.750
Other	27/191 (14.1)	NE [NE, NE]	25/200 (12.5)	NE [NE, NE]	1.11	[0.64, 1.91]	0.737

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 37 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
ECOG performance category						
0 - 1	40/312 (12.8)	NE [NE, NE]	31/293 (10.6)	NE [NE, NE]	1.18	[0.74, 1.89] 0.496
>= 2	4/ 33 (12.1)	NE [NE, NE]	9/ 42 (21.4)	NE [NE, NE]	0.55	[0.17, 1.78] 0.293

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 38 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Reproductive toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		

No records met the criteria

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 39 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Sex						
Male	115/169 (68.0)	0.03 [0.03, 1.22]	97/139 (69.8)	0.03 [0.03, 1.08]	0.97	[0.73, 1.27] 0.729
Female	130/176 (73.9)	0.03 [NE, NE]	144/196 (73.5)	0.03 [NE, NE]	0.98	[0.77, 1.25] 0.777
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	53/ 80 (66.3)	0.03 [0.03, 2.14]	49/ 71 (69.0)	0.03 [0.03, 2.46]	0.92	[0.62, 1.37] 0.643
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	114/158 (72.2)	0.03 [NE, NE]	113/157 (72.0)	0.03 [NE, NE]	0.96	[0.73, 1.25] 0.721
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	77/106 (72.6)	0.03 [NE, NE]	76/104 (73.1)	0.03 [0.03, 0.07]	1.01	[0.73, 1.40] 0.975
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	53/ 80 (66.3)	0.03 [0.03, 2.14]	49/ 71 (69.0)	0.03 [0.03, 2.46]	0.92	[0.62, 1.37] 0.643

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 40 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	74/103 (71.8)	0.03 [NE, NE]	68/ 95 (71.6)	0.03 [NE, NE]	0.99	[0.71, 1.40]	0.849
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	117/161 (72.7)	0.03 [NE, NE]	121/166 (72.9)	0.03 [NE, NE]	0.97	[0.74, 1.25]	0.800
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	53/ 80 (66.3)	0.03 [0.03, 2.14]	49/ 71 (69.0)	0.03 [0.03, 2.46]	0.92	[0.62, 1.37]	0.643
ITD mutated patients	191/264 (72.3)	0.03 [NE, NE]	190/262 (72.5)	0.03 [NE, NE]	0.97	[0.79, 1.19]	0.703
Region							
North America: Yes	92/116 (79.3)	0.03 [NE, NE]	88/109 (80.7)	0.03 [NE, NE]	0.86	[0.63, 1.17]	0.420
North America: No	153/229 (66.8)	0.03 [0.03, 1.22]	153/226 (67.7)	0.03 [0.03, 1.51]	0.99	[0.79, 1.25]	0.744
Prior MDS (N)							
Yes	9/ 14 (64.3)	0.61 [0.03, NE]	13/ 15 (86.7)	0.03 [NE, NE]	0.41	[0.16, 1.06]	0.053

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 41 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	236/331 (71.3)	0.03 [NE, NE]	228/320 (71.3)	0.03 [NE, NE]	0.99	[0.82, 1.20]	0.815
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	8/ 14 (57.1)	0.71 [0.03, NE]	2/ 3 (66.7)	1.18 [0.03, NE]	0.94	[0.19, 4.52]	0.819
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	6/ 11 (54.5)	14.75 [0.03, NE]	10/ 14 (71.4)	1.05 [0.03, 4.60]	0.72	[0.24, 2.15]	0.448
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	5/ 5 (100)	0.82 [0.03, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [0.03, NE]	0.30	[0.07, 1.34]	0.127
Other	215/299 (71.9)	0.03 [NE, NE]	215/299 (71.9)	0.03 [NE, NE]	0.98	[0.80, 1.19]	0.756
Missing	11/ 16 (68.8)	0.03 [0.03, NE]	9/ 14 (64.3)	1.72 [0.03, NE]	1.07	[0.42, 2.72]	0.951
WBC category							
<50x 109/L	153/214 (71.5)	0.03 [NE, NE]	143/198 (72.2)	0.03 [NE, NE]	0.94	[0.74, 1.19]	0.476
>= 50x 109/L	89/127 (70.1)	0.03 [0.03, 0.82]	95/133 (71.4)	0.03 [0.03, 0.95]	1.00	[0.74, 1.35]	0.990
Race							
White	104/140 (74.3)	0.03 [NE, NE]	88/121 (72.7)	0.03 [NE, NE]	0.96	[0.72, 1.29]	0.999

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_451.sas@@/main/7 27JUN23:16:26

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.1 (Page 42 of 42)
 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	3/ 7 (42.9)	NE [0.03, NE]	6/ 9 (66.7)	0.03 [0.03, NE]	0.46	[0.11, 1.89]	0.274
Asian	6/ 7 (85.7)	0.03 [0.03, 1.48]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	0.01	[0.00, NE]	0.210
Other	132/191 (69.1)	0.03 [NE, NE]	142/200 (71.0)	0.03 [0.03, 1.08]	0.97	[0.76, 1.24]	0.562
ECOG performance category							
0 - 1	223/312 (71.5)	0.03 [NE, NE]	218/293 (74.4)	0.03 [NE, NE]	0.92	[0.76, 1.12]	0.269
>= 2	22/ 33 (66.7)	1.38 [0.03, 4.14]	23/ 42 (54.8)	1.58 [0.03, NE]	1.23	[0.68, 2.22]	0.415

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

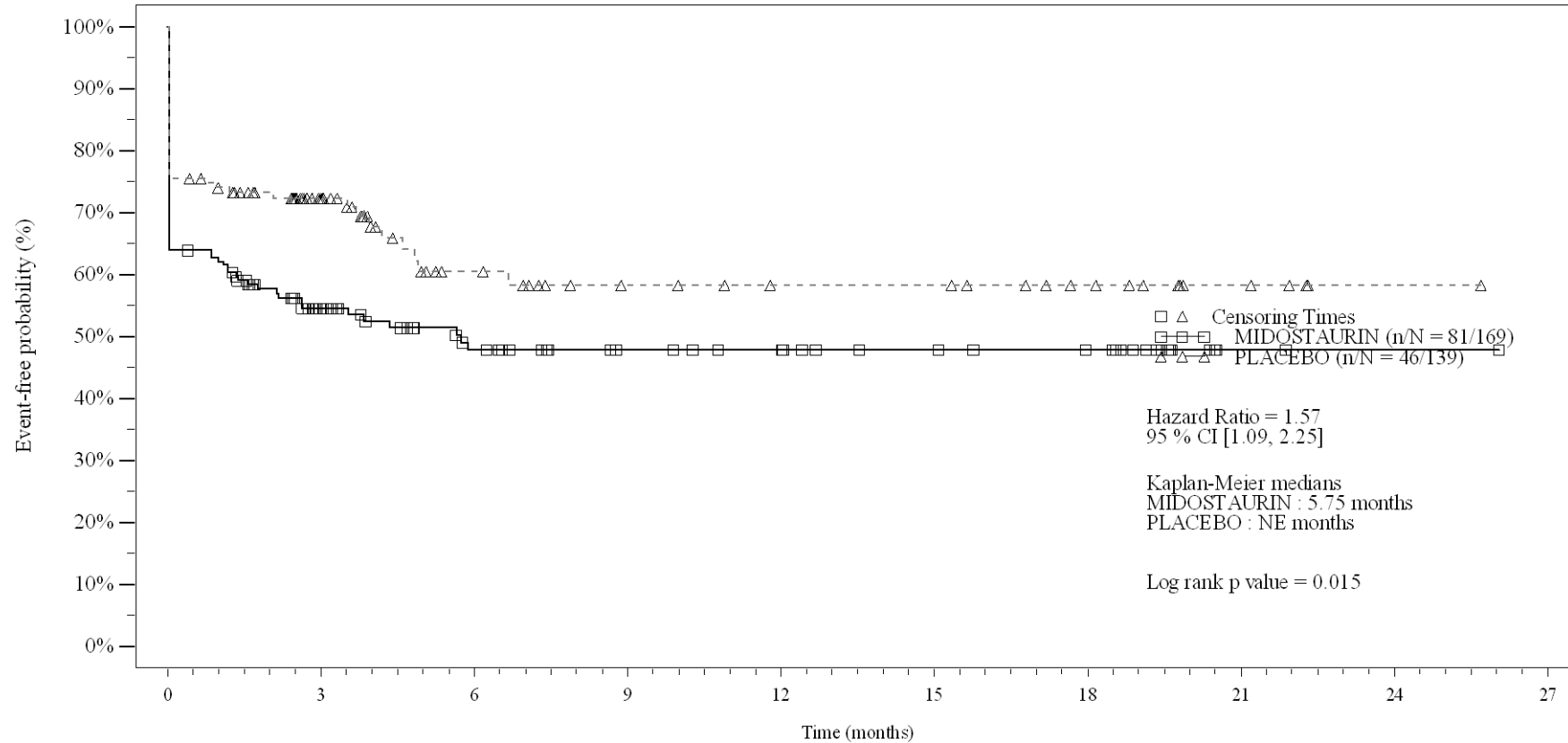
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

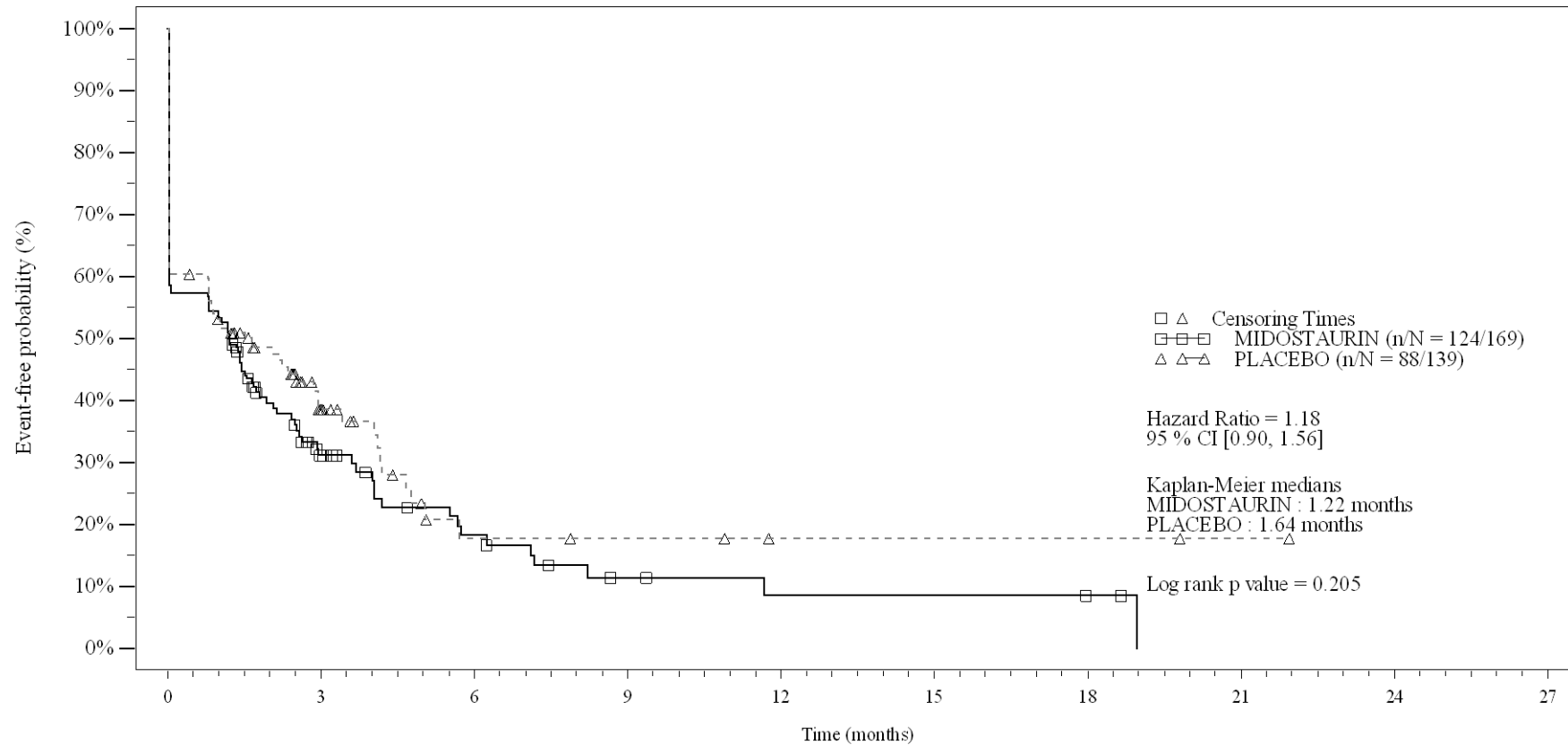
Subgroup : Gender (Male) : Bleeding



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	169	61	39	28	25	20	17	2	1	0
PLACEBO	139	57	29	20	17	17	12	5	1	0

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

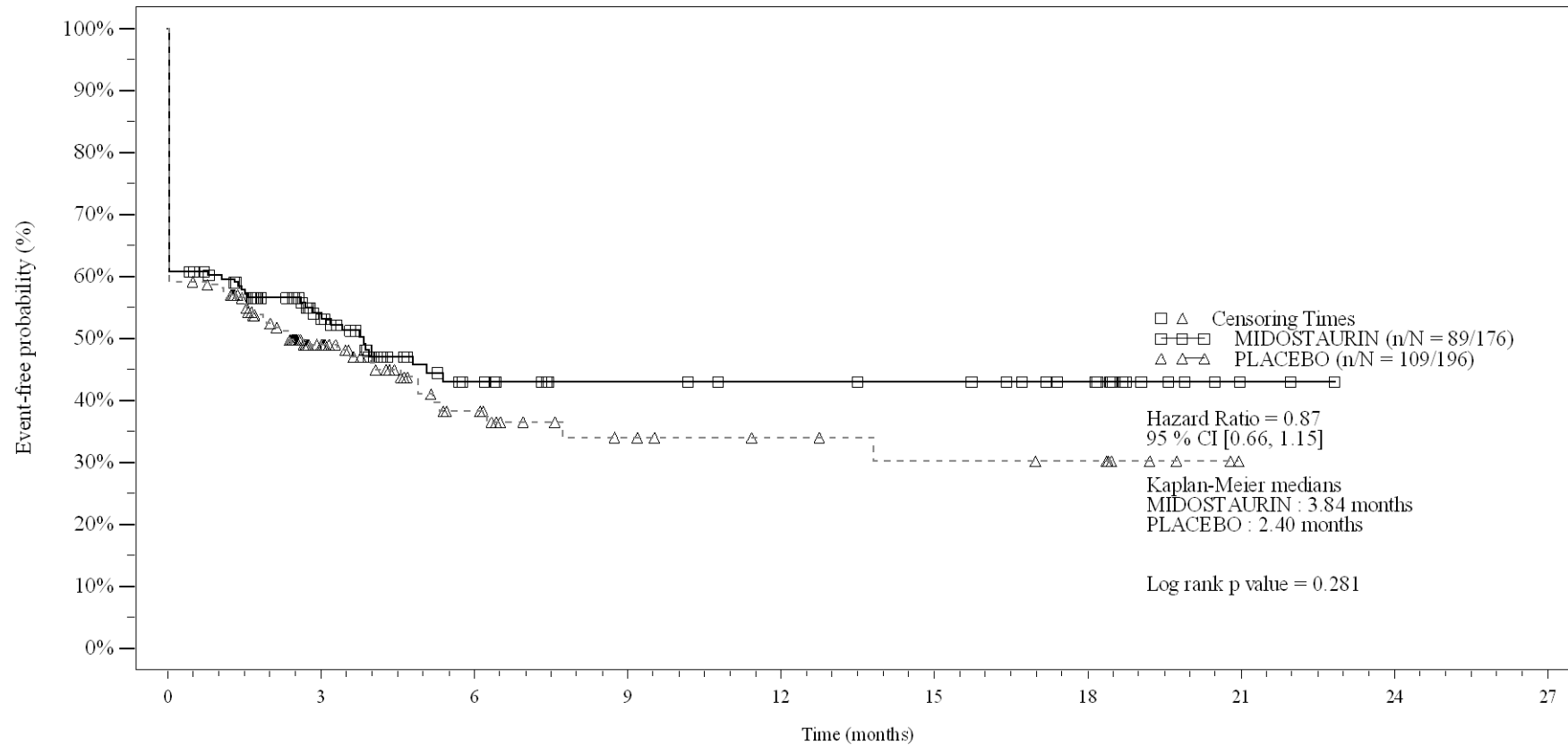
Subgroup : Gender (Male) : Infections



No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
MIDOSTAURIN	169	27	12	5	3	3	2	0	0	0	
PLACEBO	139	24	6	4	2	2	2	1	0	0	

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

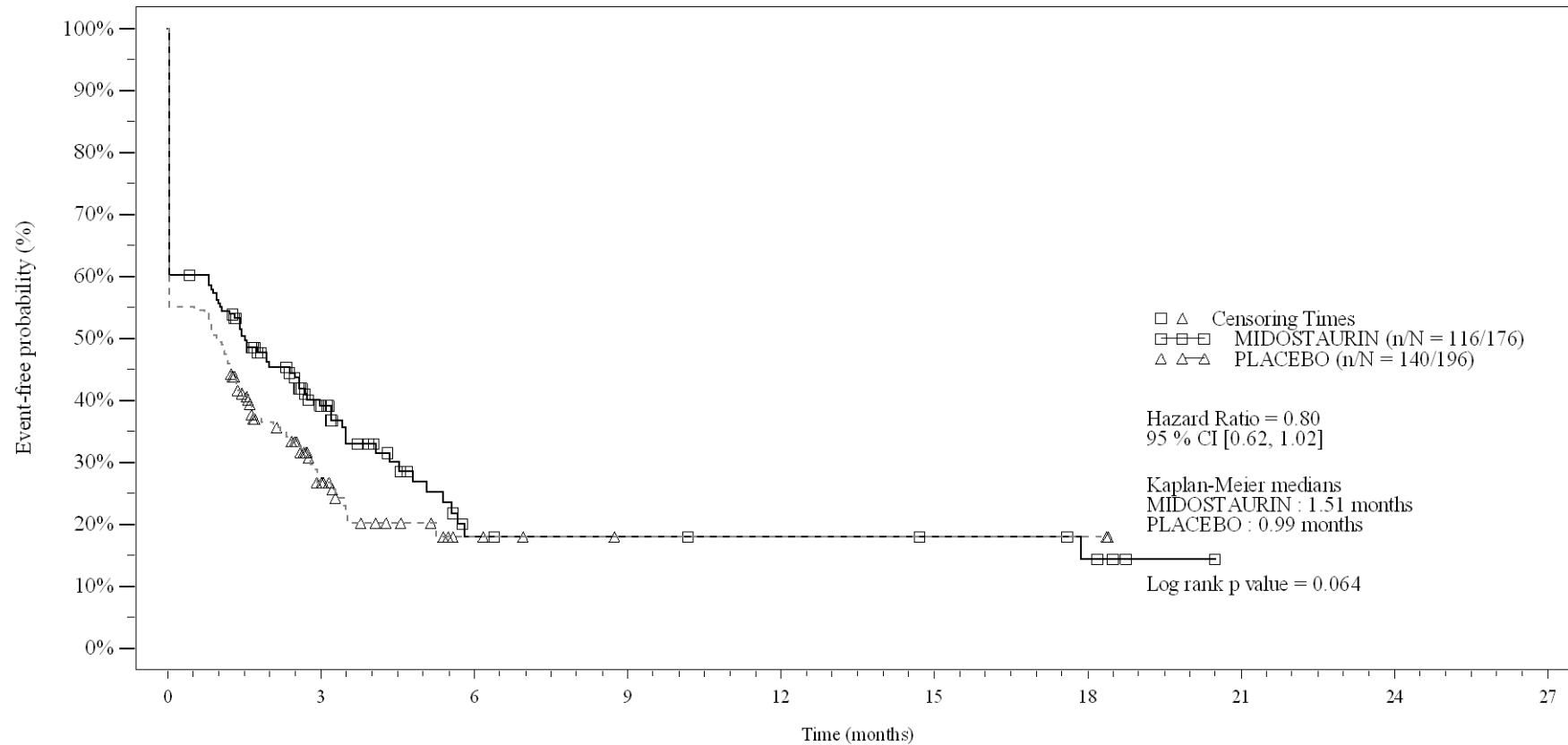
Subgroup : Gender (Female) : Bleeding



No. of patients still at risk	Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOСТАURIN	176	61	29	22	20	19	14	2	0	0	0
PLACEBO	196	56	25	13	10	8	7	0	0	0	0

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

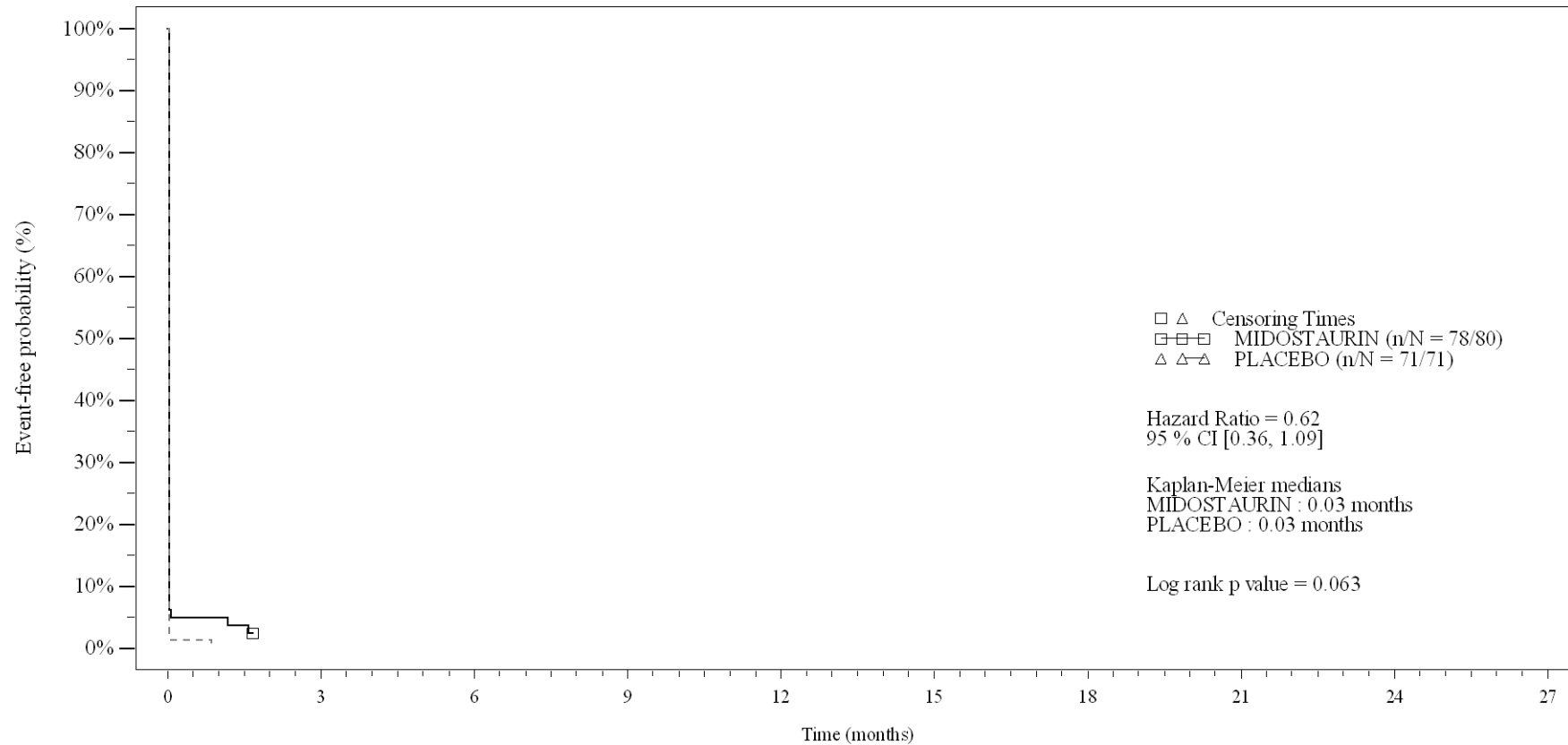
Subgroup : Gender (Female) : Infections



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	176	40	9	8	7	6	4	0	0	0
PLACEBO	196	25	5	2	2	2	2	0	0	0

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : FLT3 mutation subtype (TKD mutated patients) : Hematologic toxicity



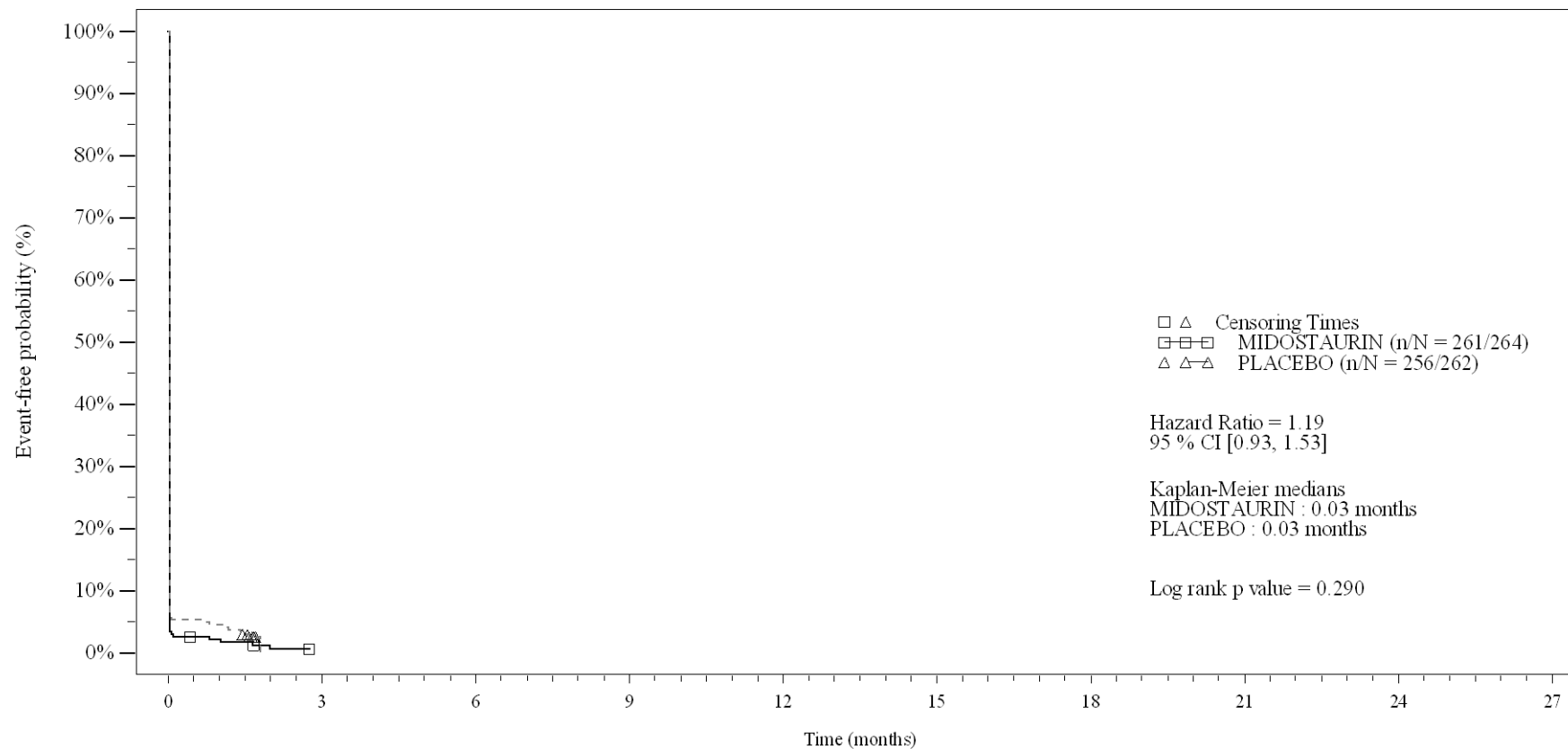
No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
MIDOSTAURIN	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
PLACEBO	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

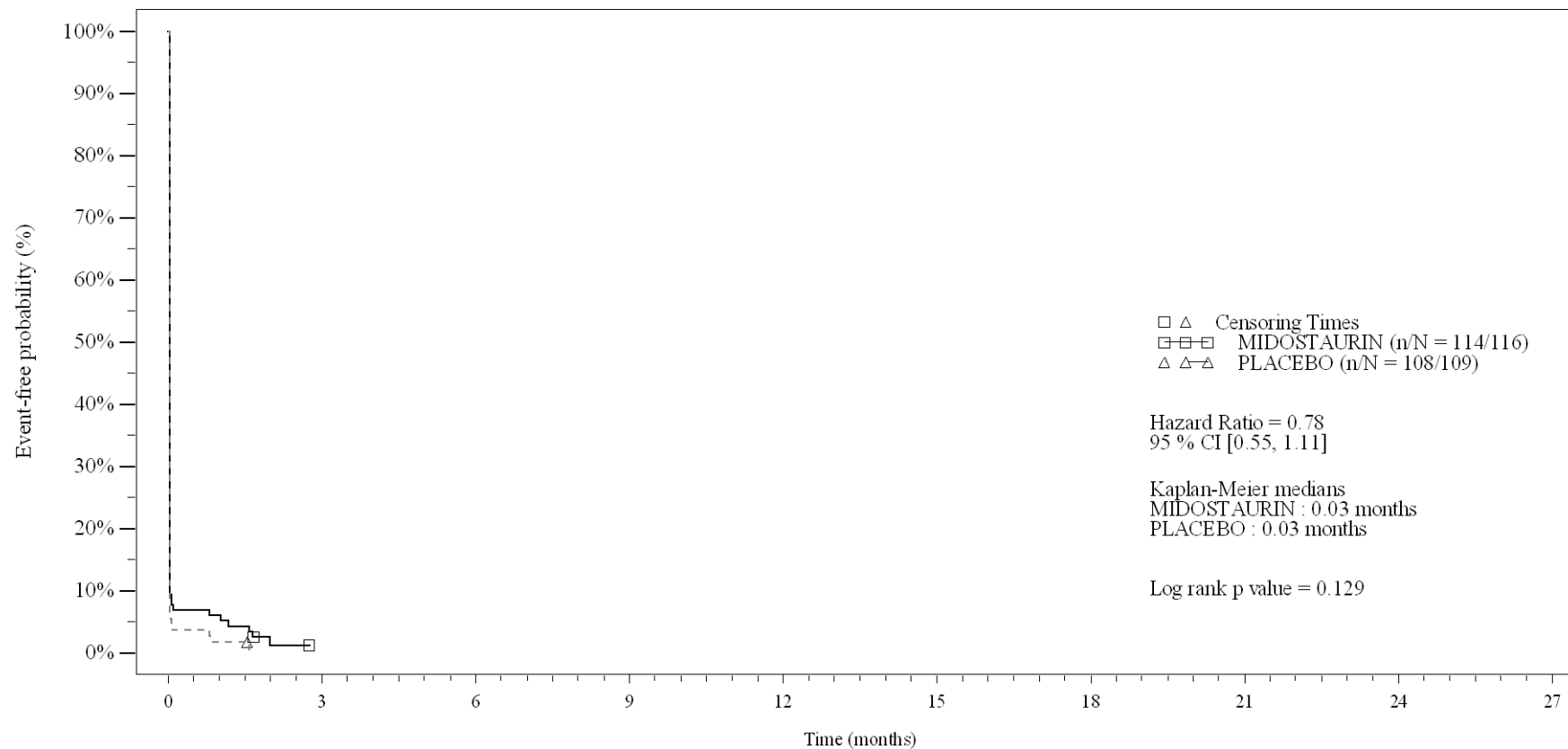
Subgroup : FLT3 mutation subtype (ITD mutated patients) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	264	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	262	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

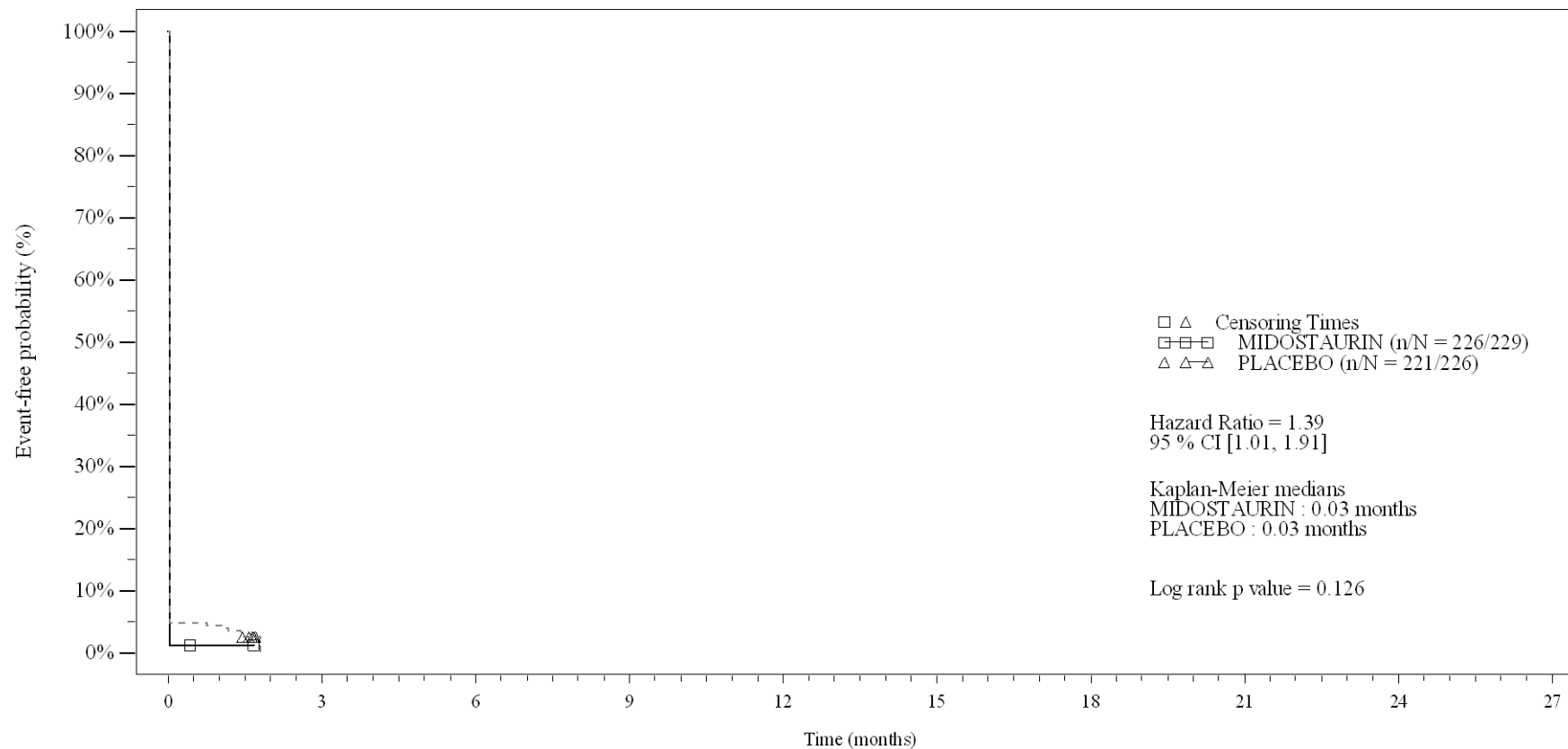
Subgroup : Region (North America: Yes) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	109	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

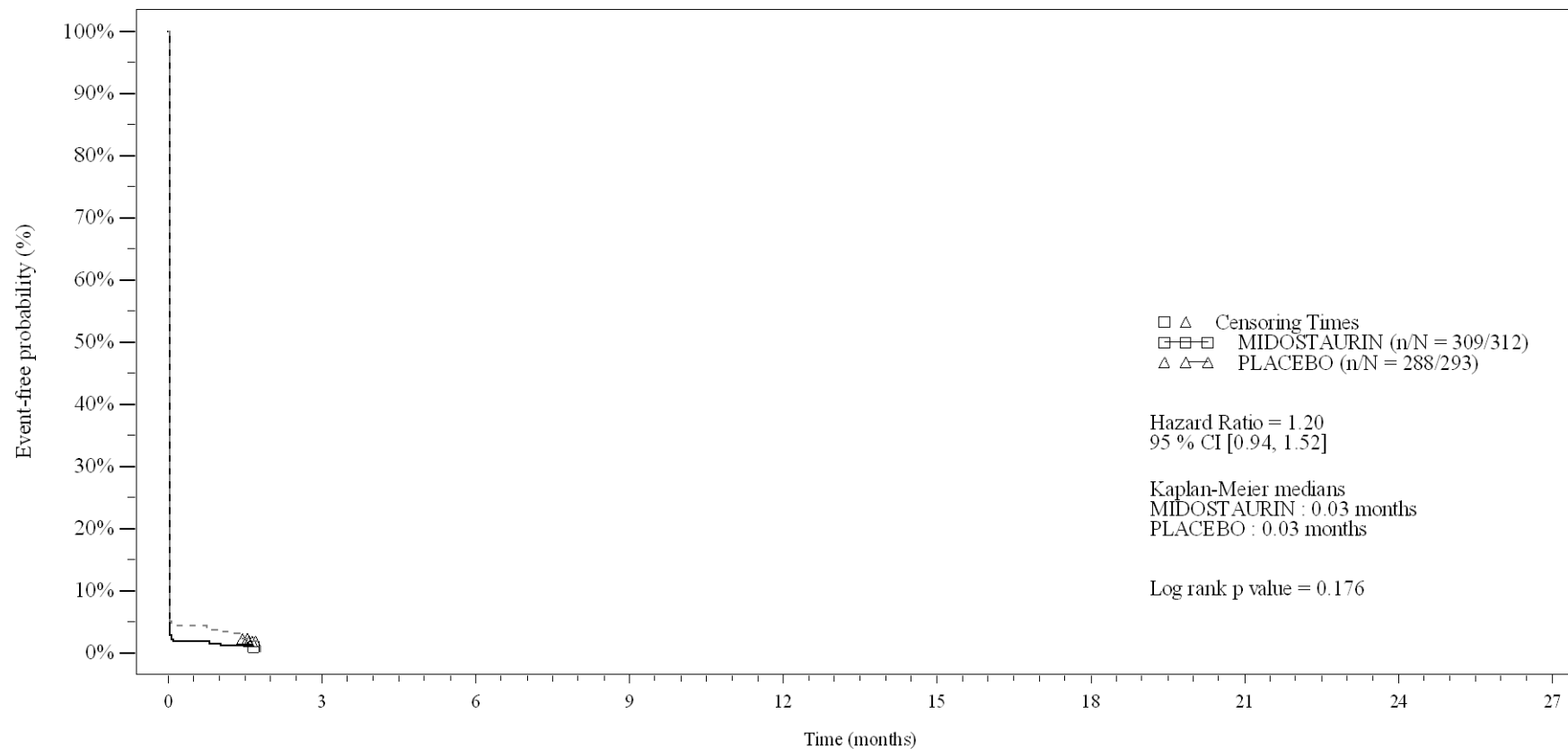
Subgroup : Region (North America: No) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	229	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	226	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

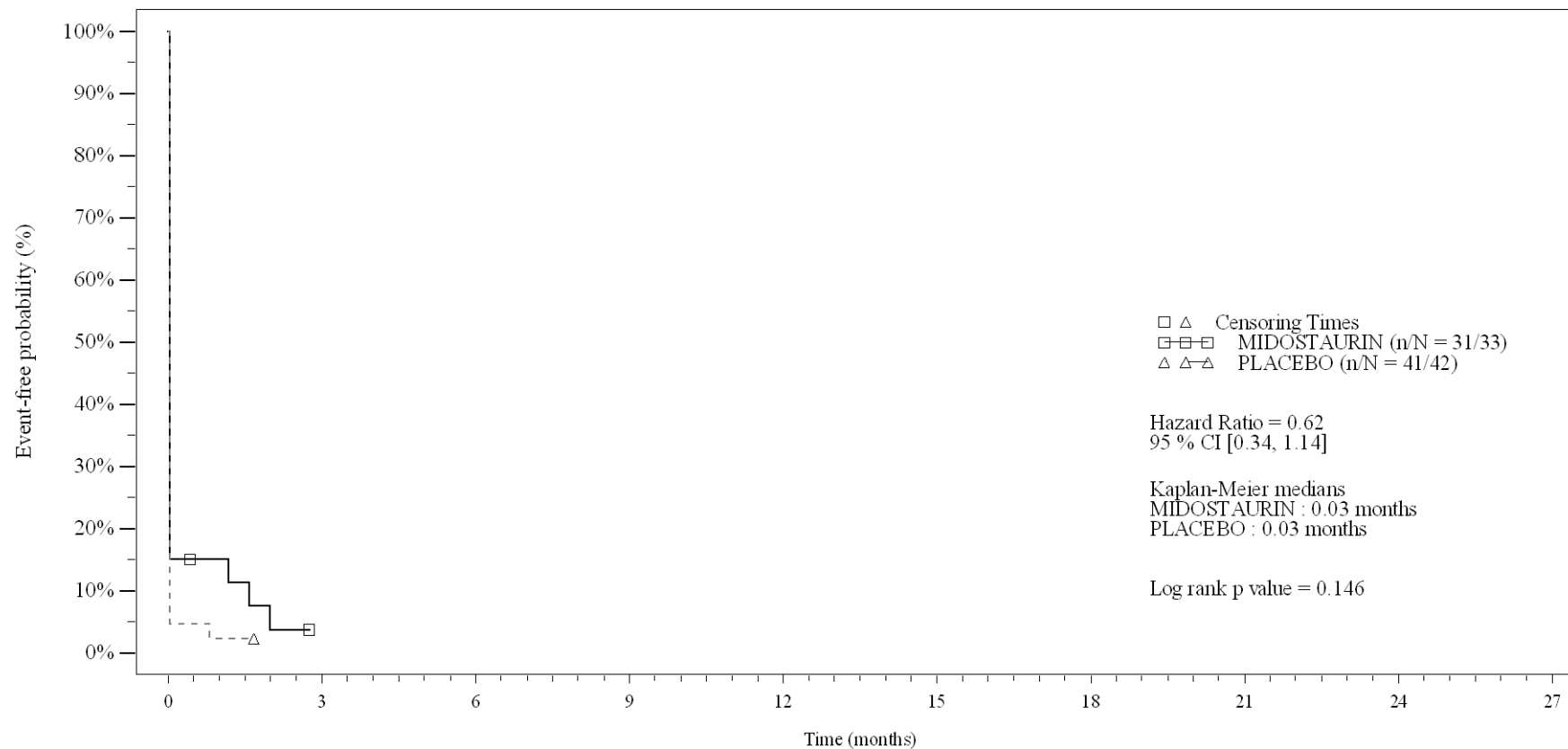
Subgroup : ECOG performance status (0 - 1) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
MIDOSTAURIN	312	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
PLACEBO	293	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Figure 5-4.5.1
AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (>= 2) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN		33	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO		42	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 1 of 39)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Renal toxicity

Treatment Groups				Comparison	
Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
No records met the criteria					

No records met the criteria

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 2 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Sex						
Male	100/169 (59.2)	3.38 [2.60, 5.06]	75/139 (54.0)	3.52 [3.06, 4.27]	0.87	[0.64, 1.17] 0.377
Female	88/176 (50.0)	5.49 [3.19, 6.37]	102/196 (52.0)	4.63 [2.96, 6.67]	1.01	[0.76, 1.34] 0.945
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	52/ 80 (65.0)	2.96 [1.87, 5.06]	45/ 71 (63.4)	4.14 [2.07, 6.93]	1.16	[0.77, 1.73] 0.454
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	93/158 (58.9)	4.04 [2.99, 5.49]	85/157 (54.1)	3.48 [2.96, 4.83]	0.89	[0.66, 1.20] 0.452
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	42/106 (39.6)	5.49 [4.99, 6.97]	44/104 (42.3)	5.62 [3.45, 7.69]	1.03	[0.67, 1.57] 0.866
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	52/ 80 (65.0)	2.96 [1.87, 5.06]	45/ 71 (63.4)	4.14 [2.07, 6.93]	1.16	[0.77, 1.73] 0.454

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 3 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	59/103 (57.3)	3.81 [2.69, 6.54]	47/ 95 (49.5)	4.17 [2.96, 6.67]	0.91	[0.62, 1.35] 0.649
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	76/161 (47.2)	5.49 [3.38, 5.65]	82/166 (49.4)	3.91 [3.12, 6.18]	0.96	[0.70, 1.31] 0.828
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	52/ 80 (65.0)	2.96 [1.87, 5.06]	45/ 71 (63.4)	4.14 [2.07, 6.93]	1.16	[0.77, 1.73] 0.454
ITD mutated patients	135/264 (51.1)	5.13 [3.38, 5.59]	130/262 (49.6)	3.91 [3.42, 5.72]	0.94	[0.74, 1.20] 0.672
Region						
North America: Yes	64/116 (55.2)	3.55 [2.73, 6.01]	64/109 (58.7)	3.48 [2.20, 4.67]	0.89	[0.63, 1.26] 0.546
North America: No	124/229 (54.1)	4.93 [3.12, 5.49]	113/226 (50.0)	4.27 [3.42, 6.05]	1.06	[0.82, 1.37] 0.617
Prior MDS (N)						
Yes	3/ 14 (21.4)	7.36 [5.39, NE]	11/ 15 (73.3)	1.22 [0.03, 8.25]	0.22	[0.06, 0.80] 0.013

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 4 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	185/331 (55.9)	4.04 [3.09, 5.49]	166/320 (51.9)	4.14 [3.45, 5.19]	1.07	[0.87, 1.32]	0.502
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	11/ 14 (78.6)	2.43 [1.58, 5.98]	1/ 3 (33.3)	NE [0.03, NE]	1.37	[0.17, 11.21]	0.758
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	8/ 11 (72.7)	2.99 [0.03, 5.49]	9/ 14 (64.3)	4.86 [1.41, 6.93]	1.23	[0.45, 3.34]	0.685
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	3/ 5 (60.0)	4.93 [0.03, NE]	2/ 5 (40.0)	7.59 [1.41, NE]	4.94	[0.49, 49.42]	0.136
Other	156/299 (52.2)	5.13 [3.19, 5.65]	159/299 (53.2)	3.75 [3.06, 4.83]	0.95	[0.76, 1.18]	0.674
Missing	10/ 16 (62.5)	3.02 [0.03, 8.21]	6/ 14 (42.9)	3.68 [1.87, NE]	1.45	[0.51, 4.16]	0.509
WBC category							
<50x 109/L	117/214 (54.7)	5.22 [3.09, 5.98]	106/198 (53.5)	3.48 [2.69, 6.57]	0.91	[0.70, 1.19]	0.559
>= 50x 109/L	67/127 (52.8)	4.04 [2.99, 5.49]	70/133 (52.6)	4.27 [3.45, 5.62]	1.17	[0.84, 1.64]	0.373
Race							
White	72/140 (51.4)	4.04 [2.73, 5.49]	69/121 (57.0)	3.48 [2.53, 5.62]	0.89	[0.64, 1.23]	0.500

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 5 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	4/ 7 (57.1)	7.16 [0.03, NE]	4/ 9 (44.4)	7.69 [0.03, NE]	1.77	[0.39, 8.16]	0.432
Asian	6/ 7 (85.7)	1.74 [0.03, NE]	4/ 5 (80.0)	1.51 [0.03, NE]	0.90	[0.24, 3.41]	0.901
Other	106/191 (55.5)	4.34 [3.12, 5.98]	100/200 (50.0)	4.27 [3.45, 6.05]	1.04	[0.79, 1.37]	0.741
ECOG performance category							
0 - 1	167/312 (53.5)	4.30 [3.12, 5.49]	157/293 (53.6)	3.91 [3.42, 4.93]	1.00	[0.80, 1.24]	0.976
>= 2	21/ 33 (63.6)	5.06 [1.58, 6.97]	20/ 42 (47.6)	3.48 [2.83, 6.21]	0.98	[0.52, 1.84]	0.940

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 6 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Sex						
Male	43/169 (25.4)	NE [NE, NE]	22/139 (15.8)	NE [NE, NE]	1.62	[0.97, 2.71] 0.059
Female	35/176 (19.9)	NE [NE, NE]	47/196 (24.0)	NE [NE, NE]	0.74	[0.48, 1.15] 0.194
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	16/ 80 (20.0)	NE [NE, NE]	22/ 71 (31.0)	NE [NE, NE]	0.54	[0.28, 1.03] 0.066
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	35/158 (22.2)	NE [NE, NE]	31/157 (19.7)	NE [NE, NE]	1.04	[0.64, 1.68] 0.882
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	26/106 (24.5)	NE [NE, NE]	16/104 (15.4)	NE [NE, NE]	1.71	[0.92, 3.20] 0.085
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	16/ 80 (20.0)	NE [NE, NE]	22/ 71 (31.0)	NE [NE, NE]	0.54	[0.28, 1.03] 0.066

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 7 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	19/103 (18.4)	NE [NE, NE]	16/ 95 (16.8)	NE [NE, NE]	1.01	[0.52, 1.97] 0.968
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	42/161 (26.1)	NE [NE, NE]	31/166 (18.7)	NE [NE, NE]	1.42	[0.90, 2.27] 0.133
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	16/ 80 (20.0)	NE [NE, NE]	22/ 71 (31.0)	NE [NE, NE]	0.54	[0.28, 1.03] 0.066
ITD mutated patients	61/264 (23.1)	NE [NE, NE]	47/262 (17.9)	NE [NE, NE]	1.27	[0.87, 1.86] 0.220
Region						
North America: Yes	16/116 (13.8)	NE [NE, NE]	19/109 (17.4)	NE [NE, NE]	0.78	[0.40, 1.51] 0.449
North America: No	62/229 (27.1)	NE [NE, NE]	50/226 (22.1)	NE [NE, NE]	1.13	[0.78, 1.65] 0.473
Prior MDS (N)						
Yes	3/ 14 (21.4)	NE [4.53, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	3.42	[0.35, 32.92]0.254

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 8 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
No	75/331 (22.7)	NE [NE, NE]	68/320 (21.3)	NE [NE, NE]	1.01	[0.72, 1.40] 0.951
Cytogenetic profile						
AML with t(8;21) (q22; q22)	3/ 14 (21.4)	NE [3.12, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.449
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)	2/ 11 (18.2)	NE [2.99, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	2.53	[0.23, 28.11]0.434
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 5 (20.0)	NE [2.53, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	0.87	[0.05, 13.95]0.919
Other	68/299 (22.7)	NE [NE, NE]	64/299 (21.4)	NE [NE, NE]	1.02	[0.73, 1.44] 0.882
Missing	4/ 16 (25.0)	NE [8.28, NE]	3/ 14 (21.4)	NE [1.41, NE]	0.58	[0.10, 3.46] 0.529
WBC category						
<50x 109/L	50/214 (23.4)	NE [NE, NE]	38/198 (19.2)	NE [NE, NE]	1.15	[0.75, 1.75] 0.488
>= 50x 109/L	26/127 (20.5)	NE [NE, NE]	31/133 (23.3)	NE [NE, NE]	0.85	[0.50, 1.43] 0.529
Race						
White	22/140 (15.7)	NE [NE, NE]	21/121 (17.4)	NE [NE, NE]	0.88	[0.49, 1.61] 0.669

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 9 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.03, NE]	2/ 9 (22.2)	NE [0.03, NE]	0.62	[0.06, 6.92]	0.689
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [1.64, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.361
Other	54/191 (28.3)	NE [NE, NE]	46/200 (23.0)	NE [NE, NE]	1.14	[0.77, 1.69]	0.485
ECOG performance category							
0 - 1	68/312 (21.8)	NE [NE, NE]	61/293 (20.8)	NE [NE, NE]	0.98	[0.69, 1.39]	0.951
>= 2	10/ 33 (30.3)	NE [NE, NE]	8/ 42 (19.0)	NE [NE, NE]	1.78	[0.70, 4.52]	0.256

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 10 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	25/169 (14.8)	NE [NE, NE]	12/139 (8.6)	NE [NE, NE]	1.66	[0.83, 3.30]	0.139
Female	21/176 (11.9)	NE [NE, NE]	28/196 (14.3)	NE [NE, NE]	0.77	[0.43, 1.35]	0.362
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	12/ 80 (15.0)	NE [NE, NE]	12/ 71 (16.9)	NE [NE, NE]	0.82	[0.37, 1.84]	0.643
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	22/158 (13.9)	NE [NE, NE]	19/157 (12.1)	NE [NE, NE]	1.03	[0.56, 1.91]	0.905
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	12/106 (11.3)	NE [NE, NE]	9/104 (8.7)	NE [NE, NE]	1.35	[0.57, 3.20]	0.491
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	12/ 80 (15.0)	NE [NE, NE]	12/ 71 (16.9)	NE [NE, NE]	0.82	[0.37, 1.84]	0.643

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 11 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	9/103 (8.7)	NE [NE, NE]	9/ 95 (9.5)	NE [NE, NE]	0.79	[0.31, 1.99] 0.618
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	25/161 (15.5)	NE [NE, NE]	19/166 (11.4)	NE [NE, NE]	1.33	[0.73, 2.42] 0.333
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	12/ 80 (15.0)	NE [NE, NE]	12/ 71 (16.9)	NE [NE, NE]	0.82	[0.37, 1.84] 0.643
ITD mutated patients	34/264 (12.9)	NE [NE, NE]	28/262 (10.7)	NE [NE, NE]	1.14	[0.69, 1.88] 0.594
Region						
North America: Yes	5/116 (4.3)	NE [NE, NE]	5/109 (4.6)	NE [NE, NE]	0.94	[0.27, 3.26] 0.926
North America: No	41/229 (17.9)	NE [NE, NE]	35/226 (15.5)	NE [NE, NE]	1.04	[0.66, 1.64] 0.816
Prior MDS (N)						
Yes	3/ 14 (21.4)	NE [4.53, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	3.42	[0.35, 32.92] 0.254

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 12 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	43/331 (13.0)	NE [NE, NE]	39/320 (12.2)	NE [NE, NE]	0.99	[0.64, 1.53]	0.988
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	2/ 14 (14.3)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.496
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)	2/ 11 (18.2)	NE [2.99, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	2.40	[0.21, 26.85]	0.465
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 5 (20.0)	NE [8.08, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.480
Other	39/299 (13.0)	NE [NE, NE]	38/299 (12.7)	NE [NE, NE]	0.97	[0.62, 1.52]	0.918
Missing	2/ 16 (12.5)	NE [8.28, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	1.35	[0.12, 15.67]	0.810
WBC category							
<50x 109/L	30/214 (14.0)	NE [NE, NE]	21/198 (10.6)	NE [NE, NE]	1.23	[0.70, 2.15]	0.454
>= 50x 109/L	15/127 (11.8)	NE [NE, NE]	19/133 (14.3)	NE [NE, NE]	0.80	[0.41, 1.58]	0.538
Race							
White	8/140 (5.7)	NE [NE, NE]	10/121 (8.3)	NE [NE, NE]	0.67	[0.26, 1.70]	0.396
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [1.64, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.361

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 13 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Other	37/191 (19.4)	NE [NE, NE]	30/200 (15.0)	NE [NE, NE]	1.18	[0.73, 1.91] 0.480
ECOG performance category						
0 - 1	38/312 (12.2)	NE [NE, NE]	38/293 (13.0)	NE [NE, NE]	0.87	[0.55, 1.36] 0.556
>= 2	8/ 33 (24.2)	NE [NE, NE]	2/ 42 (4.8)	NE [NE, NE]	5.67	[1.20, 26.73]0.014

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 14 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	67/169 (39.6)	NE [5.65, NE]	41/139 (29.5)	NE [NE, NE]	1.44	[0.97, 2.12]	0.072
Female	79/176 (44.9)	6.77 [3.42, NE]	97/196 (49.5)	4.57 [2.10, NE]	0.86	[0.64, 1.16]	0.303
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	30/ 80 (37.5)	NE [3.94, NE]	28/ 71 (39.4)	NE [4.90, NE]	0.90	[0.54, 1.51]	0.708
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	71/158 (44.9)	6.77 [3.02, NE]	71/157 (45.2)	4.83 [3.32, NE]	1.00	[0.72, 1.40]	0.917
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	45/106 (42.5)	NE [1.77, NE]	38/104 (36.5)	NE [4.57, NE]	1.20	[0.78, 1.85]	0.383
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	30/ 80 (37.5)	NE [3.94, NE]	28/ 71 (39.4)	NE [4.90, NE]	0.90	[0.54, 1.51]	0.708

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 15 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	45/103 (43.7)	6.77 [2.69, NE]	41/ 95 (43.2)	4.90 [2.66, NE]	1.06	[0.69, 1.62]	0.947
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	71/161 (44.1)	NE [3.02, NE]	68/166 (41.0)	NE [4.07, NE]	1.08	[0.77, 1.50]	0.602
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	30/ 80 (37.5)	NE [3.94, NE]	28/ 71 (39.4)	NE [4.90, NE]	0.90	[0.54, 1.51]	0.708
ITD mutated patients	116/264 (43.9)	NE [3.75, NE]	109/262 (41.6)	NE [4.07, NE]	1.08	[0.83, 1.40]	0.617
Region							
North America: Yes	18/116 (15.5)	NE [NE, NE]	17/109 (15.6)	NE [NE, NE]	0.97	[0.50, 1.88]	0.949
North America: No	128/229 (55.9)	1.64 [0.03, 3.84]	121/226 (53.5)	3.58 [1.68, 4.90]	1.07	[0.83, 1.38]	0.687
Prior MDS (N)							
Yes	6/ 14 (42.9)	NE [0.03, NE]	4/ 15 (26.7)	NE [0.03, NE]	1.70	[0.48, 6.08]	0.386

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 16 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	140/331 (42.3)	NE [3.98, NE]	134/320 (41.9)	13.80 [4.83, NE]	1.01	[0.79, 1.28]	0.979
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	6/ 14 (42.9)	NE [0.03, NE]	1/ 3 (33.3)	NE [0.03, NE]	1.21	[0.14, 10.21]	0.833
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	4/ 11 (36.4)	NE [0.03, NE]	7/ 14 (50.0)	4.90 [0.03, NE]	0.75	[0.22, 2.59]	0.570
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 5 (40.0)	3.55 [1.31, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [6.44, NE]	2.92	[0.26, 32.93]	0.364
Other	125/299 (41.8)	NE [5.22, NE]	124/299 (41.5)	NE [4.83, NE]	1.00	[0.78, 1.29]	0.994
Missing	9/ 16 (56.3)	3.02 [0.03, NE]	5/ 14 (35.7)	NE [1.87, NE]	1.77	[0.59, 5.32]	0.327
WBC category							
<50x 109/L	84/214 (39.3)	NE [5.88, NE]	83/198 (41.9)	13.80 [4.07, NE]	0.90	[0.66, 1.21]	0.439
>= 50x 109/L	60/127 (47.2)	3.98 [1.41, NE]	53/133 (39.8)	NE [4.57, NE]	1.31	[0.90, 1.90]	0.168
Race							
White	34/140 (24.3)	NE [NE, NE]	26/121 (21.5)	NE [NE, NE]	1.12	[0.67, 1.86]	0.652

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 17 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American		NE [NE, NE]	2/ 9 (22.2)	NE [0.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.197
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [0.99, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.398
Other	111/191 (58.1)	1.18 [0.03, 3.75]	110/200 (55.0)	3.32 [1.25, 4.83]	1.11	[0.85, 1.44]	0.588
ECOG performance category							
0 - 1	132/312 (42.3)	NE [3.98, NE]	124/293 (42.3)	13.80 [4.57, NE]	1.01	[0.79, 1.29]	0.982
>= 2	14/ 33 (42.4)	NE [1.58, NE]	14/ 42 (33.3)	NE [4.83, NE]	1.21	[0.57, 2.55]	0.586

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 18 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Sex						
Male	153/169 (90.5)	0.03 [NE, NE]	118/139 (84.9)	0.03 [NE, NE]	1.25	[0.97, 1.63] 0.046
Female	167/176 (94.9)	0.03 [NE, NE]	175/196 (89.3)	0.03 [NE, NE]	1.22	[0.95, 1.55] 0.045
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	71/ 80 (88.8)	0.03 [NE, NE]	63/ 71 (88.7)	0.03 [NE, NE]	1.01	[0.69, 1.47] 0.673
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	151/158 (95.6)	0.03 [NE, NE]	138/157 (87.9)	0.03 [NE, NE]	1.23	[0.95, 1.59] 0.038
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	97/106 (91.5)	0.03 [NE, NE]	89/104 (85.6)	0.03 [NE, NE]	1.36	[0.99, 1.87] 0.050
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	71/ 80 (88.8)	0.03 [NE, NE]	63/ 71 (88.7)	0.03 [NE, NE]	1.01	[0.69, 1.47] 0.673

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 19 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	97/103 (94.2)	0.03 [NE, NE]	82/ 95 (86.3)	0.03 [NE, NE]	1.20	[0.87, 1.66]	0.121
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	151/161 (93.8)	0.03 [NE, NE]	145/166 (87.3)	0.03 [NE, NE]	1.33	[1.03, 1.72]	0.016
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	71/ 80 (88.8)	0.03 [NE, NE]	63/ 71 (88.7)	0.03 [NE, NE]	1.01	[0.69, 1.47]	0.673
ITD mutated patients	248/264 (93.9)	0.03 [NE, NE]	228/262 (87.0)	0.03 [NE, NE]	1.29	[1.05, 1.57]	0.004
Region							
North America: Yes	107/116 (92.2)	0.03 [NE, NE]	97/109 (89.0)	0.03 [NE, NE]	1.09	[0.81, 1.48]	0.345
North America: No	213/229 (93.0)	0.03 [NE, NE]	196/226 (86.7)	0.03 [NE, NE]	1.26	[1.02, 1.57]	0.015
Prior MDS (N)							
Yes	12/ 14 (85.7)	0.03 [NE, NE]	13/ 15 (86.7)	0.03 [0.03, 1.15]	1.04	[0.44, 2.42]	0.836

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 20 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	308/331 (93.1)	0.03 [NE, NE]	280/320 (87.5)	0.03 [NE, NE]	1.21	[1.01, 1.45]	0.007
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	3/ 3 (100)	0.03 [NE, NE]	0.05	[0.00, NE]	0.499
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	11/ 11 (100)	0.03 [NE, NE]	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	0.04	[0.00, NE]	0.259
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	5/ 5 (100)	0.03 [0.03, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.134
Other	274/299 (91.6)	0.03 [NE, NE]	259/299 (86.6)	0.03 [NE, NE]	1.22	[1.01, 1.48]	0.017
Missing	16/ 16 (100)	0.03 [NE, NE]	12/ 14 (85.7)	0.03 [NE, NE]	1.72	[0.71, 4.18]	0.100
WBC category							
<50x 109/L	199/214 (93.0)	0.03 [NE, NE]	178/198 (89.9)	0.03 [NE, NE]	1.07	[0.85, 1.35]	0.522
≥ 50x 109/L	117/127 (92.1)	0.03 [NE, NE]	111/133 (83.5)	0.03 [NE, NE]	1.39	[1.04, 1.85]	0.005
Race							
White	129/140 (92.1)	0.03 [NE, NE]	105/121 (86.8)	0.03 [NE, NE]	1.25	[0.94, 1.67]	0.048

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 21 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	6/ 7 (85.7)	0.03 [0.03, 0.82]	5/ 9 (55.6)	0.82 [0.03, NE]	2.22	[0.64, 7.73]	0.203
Asian	7/ 7 (100)	0.03 [0.03, 0.76]	5/ 5 (100)	0.03 [0.03, NE]	1.21	[0.32, 4.63]	0.573
Other	178/191 (93.2)	0.03 [NE, NE]	178/200 (89.0)	0.03 [NE, NE]	1.15	[0.91, 1.44]	0.154
ECOG performance category							
0 - 1	292/312 (93.6)	0.03 [NE, NE]	258/293 (88.1)	0.03 [NE, NE]	1.22	[1.01, 1.47]	0.006
>= 2	28/ 33 (84.8)	0.03 [NE, NE]	35/ 42 (83.3)	0.03 [NE, NE]	1.11	[0.65, 1.90]	0.890

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 22 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Sex						
Male	66/169 (39.1)	NE [4.07, NE]	51/139 (36.7)	NE [6.47, NE]	1.10	[0.76, 1.59] 0.656
Female	56/176 (31.8)	NE [8.90, NE]	75/196 (38.3)	NE [10.48, NE]	0.77	[0.55, 1.10] 0.159
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	30/ 80 (37.5)	NE [4.53, NE]	29/ 71 (40.8)	NE [5.88, NE]	0.88	[0.53, 1.48] 0.662
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	63/158 (39.9)	NE [4.01, NE]	56/157 (35.7)	NE [10.48, NE]	1.11	[0.78, 1.60] 0.520
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	28/106 (26.4)	NE [NE, NE]	39/104 (37.5)	16.82 [6.05, NE]	0.67	[0.41, 1.08] 0.082
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	30/ 80 (37.5)	NE [4.53, NE]	29/ 71 (40.8)	NE [5.88, NE]	0.88	[0.53, 1.48] 0.662

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 23 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	42/103 (40.8)	NE [4.01, NE]	33/ 95 (34.7)	NE [10.48, NE]	1.18	[0.75, 1.87]	0.439
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	49/161 (30.4)	NE [NE, NE]	62/166 (37.3)	NE [8.77, NE]	0.78	[0.54, 1.14]	0.180
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	30/ 80 (37.5)	NE [4.53, NE]	29/ 71 (40.8)	NE [5.88, NE]	0.88	[0.53, 1.48]	0.662
ITD mutated patients	91/264 (34.5)	NE [8.90, NE]	95/262 (36.3)	NE [10.48, NE]	0.93	[0.70, 1.24]	0.624
Region							
North America: Yes	22/116 (19.0)	NE [NE, NE]	27/109 (24.8)	NE [NE, NE]	0.74	[0.42, 1.30]	0.284
North America: No	100/229 (43.7)	6.08 [3.94, NE]	99/226 (43.8)	11.20 [5.62, NE]	0.98	[0.74, 1.30]	0.918
Prior MDS (N)							
Yes	5/ 14 (35.7)	NE [0.03, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [1.84, NE]	2.19	[0.52, 9.27]	0.296

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 24 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	117/331 (35.3)	NE [8.90, NE]	123/320 (38.4)	NE [10.48, NE]	0.89	[0.69, 1.14]	0.359
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	10/ 14 (71.4)	1.08 [0.03, 3.29]	1/ 3 (33.3)	NE [1.18, NE]	3.20	[0.41, 25.12]	0.241
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	6/ 11 (54.5)	4.53 [0.03, NE]	6/ 14 (42.9)	NE [0.03, NE]	1.25	[0.40, 3.91]	0.667
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 5 (40.0)	NE [0.03, NE]	3/ 5 (60.0)	2.17 [0.03, NE]	0.70	[0.12, 4.24]	0.694
Other	97/299 (32.4)	NE [NE, NE]	110/299 (36.8)	NE [11.20, NE]	0.85	[0.64, 1.11]	0.232
Missing	7/ 16 (43.8)	NE [0.03, NE]	6/ 14 (42.9)	8.77 [0.82, NE]	1.17	[0.39, 3.49]	0.838
WBC category							
<50x 109/L	79/214 (36.9)	NE [6.77, NE]	74/198 (37.4)	NE [10.48, NE]	0.98	[0.71, 1.35]	0.899
>= 50x 109/L	42/127 (33.1)	NE [6.08, NE]	51/133 (38.3)	NE [5.88, NE]	0.83	[0.55, 1.25]	0.376
Race							
White	44/140 (31.4)	NE [8.90, NE]	43/121 (35.5)	NE [15.05, NE]	0.85	[0.56, 1.30]	0.484

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 25 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American		NE [NE, NE]	3/ 9 (33.3)	9.95 [0.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.096
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.398
Other	77/191 (40.3)	NE [5.16, NE]	80/200 (40.0)	16.82 [6.05, NE]	1.00	[0.73, 1.37]	0.970
ECOG performance category							
0 - 1	109/312 (34.9)	NE [NE, NE]	108/293 (36.9)	NE [10.48, NE]	0.94	[0.72, 1.23]	0.627
>= 2	13/ 33 (39.4)	NE [3.68, NE]	18/ 42 (42.9)	NE [1.35, NE]	0.78	[0.38, 1.60]	0.529

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 26 of 39)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hyperthyroidism

Treatment Groups		Comparison	
Midostaurin N=345	Placebo N=335	HR	[95% CI] p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]

No records met the criteria

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 27 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	71/169 (42.0)	11.89 [5.42, NE]	47/139 (33.8)	NE [7.10, NE]	1.21	[0.84, 1.75]	0.298
Female	70/176 (39.8)	7.56 [5.55, 17.87]	88/196 (44.9)	3.91 [2.76, NE]	0.73	[0.53, 1.00]	0.053
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	33/ 80 (41.3)	17.12 [4.80, NE]	32/ 71 (45.1)	3.91 [2.40, NE]	0.79	[0.49, 1.30]	0.369
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	75/158 (47.5)	6.77 [4.04, 8.21]	61/157 (38.9)	7.10 [4.67, NE]	1.13	[0.80, 1.59]	0.514
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	32/106 (30.2)	NE [8.77, NE]	40/104 (38.5)	NE [3.29, NE]	0.70	[0.44, 1.12]	0.158
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	33/ 80 (41.3)	17.12 [4.80, NE]	32/ 71 (45.1)	3.91 [2.40, NE]	0.79	[0.49, 1.30]	0.369

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 28 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	45/103 (43.7)	7.56 [5.65, 9.89]	32/ 95 (33.7)	NE [7.10, NE]	1.25	[0.79, 1.97]	0.341
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	62/161 (38.5)	8.77 [5.42, NE]	69/166 (41.6)	6.34 [4.04, NE]	0.81	[0.58, 1.15]	0.252
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	33/ 80 (41.3)	17.12 [4.80, NE]	32/ 71 (45.1)	3.91 [2.40, NE]	0.79	[0.49, 1.30]	0.369
ITD mutated patients	107/264 (40.5)	8.21 [6.05, 13.60]	101/262 (38.5)	7.16 [5.26, NE]	0.95	[0.72, 1.24]	0.700
Region							
North America: Yes	20/116 (17.2)	22.24 [18.96, NE]	23/109 (21.1)	NE [NE, NE]	0.74	[0.40, 1.34]	0.337
North America: No	121/229 (52.8)	4.04 [2.92, 5.68]	112/226 (49.6)	3.09 [2.33, 5.26]	0.93	[0.71, 1.20]	0.537
Prior MDS (N)							
Yes	5/ 14 (35.7)	2.92 [1.02, NE]	4/ 15 (26.7)	NE [1.84, NE]	1.74	[0.46, 6.56]	0.407

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 29 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	136/331 (41.1)	8.21 [5.68, 17.87]	131/320 (40.9)	7.10 [4.04, NE]	0.89	[0.70, 1.13]	0.351
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	6/ 14 (42.9)	18.96 [0.03, NE]	2/ 3 (66.7)	0.03 [0.03, NE]	0.29	[0.05, 1.69]	0.190
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	4/ 11 (36.4)	22.24 [5.68, NE]	6/ 14 (42.9)	NE [0.85, NE]	0.71	[0.20, 2.55]	0.570
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 5 (40.0)	8.08 [1.41, NE]	2/ 5 (40.0)	NE [0.03, NE]	0.39	[0.03, 4.34]	0.448
Other	121/299 (40.5)	8.21 [5.55, 13.60]	118/299 (39.5)	7.10 [4.67, NE]	0.93	[0.72, 1.20]	0.585
Missing	8/ 16 (50.0)	NE [0.03, NE]	7/ 14 (50.0)	2.37 [0.03, NE]	1.13	[0.41, 3.15]	0.902
WBC category							
<50x 109/L	87/214 (40.7)	8.21 [6.05, 18.96]	82/198 (41.4)	7.10 [3.52, NE]	0.82	[0.61, 1.11]	0.202
>= 50x 109/L	52/127 (40.9)	6.21 [3.81, NE]	53/133 (39.8)	6.34 [3.52, NE]	0.99	[0.68, 1.46]	0.994
Race							
White	32/140 (22.9)	NE [NE, NE]	31/121 (25.6)	NE [12.81, NE]	0.82	[0.50, 1.34]	0.445

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 30 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American		NE [NE, NE]	2/ 9 (22.2)	NE [0.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.197
Asian	3/ 7 (42.9)	18.96 [0.03, NE]	2/ 5 (40.0)	NE [0.03, NE]	0.84	[0.14, 5.22]	0.855
Other	106/191 (55.5)	4.57 [2.53, 6.05]	100/200 (50.0)	3.12 [2.37, 5.19]	0.96	[0.73, 1.27]	0.763
ECOG performance category							
0 - 1	126/312 (40.4)	8.08 [5.68, 18.96]	123/293 (42.0)	6.34 [3.52, NE]	0.85	[0.66, 1.10]	0.222
>= 2	15/ 33 (45.5)	8.21 [3.29, NE]	12/ 42 (28.6)	NE [NE, NE]	1.48	[0.69, 3.18]	0.330

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 31 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	10/169 (5.9)	NE [NE, NE]	7/139 (5.0)	NE [NE, NE]	1.09	[0.41, 2.87]	0.859
Female	7/176 (4.0)	NE [NE, NE]	11/196 (5.6)	NE [NE, NE]	0.69	[0.27, 1.78]	0.434
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	2/ 80 (2.5)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	0.55	[0.09, 3.30]	0.508
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	10/158 (6.3)	NE [NE, NE]	8/157 (5.1)	NE [NE, NE]	1.13	[0.45, 2.88]	0.800
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	5/106 (4.7)	NE [NE, NE]	7/104 (6.7)	NE [NE, NE]	0.69	[0.22, 2.18]	0.534
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	2/ 80 (2.5)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	0.55	[0.09, 3.30]	0.508

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 32 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	4/103 (3.9)	NE [NE, NE]	3/ 95 (3.2)	NE [NE, NE]	1.03	[0.23, 4.62]	0.974
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	11/161 (6.8)	NE [NE, NE]	12/166 (7.2)	NE [NE, NE]	0.92	[0.40, 2.08]	0.839
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	2/ 80 (2.5)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	0.55	[0.09, 3.30]	0.508
ITD mutated patients	15/264 (5.7)	NE [NE, NE]	15/262 (5.7)	NE [NE, NE]	0.93	[0.45, 1.90]	0.835
Region							
North America: Yes	2/116 (1.7)	NE [NE, NE]	2/109 (1.8)	NE [NE, NE]	0.81	[0.11, 5.79]	0.831
North America: No	15/229 (6.6)	NE [NE, NE]	16/226 (7.1)	NE [NE, NE]	0.88	[0.44, 1.78]	0.718
Prior MDS (N)							
Yes		NE [NE, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.150

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 33 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	17/331 (5.1)	NE [NE, NE]	16/320 (5.0)	NE [NE, NE]	0.96	[0.49, 1.91]	0.916
Cytogenetic profile							
AML with 11q23 (MLL) abnormalities		NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.317
Other	17/299 (5.7)	NE [NE, NE]	17/299 (5.7)	NE [NE, NE]	0.95	[0.49, 1.87]	0.880
WBC category							
<50x 109/L	9/214 (4.2)	NE [NE, NE]	11/198 (5.6)	NE [NE, NE]	0.71	[0.29, 1.71]	0.439
>= 50x 109/L	8/127 (6.3)	NE [NE, NE]	7/133 (5.3)	NE [NE, NE]	1.21	[0.44, 3.34]	0.715
Race							
White	3/140 (2.1)	NE [NE, NE]	3/121 (2.5)	NE [NE, NE]	0.78	[0.16, 3.89]	0.761
Black or African American		NE [NE, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.378
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [0.99, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.398
Other	13/191 (6.8)	NE [NE, NE]	14/200 (7.0)	NE [NE, NE]	0.93	[0.44, 1.98]	0.838

ECOG performance category

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 34 of 39)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
0 - 1	16/312 (5.1)	NE [NE, NE]	15/293 (5.1)	NE [NE, NE]	0.95	[0.47, 1.92]	0.882
>= 2	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	3/ 42 (7.1)	NE [NE, NE]	0.42	[0.04, 4.01]	0.435

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 35 of 39)
 Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Reproductive toxicity

	Treatment Groups		Comparison		
	Midostaurin N=345	Placebo N=335	HR	[95% CI]	p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		

No records met the criteria

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 36 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Sex						
Male	105/169 (62.1)	1.22 [0.03, 2.53]	93/139 (66.9)	0.82 [0.03, 2.17]	0.86	[0.65, 1.15] 0.288
Female	117/176 (66.5)	0.07 [0.03, 1.51]	137/196 (69.9)	0.03 [0.03, 0.99]	0.86	[0.67, 1.10] 0.250
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	48/ 80 (60.0)	1.45 [0.03, 5.85]	47/ 71 (66.2)	0.03 [0.03, 3.02]	0.82	[0.54, 1.23] 0.313
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	105/158 (66.5)	0.41 [0.03, 1.41]	110/157 (70.1)	0.03 [0.03, 1.18]	0.85	[0.64, 1.11] 0.251
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	68/106 (64.2)	1.28 [0.03, 2.53]	70/104 (67.3)	0.05 [0.03, 2.92]	0.90	[0.64, 1.26] 0.581
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	48/ 80 (60.0)	1.45 [0.03, 5.85]	47/ 71 (66.2)	0.03 [0.03, 3.02]	0.82	[0.54, 1.23] 0.313

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 37 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	69/103 (67.0)	0.03 [0.03, 1.22]	66/ 95 (69.5)	0.03 [0.03, 1.54]	0.93	[0.66, 1.32]	0.609
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	104/161 (64.6)	1.38 [0.03, 2.14]	114/166 (68.7)	0.03 [0.03, 0.99]	0.83	[0.63, 1.08]	0.221
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	48/ 80 (60.0)	1.45 [0.03, 5.85]	47/ 71 (66.2)	0.03 [0.03, 3.02]	0.82	[0.54, 1.23]	0.313
ITD mutated patients	173/264 (65.5)	0.99 [0.03, 1.48]	181/262 (69.1)	0.03 [0.03, 0.99]	0.86	[0.69, 1.06]	0.182
Region							
North America: Yes	84/116 (72.4)	0.03 [0.03, 1.48]	82/109 (75.2)	0.03 [NE, NE]	0.79	[0.58, 1.08]	0.247
North America: No	138/229 (60.3)	1.31 [0.03, 2.79]	148/226 (65.5)	1.08 [0.03, 2.37]	0.86	[0.68, 1.09]	0.159
Prior MDS (N)							
Yes	8/ 14 (57.1)	3.53 [0.03, NE]	13/ 15 (86.7)	0.03 [NE, NE]	0.37	[0.14, 0.97]	0.028

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 38 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	214/331 (64.7)	1.08 [0.03, 1.51]	217/320 (67.8)	0.03 [0.03, 1.08]	0.88	[0.73, 1.07]	0.196
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	8/ 14 (57.1)	2.55 [0.03, NE]	2/ 3 (66.7)	1.18 [0.03, NE]	0.84	[0.17, 4.17]	0.687
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	6/ 11 (54.5)	14.75 [0.03, NE]	10/ 14 (71.4)	1.18 [0.03, 4.60]	0.75	[0.25, 2.21]	0.536
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	5/ 5 (100)	0.82 [0.03, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [0.03, NE]	0.30	[0.07, 1.34]	0.127
Other	194/299 (64.9)	1.08 [0.03, 1.51]	204/299 (68.2)	0.03 [0.03, 0.82]	0.86	[0.71, 1.05]	0.175
Missing	9/ 16 (56.3)	3.93 [0.03, NE]	9/ 14 (64.3)	3.42 [0.03, NE]	0.80	[0.30, 2.11]	0.498
WBC category							
<50x 109/L	139/214 (65.0)	1.18 [0.03, 1.58]	139/198 (70.2)	0.03 [0.03, 0.99]	0.80	[0.63, 1.02]	0.062
>= 50x 109/L	80/127 (63.0)	1.08 [0.03, 1.68]	88/133 (66.2)	0.82 [0.03, 2.46]	0.92	[0.68, 1.25]	0.672
Race							
White	97/140 (69.3)	0.82 [0.03, 1.58]	82/121 (67.8)	0.03 [0.03, 0.82]	0.91	[0.68, 1.23]	0.826

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.2 (Page 39 of 39)
Grade 1/2 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]	6/ 9 (66.7)	0.03 [0.03, NE]	0.27	[0.05, 1.38]	0.097
Asian	5/ 7 (71.4)	0.03 [0.03, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	0.01	[0.00, NE]	0.106
Other	118/191 (61.8)	1.08 [0.03, 2.53]	137/200 (68.5)	0.79 [0.03, 2.00]	0.85	[0.66, 1.09]	0.110
ECOG performance category							
0 - 1	200/312 (64.1)	0.85 [0.03, 1.48]	208/293 (71.0)	0.03 [0.03, 0.79]	0.81	[0.66, 0.99]	0.036
>= 2	22/ 33 (66.7)	3.42 [0.03, 5.06]	22/ 42 (52.4)	2.46 [0.03, NE]	1.20	[0.66, 2.18]	0.503

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

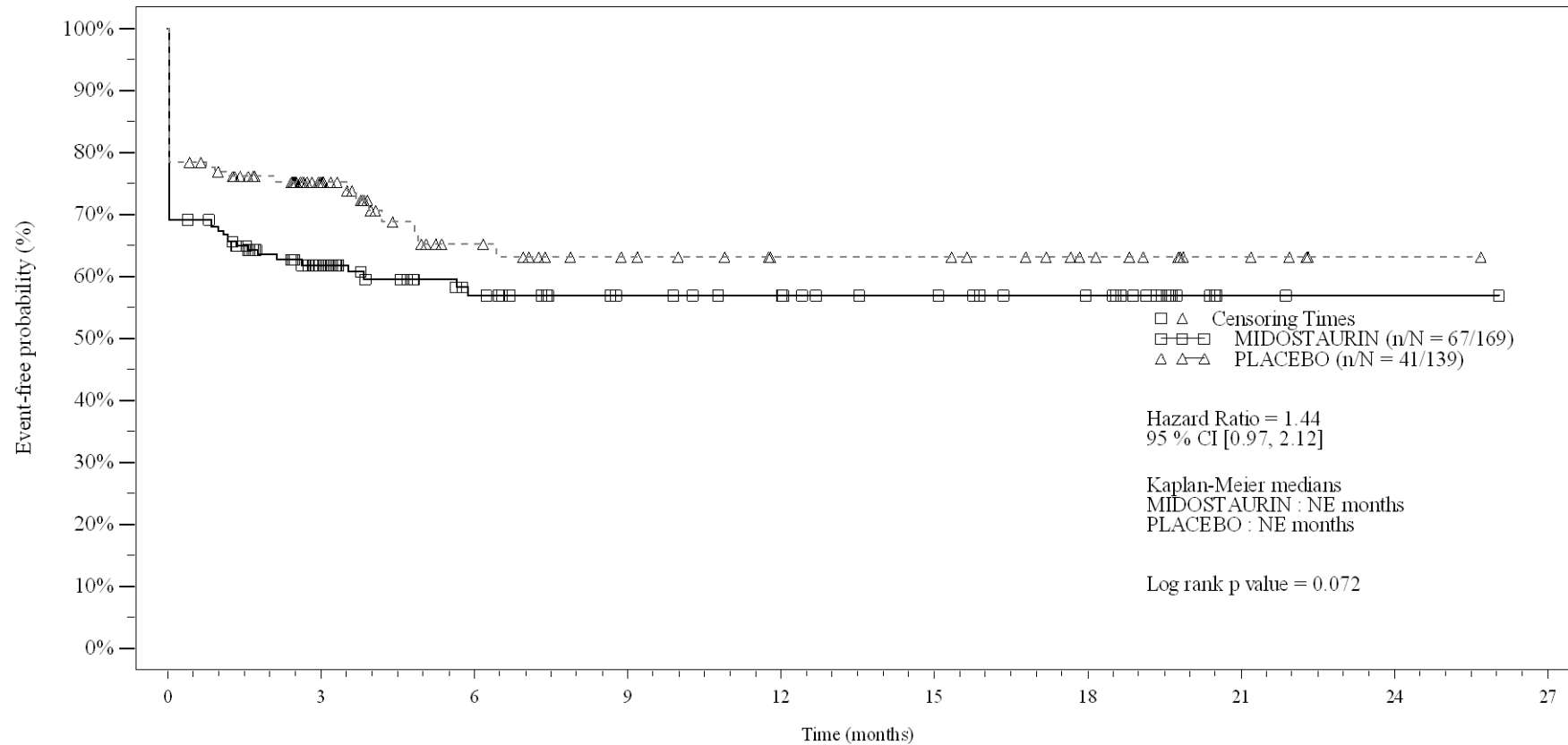
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_452.sas@@/main/6 27JUN23:16:29

Final version

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

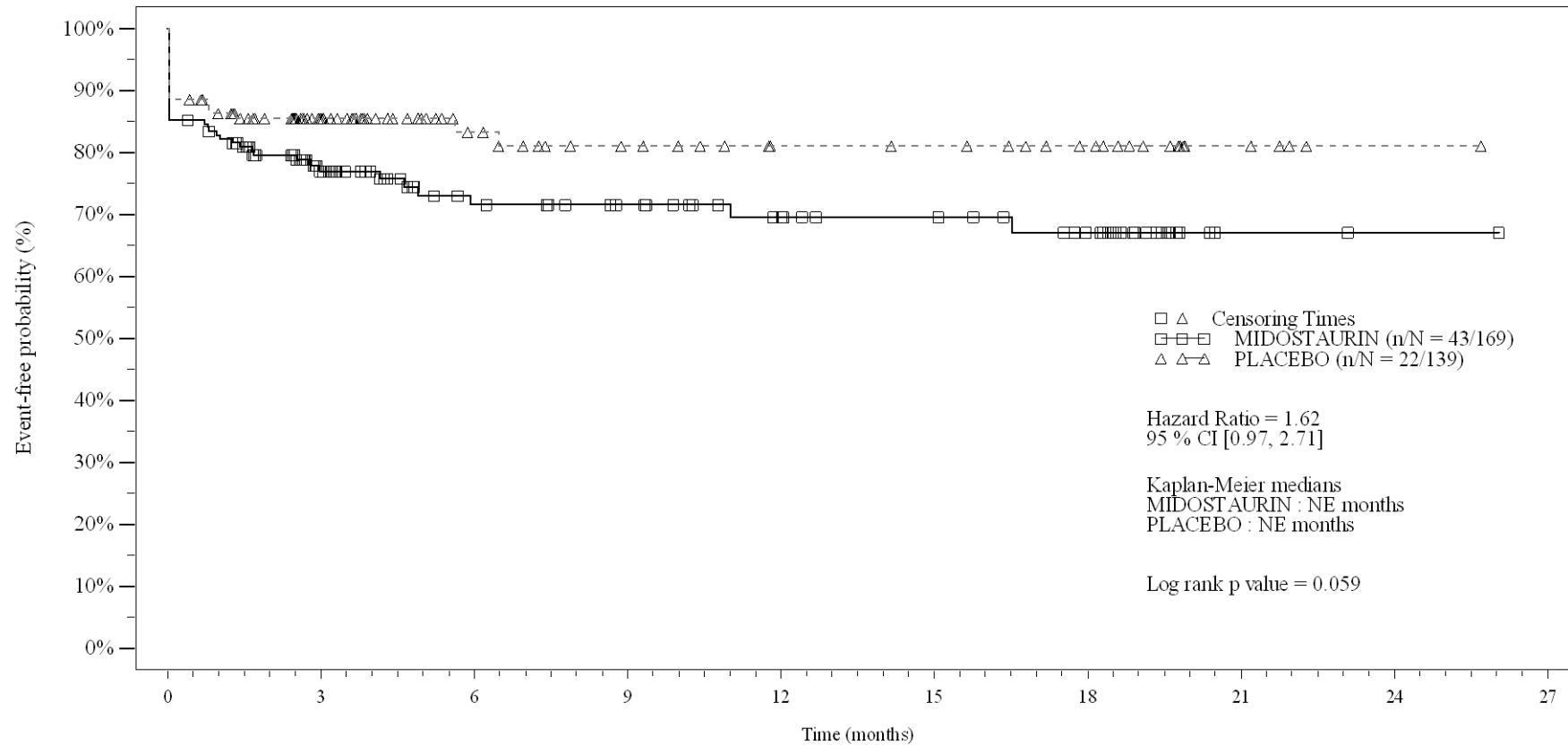
Subgroup : Gender (Male) : Bleeding



No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	169	64	42	31	28	23	18	2	1	0	0
PLACEBO	139	59	32	23	18	18	12	5	1	0	0

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

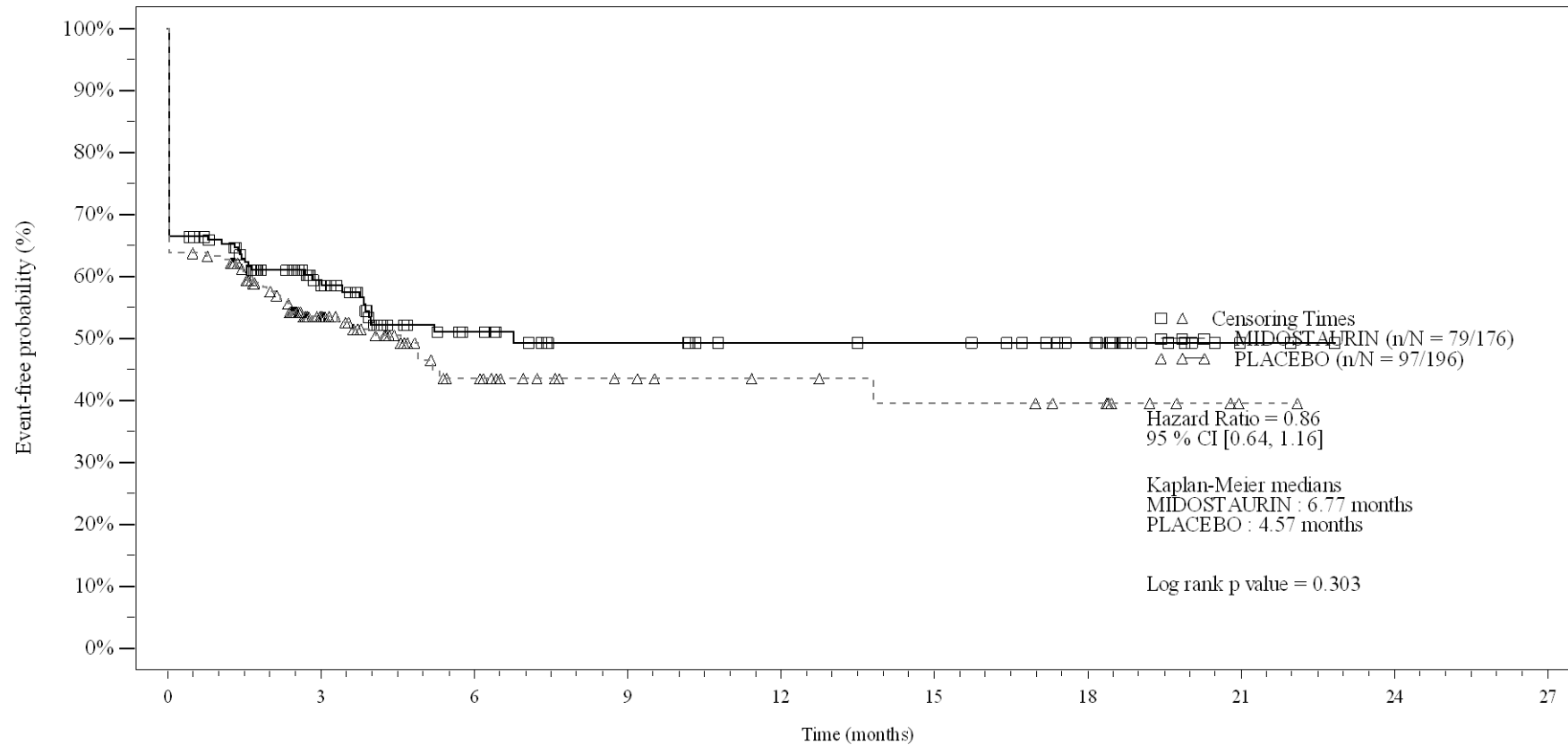
Subgroup : Gender (Male) : Cardiac toxicity



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	169	79	50	42	34	30	22	2	1	0
PLACEBO	139	66	37	28	22	21	16	5	1	0

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

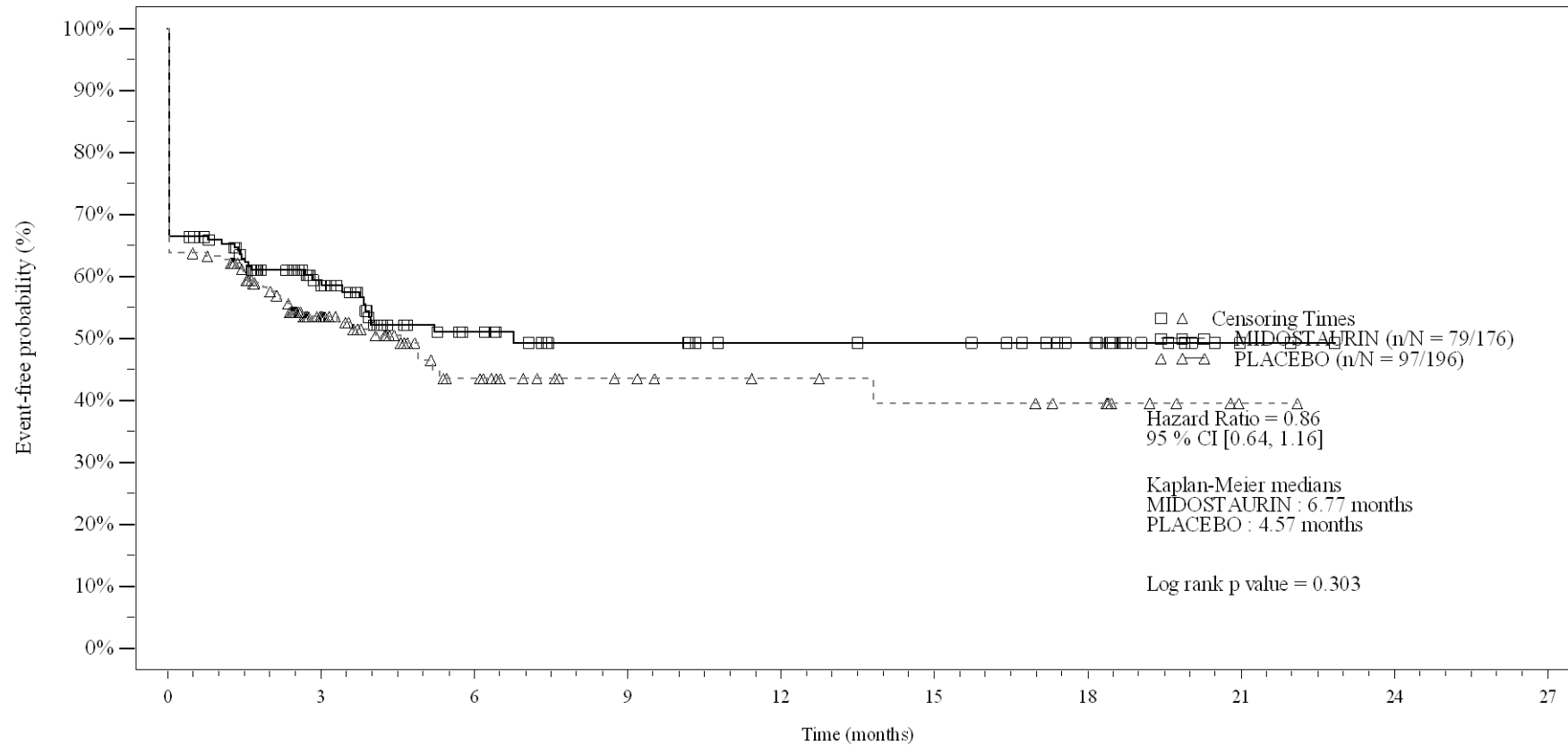
Subgroup : Gender (Female) : Bleeding



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	176	67	36	27	23	22	16	2	0	0
PLACEBO	196	61	27	15	12	10	8	1	0	0

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

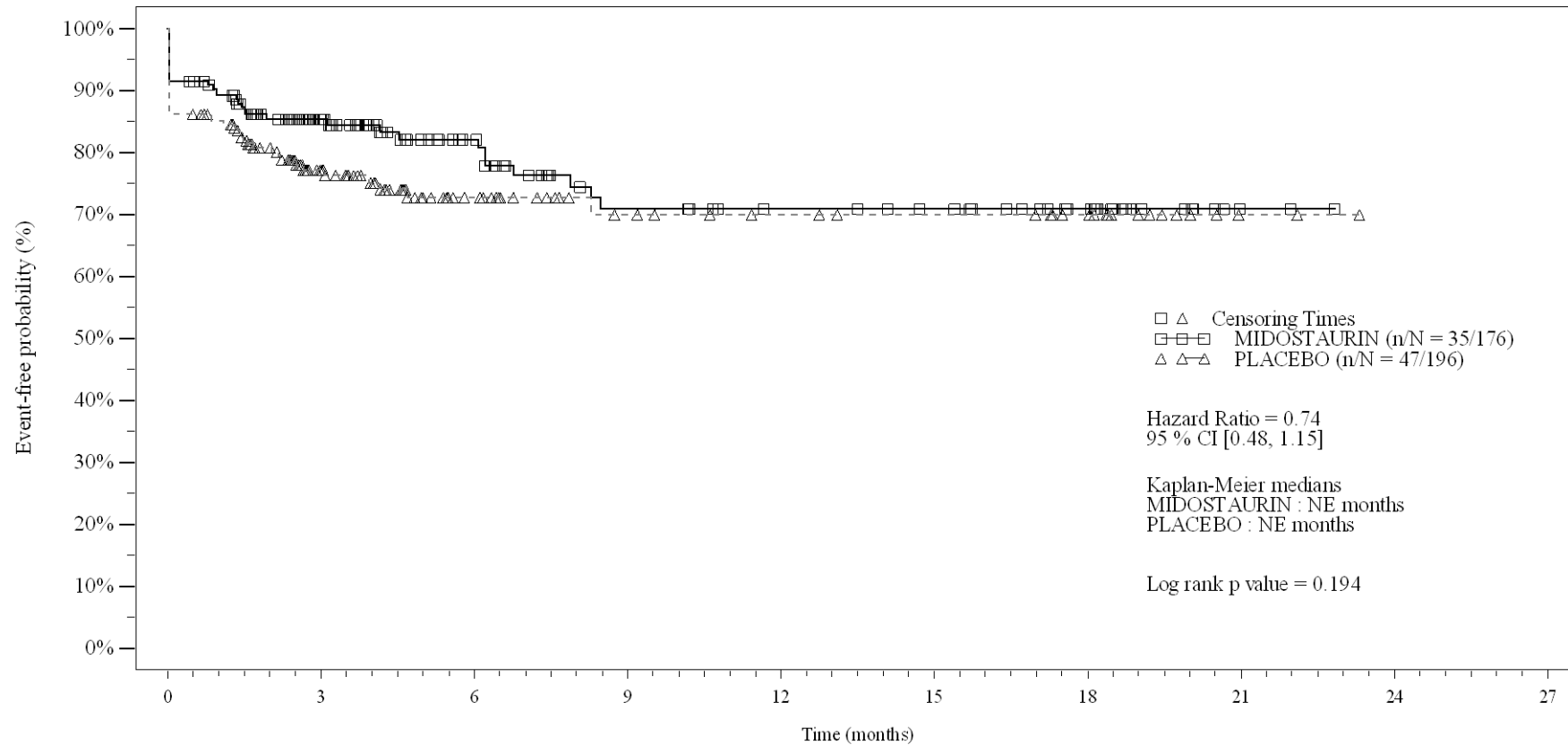
Subgroup : Gender (Female) : Bleeding



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	176	67	36	27	23	22	16	2	0	0
PLACEBO	196	61	27	15	12	10	8	1	0	0

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

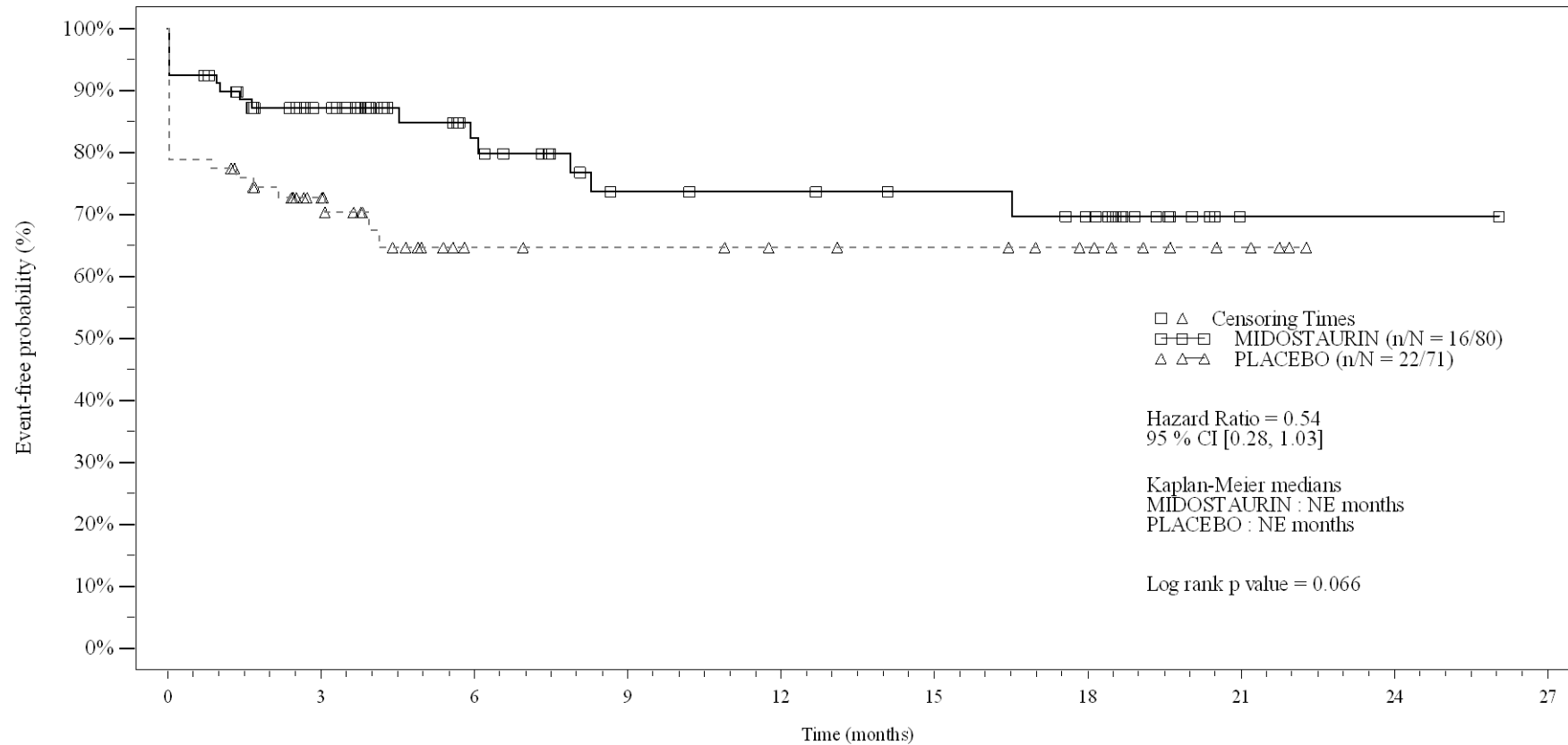
Subgroup : Gender (Female) : Cardiac toxicity



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	176	95	59	39	34	31	20	2	0	0
PLACEBO	196	84	41	24	20	18	14	2	0	0

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

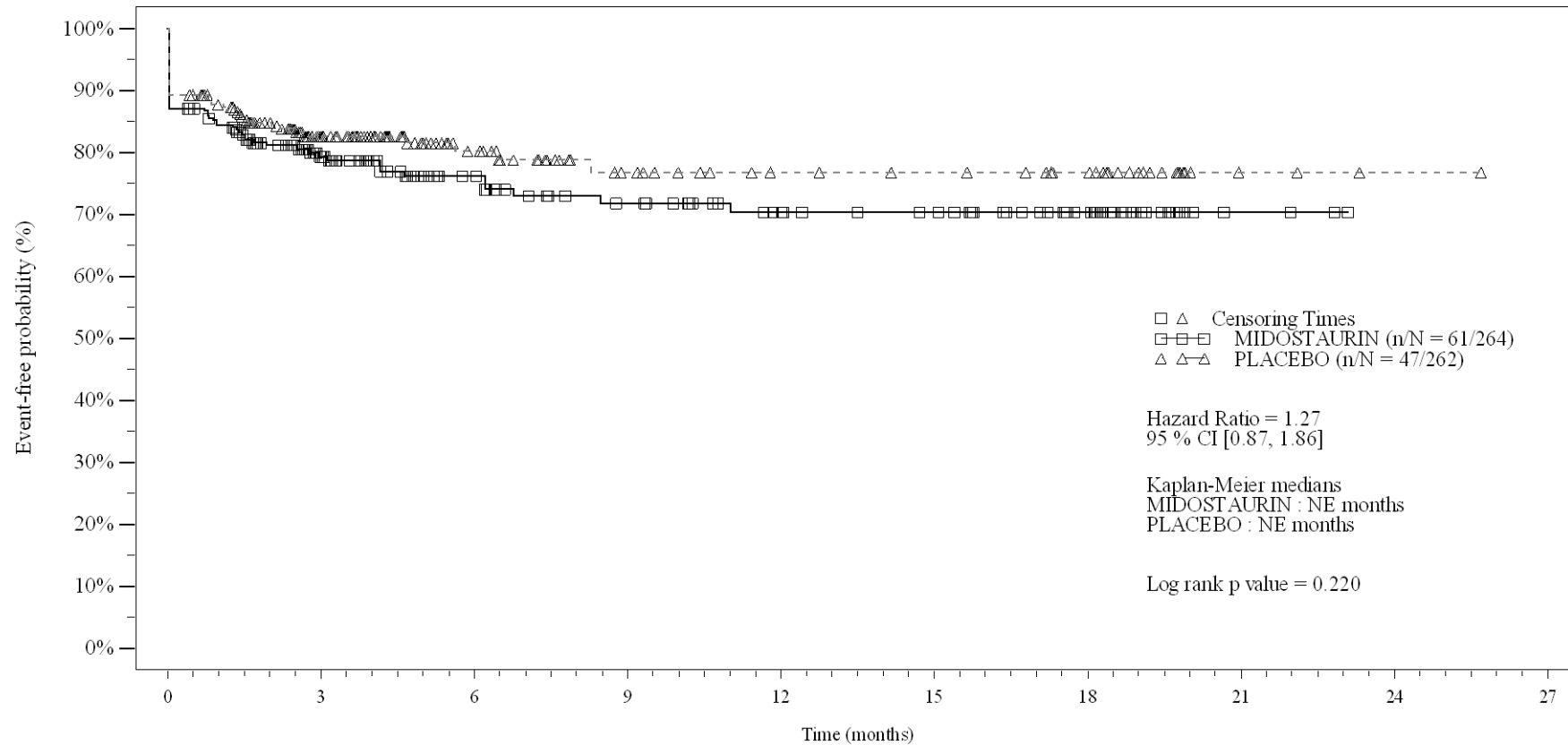
Subgroup : FLT3 mutation subtype (TKD mutated patients) : Cardiac toxicity



No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
MIDOSTAURIN	80	50	33	22	21	19	16	1	1	0	
PLACEBO	71	33	16	15	13	12	9	4	0	0	

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

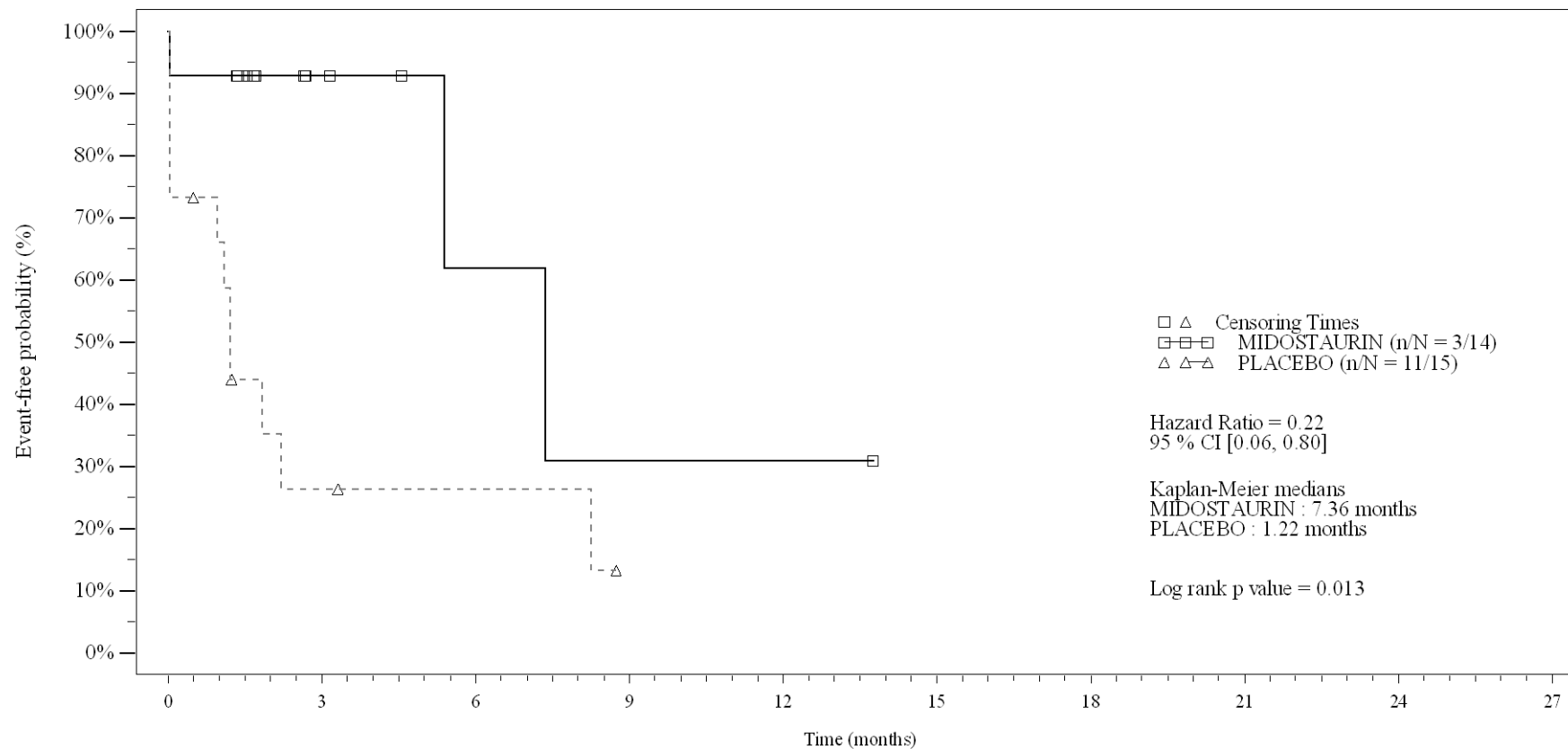
Subgroup : FLT3 mutation subtype (ITD mutated patients) : Cardiac toxicity



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	264	123	76	59	47	42	26	3	0	0
PLACEBO	262	115	61	36	28	26	21	3	1	0

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

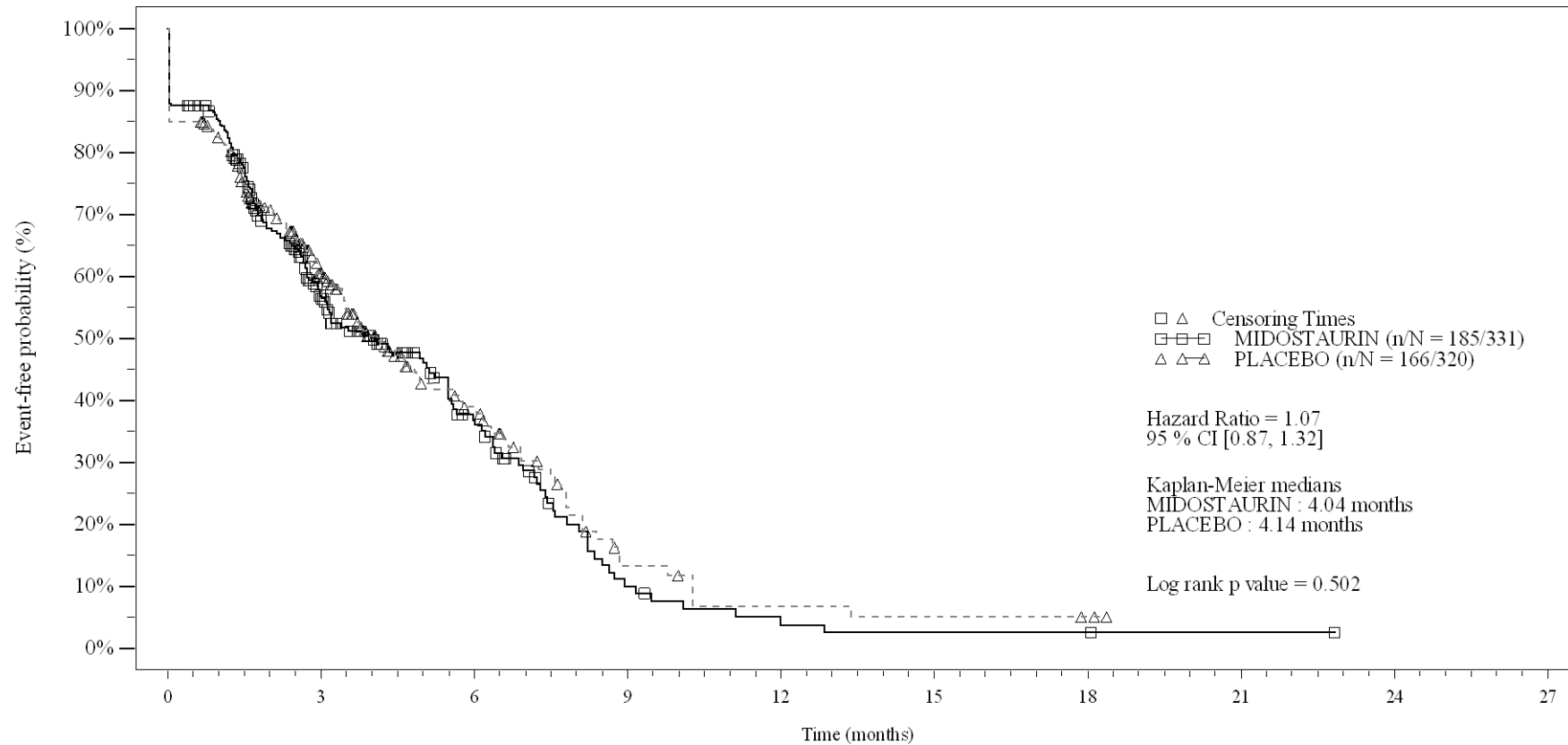
Subgroup : Prior MDS (Yes) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	14	5	2	1	1	0	0	0	0	0
PLACEBO	15	3	2	0	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

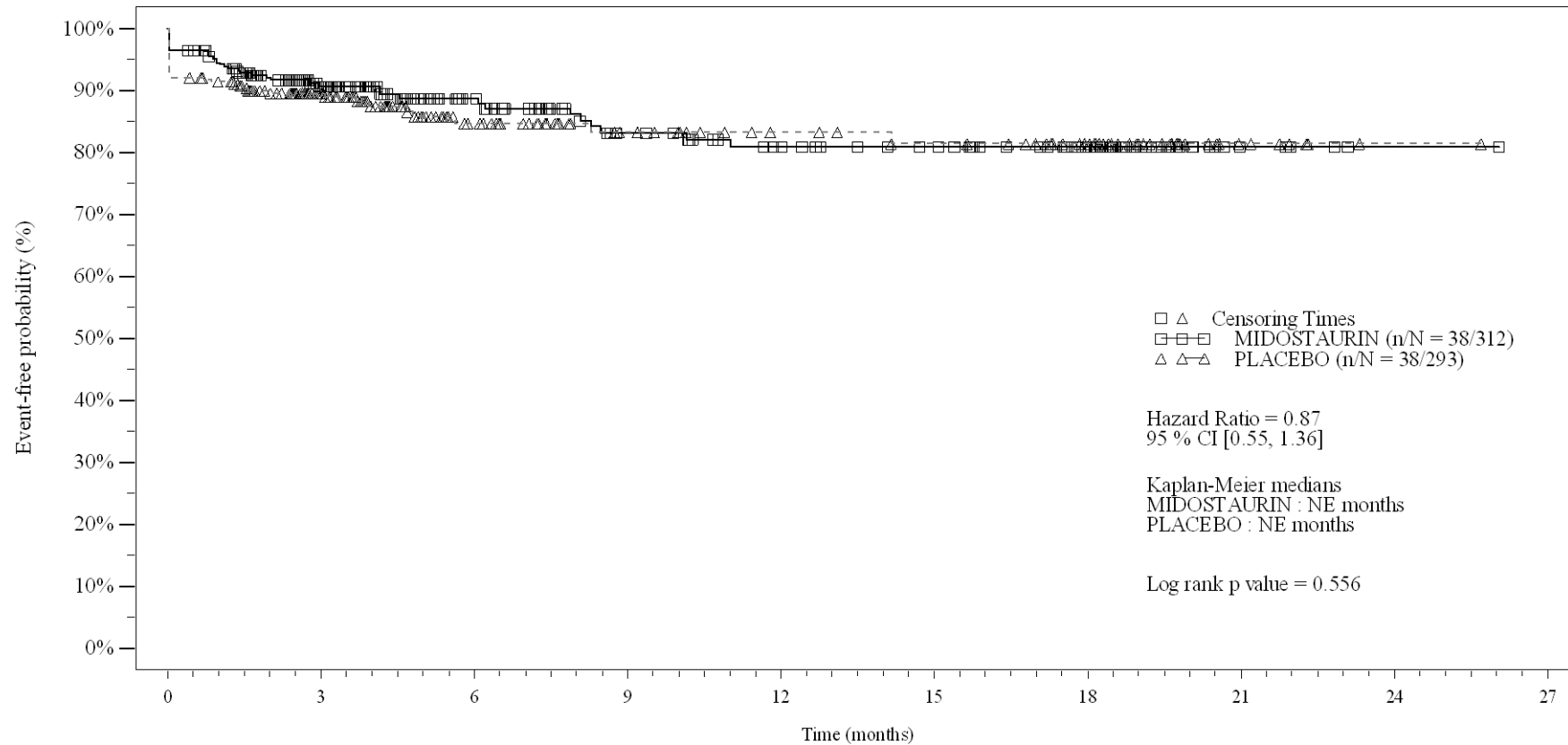
Subgroup : Prior MDS (No) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
MIDOSTAURIN	331	109	42	9	3	2	2	1	0	0	
PLACEBO	320	104	39	9	4	3	2	0	0	0	

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

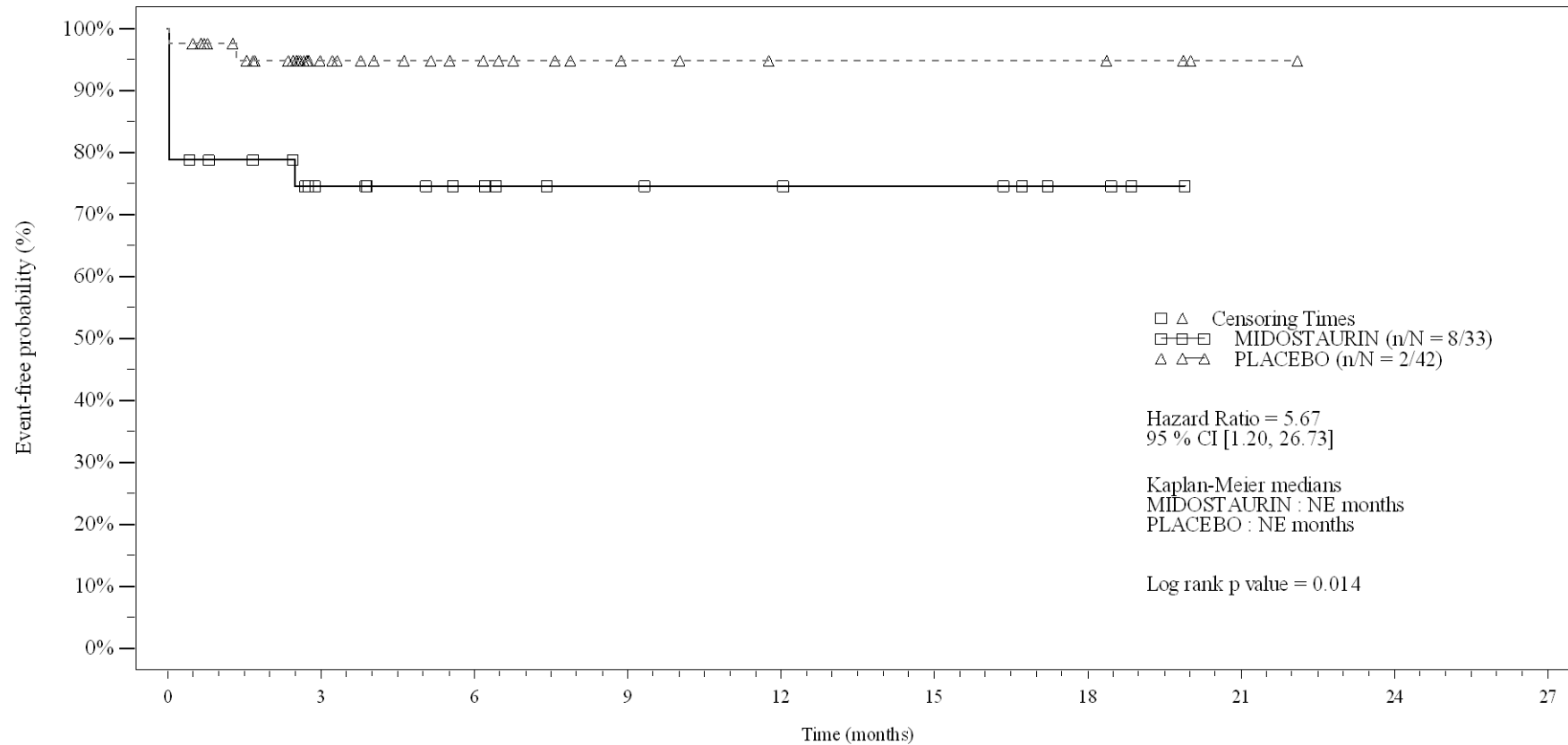
Subgroup : ECOG performance status (0 - 1) : QT Prolongation



No. of patients still at risk										
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	312	179	111	81	67	60	42	5	1	0
PLACEBO	293	151	79	56	47	43	33	8	1	0

Figure 5-4.5.2
Grade 1/2 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (>= 2) : QT Prolongation



No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
MIDOSTAURIN	33	15	11	8	7	6	3	0	0	0	
PLACEBO	42	20	12	6	4	4	4	1	0	0	

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 1 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Sex						
Male	10/169 (5.9)	NE [NE, NE]	7/139 (5.0)	NE [NE, NE]	1.10	[0.42, 2.89] 0.849
Female	6/176 (3.4)	NE [NE, NE]	2/196 (1.0)	NE [NE, NE]	3.31	[0.67, 16.39] 0.121
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	7/ 80 (8.8)	NE [NE, NE]	2/ 71 (2.8)	NE [NE, NE]	3.16	[0.66, 15.24] 0.130
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	7/158 (4.4)	NE [NE, NE]	2/157 (1.3)	NE [NE, NE]	3.27	[0.68, 15.78] 0.117
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	2/106 (1.9)	NE [NE, NE]	5/104 (4.8)	NE [NE, NE]	0.38	[0.07, 1.98] 0.234
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	7/ 80 (8.8)	NE [NE, NE]	2/ 71 (2.8)	NE [NE, NE]	3.16	[0.66, 15.24] 0.130

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:32

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 2 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	6/103 (5.8)	NE [NE, NE]	1/ 95 (1.1)	NE [NE, NE]	5.35	[0.64, 44.42] 0.081
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	3/161 (1.9)	NE [NE, NE]	6/166 (3.6)	NE [NE, NE]	0.49	[0.12, 1.97] 0.307
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	7/ 80 (8.8)	NE [NE, NE]	2/ 71 (2.8)	NE [NE, NE]	3.16	[0.66, 15.24] 0.130
ITD mutated patients	9/264 (3.4)	NE [NE, NE]	7/262 (2.7)	NE [NE, NE]	1.21	[0.45, 3.26] 0.700
Region						
North America: Yes	7/116 (6.0)	NE [NE, NE]	5/109 (4.6)	NE [NE, NE]	1.30	[0.41, 4.10] 0.655
North America: No	9/229 (3.9)	NE [NE, NE]	4/226 (1.8)	NE [NE, NE]	2.12	[0.65, 6.90] 0.201
Prior MDS (N)						
Yes	3/ 14 (21.4)	NE [2.40, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.052

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:32

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 3 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	13/331 (3.9)	NE [NE, NE]	9/320 (2.8)	NE [NE, NE]	1.34	[0.57, 3.14]	0.497
Cytogenetic profile							
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	2/ 11 (18.2)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.103
Other	12/299 (4.0)	NE [NE, NE]	8/299 (2.7)	NE [NE, NE]	1.46	[0.60, 3.58]	0.402
Missing	2/ 16 (12.5)	NE [5.52, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [3.42, NE]	1.42	[0.13, 15.95]	0.773
WBC category							
<50x 109/L	10/214 (4.7)	NE [NE, NE]	5/198 (2.5)	NE [NE, NE]	1.83	[0.63, 5.37]	0.264
>= 50x 109/L	6/127 (4.7)	NE [NE, NE]	4/133 (3.0)	NE [NE, NE]	1.62	[0.46, 5.73]	0.452
Race							
White	7/140 (5.0)	NE [NE, NE]	4/121 (3.3)	NE [NE, NE]	1.49	[0.43, 5.07]	0.526
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.03, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.07, NE]	1.39	[0.09, 22.25]	0.816
Other	8/191 (4.2)	NE [NE, NE]	4/200 (2.0)	NE [NE, NE]	2.00	[0.60, 6.65]	0.249

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:32

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 4 of 42)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	15/312 (4.8)	NE [NE, NE]	6/293 (2.0)	NE [NE, NE]	2.31	[0.90, 5.95]	0.075
>= 2	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	3/ 42 (7.1)	NE [NE, NE]	0.37	[0.04, 3.58]	0.373

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 5 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	167/169 (98.8)	0.03 [NE, NE]	138/139 (99.3)	0.03 [NE, NE]	1.07	[0.78, 1.45]	0.986
Female	173/176 (98.3)	0.03 [NE, NE]	191/196 (97.4)	0.03 [NE, NE]	1.05	[0.77, 1.43]	0.876
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	78/ 80 (97.5)	0.03 [NE, NE]	71/ 71 (100)	0.03 [NE, NE]	0.62	[0.36, 1.09]	0.063
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	158/158 (100)	0.03 [NE, NE]	154/157 (98.1)	0.03 [NE, NE]	1.18	[0.83, 1.68]	0.170
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	103/106 (97.2)	0.03 [NE, NE]	101/104 (97.1)	0.03 [NE, NE]	1.20	[0.83, 1.72]	0.803
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	78/ 80 (97.5)	0.03 [NE, NE]	71/ 71 (100)	0.03 [NE, NE]	0.62	[0.36, 1.09]	0.063

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 6 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	103/103 (100)	0.03 [NE, NE]	92/ 95 (96.8)	0.03 [NE, NE]	1.39	[0.88, 2.18]	0.112
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	158/161 (98.1)	0.03 [NE, NE]	163/166 (98.2)	0.03 [NE, NE]	1.11	[0.82, 1.51]	0.817
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	78/ 80 (97.5)	0.03 [NE, NE]	71/ 71 (100)	0.03 [NE, NE]	0.62	[0.36, 1.09]	0.063
ITD mutated patients	261/264 (98.9)	0.03 [NE, NE]	256/262 (97.7)	0.03 [NE, NE]	1.19	[0.93, 1.53]	0.290
Region							
North America: Yes	114/116 (98.3)	0.03 [NE, NE]	108/109 (99.1)	0.03 [NE, NE]	0.78	[0.55, 1.11]	0.111
North America: No	226/229 (98.7)	0.03 [NE, NE]	221/226 (97.8)	0.03 [NE, NE]	1.39	[1.01, 1.91]	0.126
Prior MDS (N)							
Yes	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	15/ 15 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 7 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	326/331 (98.5)	0.03 [NE, NE]	314/320 (98.1)	0.03 [NE, NE]	1.06	[0.85, 1.32]	0.843
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	3/ 3 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	11/ 11 (100)	0.03 [NE, NE]	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	5/ 5 (100)	0.03 [0.03, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.134
Other	294/299 (98.3)	0.03 [NE, NE]	293/299 (98.0)	0.03 [NE, NE]	1.06	[0.84, 1.34]	0.976
Missing	16/ 16 (100)	0.03 [NE, NE]	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	19.28	[0.00, NE]	0.285
WBC category							
<50x 109/L	212/214 (99.1)	0.03 [NE, NE]	197/198 (99.5)	0.03 [NE, NE]	1.05	[0.77, 1.44]	0.614
>= 50x 109/L	124/127 (97.6)	0.03 [NE, NE]	128/133 (96.2)	0.03 [NE, NE]	1.03	[0.75, 1.43]	0.776
Race							
White	138/140 (98.6)	0.03 [NE, NE]	120/121 (99.2)	0.03 [NE, NE]	0.97	[0.69, 1.35]	0.644

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 8 of 42)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	7/ 7 (100)	0.03 [0.03, 0.82]	9/ 9 (100)	0.03 [0.03, 0.07]	0.63	[0.19, 2.03]	0.334
Asian	7/ 7 (100)	0.03 [NE, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	188/191 (98.4)	0.03 [NE, NE]	195/200 (97.5)	0.03 [NE, NE]	1.18	[0.85, 1.64]	0.455
ECOG performance category							
0 - 1	309/312 (99.0)	0.03 [NE, NE]	288/293 (98.3)	0.03 [NE, NE]	1.20	[0.94, 1.52]	0.176
>= 2	31/ 33 (93.9)	0.03 [NE, NE]	41/ 42 (97.6)	0.03 [NE, NE]	0.60	[0.33, 1.12]	0.089

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 9 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	16/169 (9.5)	NE [NE, NE]	12/139 (8.6)	NE [NE, NE]	1.05	[0.50, 2.22]	0.900
Female	13/176 (7.4)	NE [NE, NE]	12/196 (6.1)	NE [NE, NE]	1.13	[0.52, 2.49]	0.745
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	8/ 80 (10.0)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	1.36	[0.44, 4.16]	0.581
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	14/158 (8.9)	NE [NE, NE]	12/157 (7.6)	NE [NE, NE]	1.10	[0.51, 2.39]	0.791
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	7/106 (6.6)	NE [NE, NE]	7/104 (6.7)	NE [NE, NE]	0.90	[0.31, 2.58]	0.842
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	8/ 80 (10.0)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	1.36	[0.44, 4.16]	0.581

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 10 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	8/103 (7.8)	NE [NE, NE]	3/ 95 (3.2)	NE [NE, NE]	2.32	[0.61, 8.77]	0.199
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	13/161 (8.1)	NE [NE, NE]	16/166 (9.6)	NE [NE, NE]	0.79	[0.38, 1.65]	0.538
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	8/ 80 (10.0)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	1.36	[0.44, 4.16]	0.581
ITD mutated patients	21/264 (8.0)	NE [NE, NE]	19/262 (7.3)	NE [NE, NE]	1.03	[0.55, 1.92]	0.912
Region							
North America: Yes	10/116 (8.6)	NE [NE, NE]	8/109 (7.3)	NE [NE, NE]	1.17	[0.46, 2.95]	0.745
North America: No	19/229 (8.3)	NE [NE, NE]	16/226 (7.1)	NE [NE, NE]	1.10	[0.56, 2.14]	0.772
Prior MDS(N)							
Yes	2/ 14 (14.3)	NE [5.88, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.122

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 11 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	27/331 (8.2)	NE [NE, NE]	24/320 (7.5)	NE [NE, NE]	1.03	[0.60, 1.79]	0.900
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.631
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)		NE [NE, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.375
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 5 (20.0)	NE [0.82, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.317
Other	26/299 (8.7)	NE [NE, NE]	19/299 (6.4)	NE [NE, NE]	1.32	[0.73, 2.39]	0.348
Missing	1/ 16 (6.3)	NE [5.52, NE]	4/ 14 (28.6)	NE [0.03, NE]	0.13	[0.01, 1.25]	0.043
WBC category							
<50x 109/L	17/214 (7.9)	NE [NE, NE]	15/198 (7.6)	NE [NE, NE]	0.97	[0.48, 1.94]	0.926
>= 50x 109/L	12/127 (9.4)	NE [NE, NE]	9/133 (6.8)	NE [NE, NE]	1.39	[0.58, 3.29]	0.445
Race							
White	10/140 (7.1)	NE [NE, NE]	8/121 (6.6)	NE [NE, NE]	1.05	[0.41, 2.66]	0.910

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 12 of 42)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Black or African American	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [4.14, NE]	2.84	[0.26, 31.48] 0.373
Other	17/191 (8.9)	NE [NE, NE]	15/200 (7.5)	NE [NE, NE]	1.11	[0.55, 2.22] 0.764
ECOG performance category						
0 - 1	28/312 (9.0)	NE [NE, NE]	20/293 (6.8)	NE [NE, NE]	1.26	[0.71, 2.24] 0.424
>= 2	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	4/ 42 (9.5)	NE [NE, NE]	0.30	[0.03, 2.67] 0.253

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 13 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	16/169 (9.5)	NE [NE, NE]	16/139 (11.5)	NE [NE, NE]	0.75	[0.38, 1.51]	0.415
Female	19/176 (10.8)	NE [NE, NE]	14/196 (7.1)	NE [NE, NE]	1.50	[0.75, 3.00]	0.244
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	9/ 80 (11.3)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	1.58	[0.53, 4.71]	0.407
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	17/158 (10.8)	NE [NE, NE]	17/157 (10.8)	NE [NE, NE]	0.91	[0.46, 1.79]	0.783
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	9/106 (8.5)	NE [NE, NE]	8/104 (7.7)	NE [NE, NE]	1.14	[0.44, 2.96]	0.797
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	9/ 80 (11.3)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	1.58	[0.53, 4.71]	0.407

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 14 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	11/103 (10.7)	NE [NE, NE]	6/ 95 (6.3)	NE [NE, NE]	1.55	[0.57, 4.21] 0.386
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	15/161 (9.3)	NE [NE, NE]	19/166 (11.4)	NE [NE, NE]	0.79	[0.40, 1.56] 0.486
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	9/ 80 (11.3)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	1.58	[0.53, 4.71] 0.407
ITD mutated patients	26/264 (9.8)	NE [NE, NE]	25/262 (9.5)	NE [NE, NE]	0.98	[0.57, 1.70] 0.932
Region						
North America: Yes	10/116 (8.6)	NE [NE, NE]	12/109 (11.0)	NE [NE, NE]	0.77	[0.33, 1.80] 0.545
North America: No	25/229 (10.9)	NE [NE, NE]	18/226 (8.0)	NE [NE, NE]	1.30	[0.71, 2.39] 0.392
Prior MDS(N)						
Yes	1/ 14 (7.1)	NE [5.88, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.248

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 15 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	34/331 (10.3)	NE [NE, NE]	30/320 (9.4)	NE [NE, NE]	1.05	[0.64, 1.72]	0.851
Cytogenetic profile							
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)		NE [NE, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.375
Other	33/299 (11.0)	NE [NE, NE]	25/299 (8.4)	NE [NE, NE]	1.29	[0.77, 2.17]	0.344
Missing	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	4/ 14 (28.6)	NE [0.03, NE]	0.36	[0.06, 1.96]	0.217
WBC category							
<50x 109/L	23/214 (10.7)	NE [NE, NE]	23/198 (11.6)	NE [NE, NE]	0.83	[0.47, 1.49]	0.533
>= 50x 109/L	11/127 (8.7)	NE [NE, NE]	7/133 (5.3)	NE [NE, NE]	1.68	[0.65, 4.33]	0.277
Race							
White	11/140 (7.9)	NE [NE, NE]	12/121 (9.9)	NE [NE, NE]	0.77	[0.34, 1.74]	0.525
Black or African American	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [4.14, NE]	3.42	[0.30, 38.58]	0.303
Other	22/191 (11.5)	NE [NE, NE]	17/200 (8.5)	NE [NE, NE]	1.28	[0.68, 2.42]	0.439

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 16 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
ECOG performance category						
0 - 1	34/312 (10.9)	NE [NE, NE]	25/293 (8.5)	NE [NE, NE]	1.24	[0.74, 2.08] 0.412
>= 2	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	5/ 42 (11.9)	NE [NE, NE]	0.24	[0.03, 2.07] 0.158

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 17 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	20/169 (11.8)	NE [NE, NE]	10/139 (7.2)	NE [NE, NE]	1.55	[0.73, 3.32]	0.255
Female	22/176 (12.5)	NE [NE, NE]	21/196 (10.7)	NE [NE, NE]	1.19	[0.65, 2.16]	0.582
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	10/ 80 (12.5)	NE [NE, NE]	11/ 71 (15.5)	NE [NE, NE]	0.81	[0.34, 1.90]	0.597
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	20/158 (12.7)	NE [NE, NE]	6/157 (3.8)	NE [NE, NE]	3.24	[1.30, 8.08]	0.008
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	12/106 (11.3)	NE [NE, NE]	14/104 (13.5)	NE [NE, NE]	0.84	[0.39, 1.81]	0.662
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	10/ 80 (12.5)	NE [NE, NE]	11/ 71 (15.5)	NE [NE, NE]	0.81	[0.34, 1.90]	0.597

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 18 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	14/103 (13.6)	NE [NE, NE]	4/ 95 (4.2)	NE [NE, NE]	3.19	[1.05, 9.70]	0.032
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	18/161 (11.2)	NE [NE, NE]	16/166 (9.6)	NE [NE, NE]	1.13	[0.58, 2.21]	0.712
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	10/ 80 (12.5)	NE [NE, NE]	11/ 71 (15.5)	NE [NE, NE]	0.81	[0.34, 1.90]	0.597
ITD mutated patients	32/264 (12.1)	NE [NE, NE]	20/262 (7.6)	NE [NE, NE]	1.56	[0.89, 2.73]	0.116
Region							
North America: Yes	20/116 (17.2)	NE [NE, NE]	14/109 (12.8)	NE [NE, NE]	1.35	[0.68, 2.68]	0.381
North America: No	22/229 (9.6)	NE [NE, NE]	17/226 (7.5)	NE [NE, NE]	1.25	[0.66, 2.35]	0.509
Prior MDS (N)							
Yes	2/ 14 (14.3)	NE [2.63, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [4.11, NE]	2.29	[0.21, 25.33]	0.486

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 19 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	40/331 (12.1)	NE [NE, NE]	30/320 (9.4)	NE [NE, NE]	1.27	[0.79, 2.04]	0.332
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.643
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)		NE [NE, NE]	3/ 14 (21.4)	NE [3.94, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.113
AML with 11q23 (MLL) abnormalities		NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.317
Other	39/299 (13.0)	NE [NE, NE]	26/299 (8.7)	NE [NE, NE]	1.51	[0.92, 2.48]	0.107
Missing	2/ 16 (12.5)	NE [5.75, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	1.36	[0.12, 15.55]	0.803
WBC category							
<50x 10 ⁹ /L	27/214 (12.6)	NE [NE, NE]	16/198 (8.1)	NE [NE, NE]	1.48	[0.80, 2.75]	0.213
>= 50x 10 ⁹ /L	14/127 (11.0)	NE [NE, NE]	15/133 (11.3)	NE [NE, NE]	1.00	[0.48, 2.07]	0.975
Race							
White	20/140 (14.3)	NE [NE, NE]	13/121 (10.7)	NE [NE, NE]	1.33	[0.66, 2.68]	0.417

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 20 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	2/ 7 (28.6)	NE [2.60, NE]	3/ 9 (33.3)	NE [0.03, NE]	0.78	[0.13, 4.68]	0.802
Asian	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.214
Other	18/191 (9.4)	NE [NE, NE]	15/200 (7.5)	NE [NE, NE]	1.22	[0.62, 2.43]	0.580
ECOG performance category							
0 - 1	38/312 (12.2)	NE [NE, NE]	26/293 (8.9)	NE [NE, NE]	1.36	[0.83, 2.24]	0.230
>= 2	4/ 33 (12.1)	NE [NE, NE]	5/ 42 (11.9)	NE [7.72, NE]	0.95	[0.25, 3.54]	0.933

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 21 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	36/169 (21.3)	NE [NE, NE]	35/139 (25.2)	NE [NE, NE]	0.78	[0.49, 1.24]	0.271
Female	46/176 (26.1)	NE [NE, NE]	46/196 (23.5)	NE [NE, NE]	1.11	[0.73, 1.67]	0.619
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	19/ 80 (23.8)	NE [NE, NE]	23/ 71 (32.4)	NE [19.81, NE]	0.67	[0.36, 1.23]	0.200
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	33/158 (20.9)	NE [NE, NE]	29/157 (18.5)	NE [NE, NE]	1.09	[0.66, 1.79]	0.763
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	30/106 (28.3)	NE [NE, NE]	29/104 (27.9)	NE [NE, NE]	0.99	[0.60, 1.66]	0.960
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	19/ 80 (23.8)	NE [NE, NE]	23/ 71 (32.4)	NE [19.81, NE]	0.67	[0.36, 1.23]	0.200

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 22 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	21/103 (20.4)	NE [NE, NE]	21/ 95 (22.1)	NE [NE, NE]	0.87	[0.47, 1.59]	0.635
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	42/161 (26.1)	NE [NE, NE]	37/166 (22.3)	NE [NE, NE]	1.16	[0.75, 1.81]	0.518
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	19/ 80 (23.8)	NE [NE, NE]	23/ 71 (32.4)	NE [19.81, NE]	0.67	[0.36, 1.23]	0.200
ITD mutated patients	63/264 (23.9)	NE [NE, NE]	58/262 (22.1)	NE [NE, NE]	1.05	[0.74, 1.50]	0.806
Region							
North America: Yes	30/116 (25.9)	NE [NE, NE]	32/109 (29.4)	NE [NE, NE]	0.83	[0.51, 1.37]	0.480
North America: No	52/229 (22.7)	NE [NE, NE]	49/226 (21.7)	NE [NE, NE]	1.02	[0.69, 1.52]	0.931
Prior MDS (N)							
Yes	4/ 14 (28.6)	NE [0.03, NE]	6/ 15 (40.0)	NE [0.03, NE]	0.67	[0.19, 2.39]	0.526

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 23 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	78/331 (23.6)	NE [NE, NE]	75/320 (23.4)	NE [NE, NE]	0.97	[0.71, 1.33]	0.832
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	2/ 14 (14.3)	NE [NE, NE]	2/ 3 (66.7)	1.71 [1.18, NE]	0.17	[0.02, 1.22]	0.045
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	3/ 11 (27.3)	NE [0.03, NE]	5/ 14 (35.7)	NE [0.03, NE]	0.79	[0.19, 3.34]	0.723
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 5 (20.0)	NE [0.82, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [1.64, NE]	1.12	[0.07, 17.96]	0.937
Other	71/299 (23.7)	NE [NE, NE]	73/299 (24.4)	NE [NE, NE]	0.94	[0.68, 1.30]	0.705
Missing	5/ 16 (31.3)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.035
WBC category							
<50x 10 ⁹ /L	50/214 (23.4)	NE [NE, NE]	50/198 (25.3)	NE [NE, NE]	0.86	[0.58, 1.28]	0.431
>= 50x 10 ⁹ /L	32/127 (25.2)	NE [NE, NE]	30/133 (22.6)	NE [19.81, NE]	1.13	[0.69, 1.87]	0.611
Race							
White	36/140 (25.7)	NE [NE, NE]	30/121 (24.8)	NE [19.81, NE]	1.02	[0.63, 1.65]	0.946

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 24 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	3/ 7 (42.9)	4.53 [0.03, NE]	4/ 9 (44.4)	NE [0.03, NE]	0.84	[0.19, 3.81]	0.833
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [0.03, NE]	3/ 5 (60.0)	1.41 [0.03, NE]	0.20	[0.02, 1.92]	0.117
Other	42/191 (22.0)	NE [NE, NE]	44/200 (22.0)	NE [NE, NE]	0.97	[0.63, 1.48]	0.853
ECOG performance category							
0 - 1	75/312 (24.0)	NE [NE, NE]	70/293 (23.9)	NE [NE, NE]	0.98	[0.70, 1.35]	0.867
>= 2	7/ 33 (21.2)	NE [9.53, NE]	11/ 42 (26.2)	NE [NE, NE]	0.73	[0.28, 1.91]	0.510

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 25 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Sex						
Male	39/169 (23.1)	NE [NE, NE]	29/139 (20.9)	NE [NE, NE]	1.03	[0.64, 1.67] 0.896
Female	41/176 (23.3)	NE [NE, NE]	34/196 (17.3)	NE [NE, NE]	1.32	[0.84, 2.08] 0.210
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	16/ 80 (20.0)	NE [NE, NE]	14/ 71 (19.7)	NE [NE, NE]	0.97	[0.47, 2.00] 0.930
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	37/158 (23.4)	NE [NE, NE]	24/157 (15.3)	NE [NE, NE]	1.43	[0.86, 2.40] 0.158
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	27/106 (25.5)	NE [NE, NE]	24/104 (23.1)	NE [14.98, NE]	1.12	[0.64, 1.94] 0.653
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	16/ 80 (20.0)	NE [NE, NE]	14/ 71 (19.7)	NE [NE, NE]	0.97	[0.47, 2.00] 0.930

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 26 of 42)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	27/103 (26.2)	NE [13.27, NE]	18/ 95 (18.9)	NE [10.05, NE]	1.24	[0.68, 2.26] 0.450
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	37/161 (23.0)	NE [NE, NE]	30/166 (18.1)	NE [NE, NE]	1.28	[0.79, 2.07] 0.297
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	16/ 80 (20.0)	NE [NE, NE]	14/ 71 (19.7)	NE [NE, NE]	0.97	[0.47, 2.00] 0.930
ITD mutated patients	64/264 (24.2)	NE [NE, NE]	48/262 (18.3)	NE [NE, NE]	1.28	[0.88, 1.87] 0.170
Region						
North America: Yes	19/116 (16.4)	NE [NE, NE]	15/109 (13.8)	NE [NE, NE]	1.16	[0.59, 2.29] 0.672
North America: No	61/229 (26.6)	NE [NE, NE]	48/226 (21.2)	NE [NE, NE]	1.19	[0.82, 1.74] 0.323
Prior MDS(N)						
Yes	2/ 14 (14.3)	NE [2.40, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [5.72, NE]	3.03	[0.27, 34.01]0.345

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 27 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	78/331 (23.6)	NE [NE, NE]	62/320 (19.4)	NE [NE, NE]	1.17	[0.83, 1.63]	0.341
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	6/ 14 (42.9)	10.22 [1.18, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.243
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)	3/ 11 (27.3)	NE [0.03, NE]	3/ 14 (21.4)	NE [0.85, NE]	1.38	[0.28, 6.86]	0.722
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 5 (40.0)	NE [0.82, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [2.17, NE]	1.82	[0.16, 20.20]	0.620
Other	67/299 (22.4)	NE [NE, NE]	58/299 (19.4)	NE [NE, NE]	1.12	[0.79, 1.59]	0.495
Missing	2/ 16 (12.5)	NE [13.27, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [3.42, NE]	1.34	[0.12, 15.19]	0.814
WBC category							
<50x 109/L	47/214 (22.0)	NE [NE, NE]	33/198 (16.7)	NE [NE, NE]	1.24	[0.80, 1.94]	0.328
>= 50x 109/L	31/127 (24.4)	NE [NE, NE]	30/133 (22.6)	NE [NE, NE]	1.07	[0.65, 1.77]	0.752
Race							
White	28/140 (20.0)	NE [NE, NE]	18/121 (14.9)	NE [NE, NE]	1.34	[0.74, 2.43]	0.330

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 28 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.82, NE]	3/ 9 (33.3)	NE [0.03, NE]	0.36	[0.04, 3.53] 0.362
Asian	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [4.73, NE]	0.92	[0.08, 10.68] 0.950
Other	49/191 (25.7)	NE [NE, NE]	41/200 (20.5)	NE [NE, NE]	1.18	[0.78, 1.79] 0.394
ECOG performance category						
0 - 1	75/312 (24.0)	NE [NE, NE]	54/293 (18.4)	NE [NE, NE]	1.27	[0.90, 1.81] 0.162
>= 2	5/ 33 (15.2)	NE [NE, NE]	9/ 42 (21.4)	NE [NE, NE]	0.69	[0.23, 2.06] 0.489

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 29 of 42)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hyperthyroidism

Treatment Groups		Comparison		
Midostaurin N=345	Placebo N=335	HR	[95% CI]	p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	

No records met the criteria

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 30 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Sex						
Male	98/169 (58.0)	2.56 [1.64, 4.04]	68/139 (48.9)	4.11 [2.86, 5.72]	1.19	[0.87, 1.62] 0.268
Female	86/176 (48.9)	4.07 [2.73, 6.21]	106/196 (54.1)	2.92 [2.20, 4.14]	0.84	[0.63, 1.12] 0.217
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	46/ 80 (57.5)	2.96 [1.81, 5.75]	41/ 71 (57.7)	2.96 [1.02, 4.90]	0.91	[0.59, 1.39] 0.697
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	88/158 (55.7)	3.02 [1.94, 4.34]	72/157 (45.9)	4.21 [2.96, 6.28]	1.23	[0.90, 1.68] 0.213
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	50/106 (47.2)	4.04 [1.97, 7.16]	60/104 (57.7)	2.33 [0.99, 3.29]	0.74	[0.51, 1.08] 0.119
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	46/ 80 (57.5)	2.96 [1.81, 5.75]	41/ 71 (57.7)	2.96 [1.02, 4.90]	0.91	[0.59, 1.39] 0.697

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 31 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	59/103 (57.3)	2.73 [1.28, 4.53]	47/ 95 (49.5)	3.48 [2.43, 5.72]	1.18	[0.80, 1.73] 0.418
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	79/161 (49.1)	4.01 [2.56, 5.82]	85/166 (51.2)	3.06 [2.33, 5.03]	0.91	[0.67, 1.24] 0.530
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	46/ 80 (57.5)	2.96 [1.81, 5.75]	41/ 71 (57.7)	2.96 [1.02, 4.90]	0.91	[0.59, 1.39] 0.697
ITD mutated patients	138/264 (52.3)	3.32 [2.53, 4.34]	132/262 (50.4)	3.29 [2.69, 4.76]	1.01	[0.80, 1.29] 0.941
Region						
North America: Yes	70/116 (60.3)	2.56 [1.74, 4.07]	61/109 (56.0)	2.86 [1.58, 3.48]	1.03	[0.73, 1.46] 0.818
North America: No	114/229 (49.8)	3.61 [2.56, 6.21]	113/226 (50.0)	3.38 [2.89, 5.13]	0.96	[0.74, 1.24] 0.700
Prior MDS (N)						
Yes	10/ 14 (71.4)	1.18 [0.03, 2.56]	5/ 15 (33.3)	NE [0.03, NE]	2.68	[0.90, 7.95] 0.060

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 32 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	174/331 (52.6)	3.61 [2.56, 4.53]	169/320 (52.8)	3.19 [2.69, 4.14]	0.94	[0.76, 1.16]	0.547
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	6/ 14 (42.9)	NE [1.18, NE]	3/ 3 (100)	0.03 [0.03, NE]	0.27	[0.07, 1.11]	0.068
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	6/ 11 (54.5)	1.81 [0.03, NE]	7/ 14 (50.0)	4.17 [0.03, NE]	1.20	[0.40, 3.60]	0.824
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	3/ 5 (60.0)	6.24 [0.07, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	2.84	[0.30, 27.39]	0.344
Other	160/299 (53.5)	3.19 [2.53, 4.21]	156/299 (52.2)	3.06 [2.66, 4.11]	0.99	[0.79, 1.24]	0.920
Missing	9/ 16 (56.3)	2.00 [0.03, NE]	7/ 14 (50.0)	3.42 [0.03, NE]	1.01	[0.36, 2.81]	0.996
WBC category							
<50x 109/L	114/214 (53.3)	4.01 [2.53, 5.39]	108/198 (54.5)	2.89 [1.68, 3.48]	0.86	[0.66, 1.12]	0.289
>= 50x 109/L	67/127 (52.8)	3.19 [1.81, 5.52]	66/133 (49.6)	4.14 [2.92, 6.24]	1.16	[0.83, 1.64]	0.428
Race							
White	71/140 (50.7)	4.04 [2.43, 6.41]	67/121 (55.4)	2.96 [2.20, 4.11]	0.84	[0.60, 1.17]	0.295

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 33 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	5/ 7 (71.4)	1.45 [0.03, NE]	5/ 9 (55.6)	1.35 [0.03, NE]	1.13	[0.32, 3.93]	0.861
Asian	4/ 7 (57.1)	2.99 [0.03, NE]	2/ 5 (40.0)	NE [0.03, NE]	1.14	[0.21, 6.29]	0.824
Other	104/191 (54.5)	3.12 [2.00, 4.21]	100/200 (50.0)	3.52 [2.69, 5.13]	1.08	[0.82, 1.42]	0.610
ECOG performance category							
0 - 1	163/312 (52.2)	3.61 [2.56, 5.09]	157/293 (53.6)	2.96 [2.43, 4.14]	0.91	[0.73, 1.13]	0.372
>= 2	21/ 33 (63.6)	1.81 [0.82, 4.21]	17/ 42 (40.5)	4.76 [2.86, NE]	1.96	[1.03, 3.74]	0.036

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 34 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	15/169 (8.9)	NE [NE, NE]	12/139 (8.6)	NE [NE, NE]	0.98	[0.46, 2.09]	0.951
Female	11/176 (6.3)	NE [NE, NE]	11/196 (5.6)	NE [NE, NE]	1.11	[0.48, 2.56]	0.812
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	6/ 80 (7.5)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	1.77	[0.44, 7.06]	0.418
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	14/158 (8.9)	NE [NE, NE]	12/157 (7.6)	NE [NE, NE]	1.07	[0.49, 2.32]	0.862
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	6/106 (5.7)	NE [NE, NE]	7/104 (6.7)	NE [NE, NE]	0.85	[0.29, 2.53]	0.761
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	6/ 80 (7.5)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	1.77	[0.44, 7.06]	0.418

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 35 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	12/103 (11.7)	NE [NE, NE]	7/ 95 (7.4)	NE [NE, NE]	1.50	[0.59, 3.80]	0.396
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	8/161 (5.0)	NE [NE, NE]	12/166 (7.2)	NE [NE, NE]	0.68	[0.28, 1.66]	0.388
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	6/ 80 (7.5)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	1.77	[0.44, 7.06]	0.418
ITD mutated patients	20/264 (7.6)	NE [NE, NE]	20/262 (7.6)	NE [NE, NE]	0.95	[0.51, 1.77]	0.879
Region							
North America: Yes	9/116 (7.8)	NE [NE, NE]	8/109 (7.3)	NE [NE, NE]	1.04	[0.40, 2.68]	0.940
North America: No	17/229 (7.4)	NE [NE, NE]	15/226 (6.6)	NE [NE, NE]	1.10	[0.55, 2.21]	0.797
Prior MDS (N)							
Yes	2/ 14 (14.3)	NE [2.63, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	1.04	[0.15, 7.36]	0.972

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 36 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	24/331 (7.3)	NE [NE, NE]	21/320 (6.6)	NE [NE, NE]	1.08	[0.60, 1.93]	0.812
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	1/ 3 (33.3)	NE [1.18, NE]	0.22	[0.01, 3.56]	0.244
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 5 (40.0)	4.40 [0.82, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.116
Other	21/299 (7.0)	NE [NE, NE]	22/299 (7.4)	NE [NE, NE]	0.93	[0.51, 1.70]	0.811
Missing	2/ 16 (12.5)	NE [5.52, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.244
WBC category							
<50x 109/L	13/214 (6.1)	NE [NE, NE]	12/198 (6.1)	NE [NE, NE]	0.95	[0.43, 2.07]	0.887
>= 50x 109/L	13/127 (10.2)	NE [NE, NE]	11/133 (8.3)	NE [NE, NE]	1.26	[0.57, 2.82]	0.576
Race							
White	12/140 (8.6)	NE [NE, NE]	9/121 (7.4)	NE [NE, NE]	1.14	[0.48, 2.70]	0.770
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.82, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.03, NE]	1.13	[0.07, 18.23]	0.929
Asian		NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.237
Other	13/191 (6.8)	NE [NE, NE]	12/200 (6.0)	NE [NE, NE]	1.10	[0.50, 2.42]	0.818

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 37 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ECOG performance category						
0 - 1	23/312 (7.4)	NE [NE, NE]	17/293 (5.8)	NE [NE, NE]	1.25	[0.67, 2.33] 0.492
>= 2	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	6/ 42 (14.3)	NE [NE, NE]	0.63	[0.16, 2.50] 0.488

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 38 of 42)
 Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Reproductive toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		

No records met the criteria

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 39 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	24/169 (14.2)	NE [NE, NE]	12/139 (8.6)	NE [NE, NE]	1.66	[0.83, 3.33]	0.147
Female	36/176 (20.5)	NE [NE, NE]	24/196 (12.2)	NE [NE, NE]	1.76	[1.05, 2.96]	0.032
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	10/ 80 (12.5)	NE [NE, NE]	9/ 71 (12.7)	NE [NE, NE]	1.02	[0.42, 2.52]	0.981
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	24/158 (15.2)	NE [NE, NE]	14/157 (8.9)	NE [NE, NE]	1.70	[0.88, 3.29]	0.112
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	26/106 (24.5)	NE [NE, NE]	13/104 (12.5)	NE [NE, NE]	2.10	[1.08, 4.08]	0.027
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	10/ 80 (12.5)	NE [NE, NE]	9/ 71 (12.7)	NE [NE, NE]	1.02	[0.42, 2.52]	0.981

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 40 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	14/103 (13.6)	NE [NE, NE]	10/ 95 (10.5)	NE [NE, NE]	1.26	[0.56, 2.85] 0.576
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	36/161 (22.4)	NE [NE, NE]	17/166 (10.2)	NE [NE, NE]	2.29	[1.29, 4.09] 0.004
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	10/ 80 (12.5)	NE [NE, NE]	9/ 71 (12.7)	NE [NE, NE]	1.02	[0.42, 2.52] 0.981
ITD mutated patients	50/264 (18.9)	NE [NE, NE]	27/262 (10.3)	NE [NE, NE]	1.89	[1.19, 3.03] 0.007
Region						
North America: Yes	22/116 (19.0)	NE [NE, NE]	15/109 (13.8)	NE [NE, NE]	1.44	[0.74, 2.77] 0.289
North America: No	38/229 (16.6)	NE [NE, NE]	21/226 (9.3)	NE [NE, NE]	1.84	[1.08, 3.13] 0.025
Prior MDS (N)						
Yes	2/ 14 (14.3)	NE [2.40, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [2.96, NE]	1.19	[0.17, 8.49] 0.860

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 41 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	58/331 (17.5)	NE [NE, NE]	34/320 (10.6)	NE [NE, NE]	1.70	[1.12, 2.60]	0.014
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	2/ 14 (14.3)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.496
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)	1/ 11 (9.1)	NE [NE, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	1.28	[0.08, 20.51]	0.861
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 5 (20.0)	NE [9.95, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.480
Other	52/299 (17.4)	NE [NE, NE]	34/299 (11.4)	NE [NE, NE]	1.58	[1.03, 2.43]	0.040
Missing	4/ 16 (25.0)	NE [0.03, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	3.81	[0.42, 34.14]	0.198
WBC category							
<50x 109/L	34/214 (15.9)	NE [NE, NE]	20/198 (10.1)	NE [NE, NE]	1.61	[0.93, 2.80]	0.095
>= 50x 109/L	26/127 (20.5)	NE [NE, NE]	16/133 (12.0)	NE [NE, NE]	1.79	[0.96, 3.33]	0.065
Race							
White	26/140 (18.6)	NE [NE, NE]	14/121 (11.6)	NE [NE, NE]	1.67	[0.87, 3.20]	0.119

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_453.sas@@/main/5 27JUN23:16:33

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.3 (Page 42 of 42)
Grade >=3 AESI: Time to first event - subgroup analysis
(Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.03, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.03, NE]	1.30	[0.08, 20.89] 0.854
Asian	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.210
Other	31/191 (16.2)	NE [NE, NE]	21/200 (10.5)	NE [NE, NE]	1.57	[0.90, 2.73] 0.115
ECOG performance category						
0 - 1	55/312 (17.6)	NE [NE, NE]	33/293 (11.3)	NE [NE, NE]	1.62	[1.05, 2.50] 0.030
>= 2	5/ 33 (15.2)	NE [NE, NE]	3/ 42 (7.1)	NE [NE, NE]	2.02	[0.48, 8.44] 0.323

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

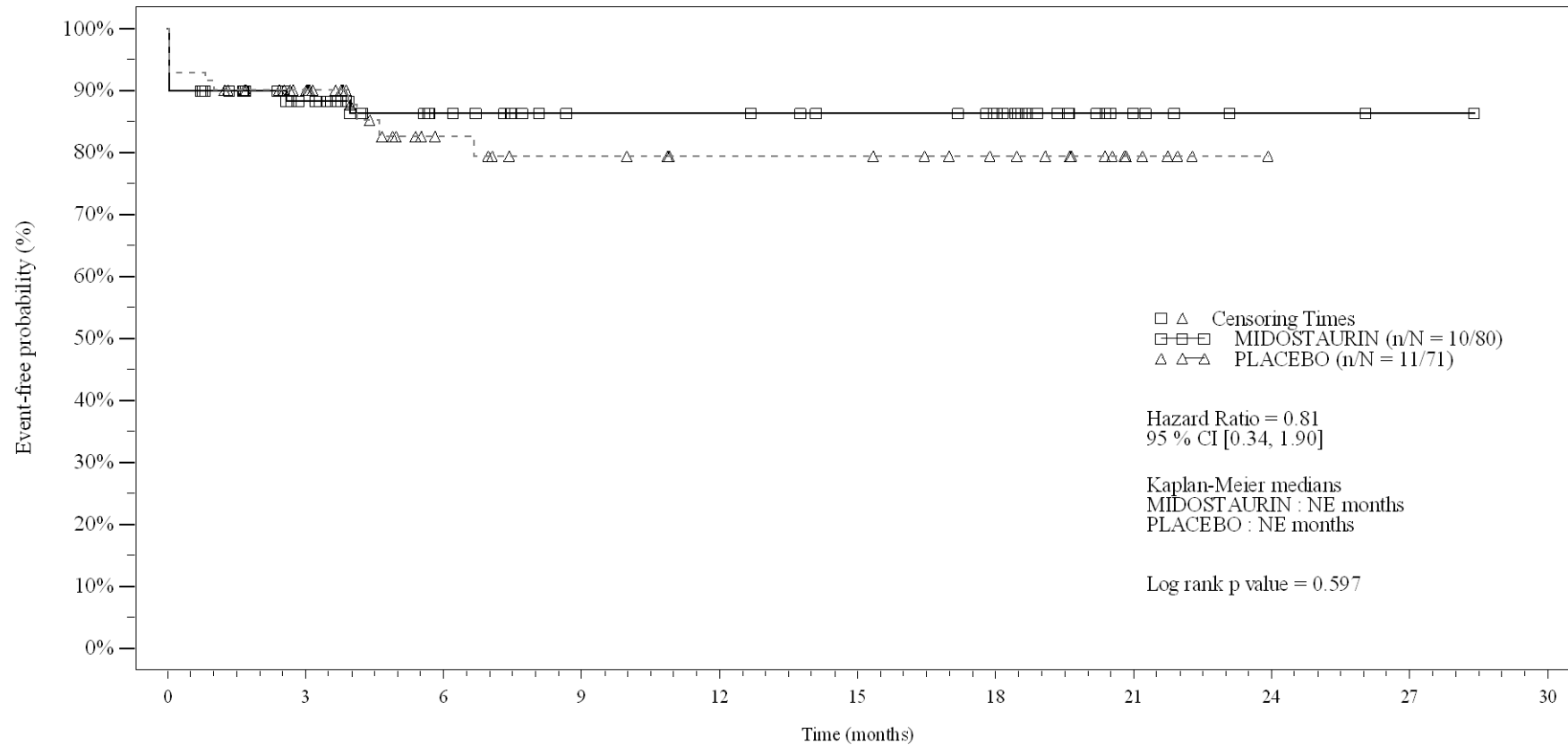
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

Figure 5-4.5.3
Grade >=3 AEI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

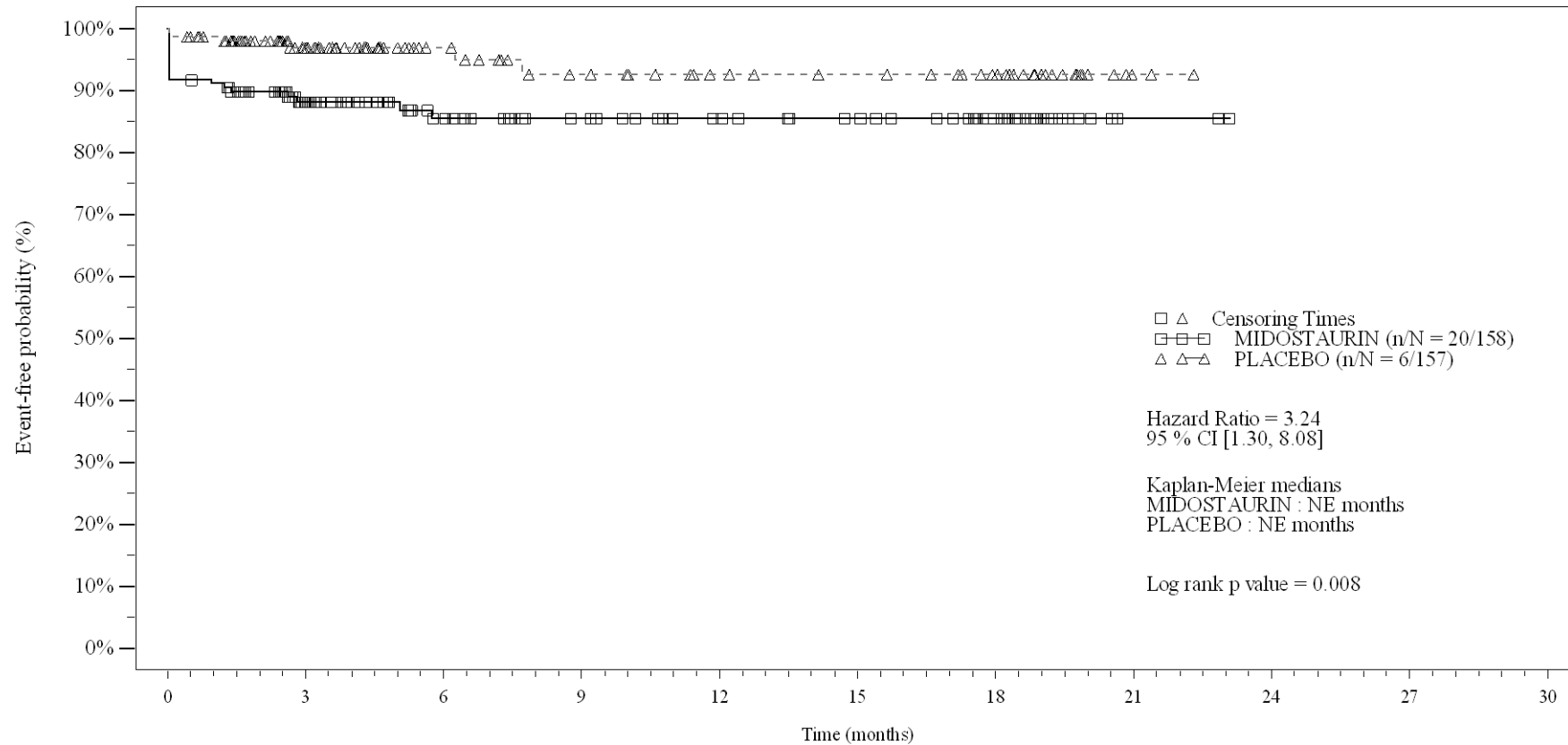
Subgroup : FLT3 mutation status (1) (TKD mutated patients) : Bleeding



No. of patients still at risk												
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	80	50	36	27	27	24	21	5	2	1	0	0
PLACEBO	71	47	26	21	18	18	14	6	0	0	0	0

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

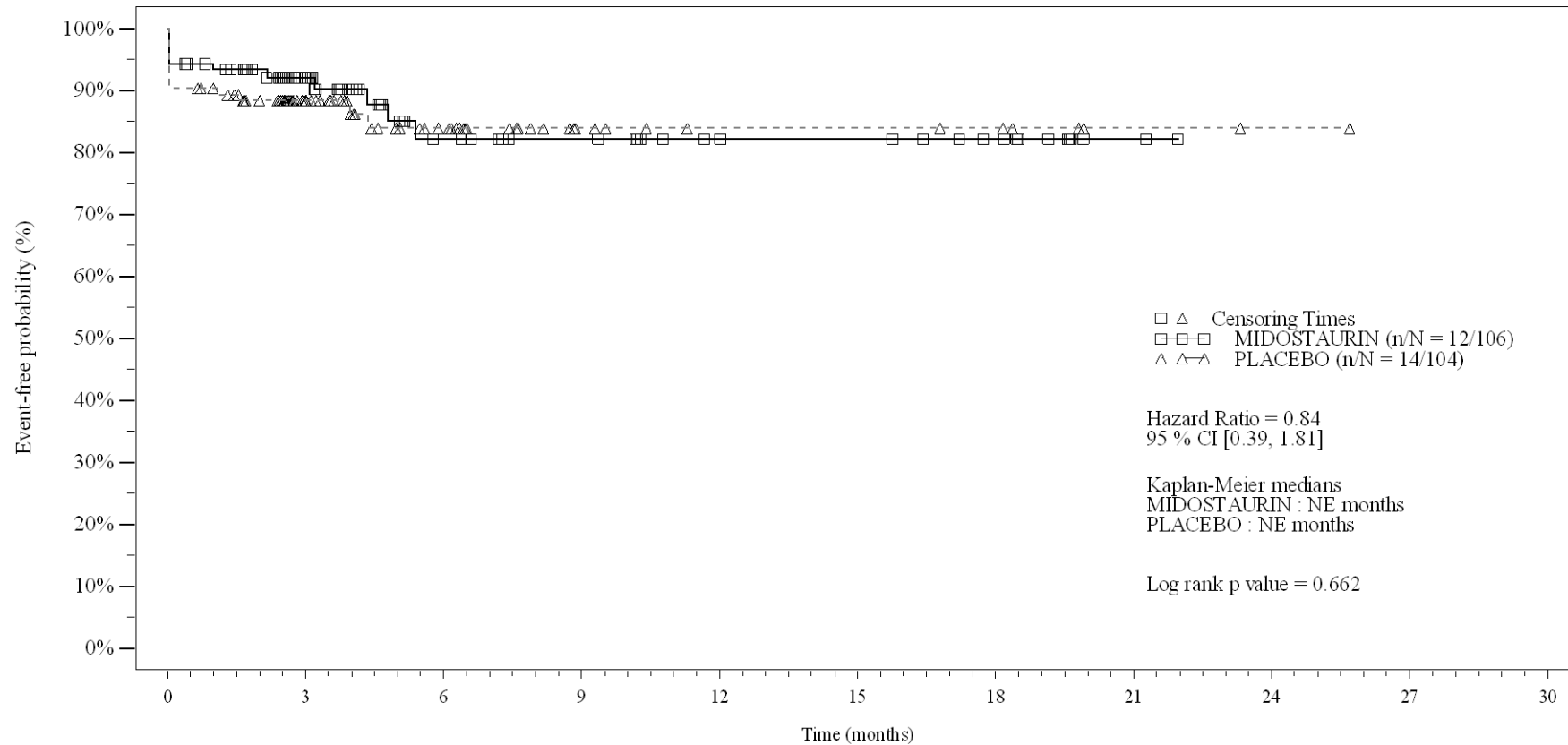
Subgroup : FLT3 mutation status (1) (ITD mutated patients with allelic ratio < 0.7) : Bleeding



No. of patients still at risk												
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
MIDOSTAURIN	158	92	62	49	41	36	23	2	0	0	0	0
PLACEBO	157	82	49	39	32	29	23	3	0	0	0	0

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

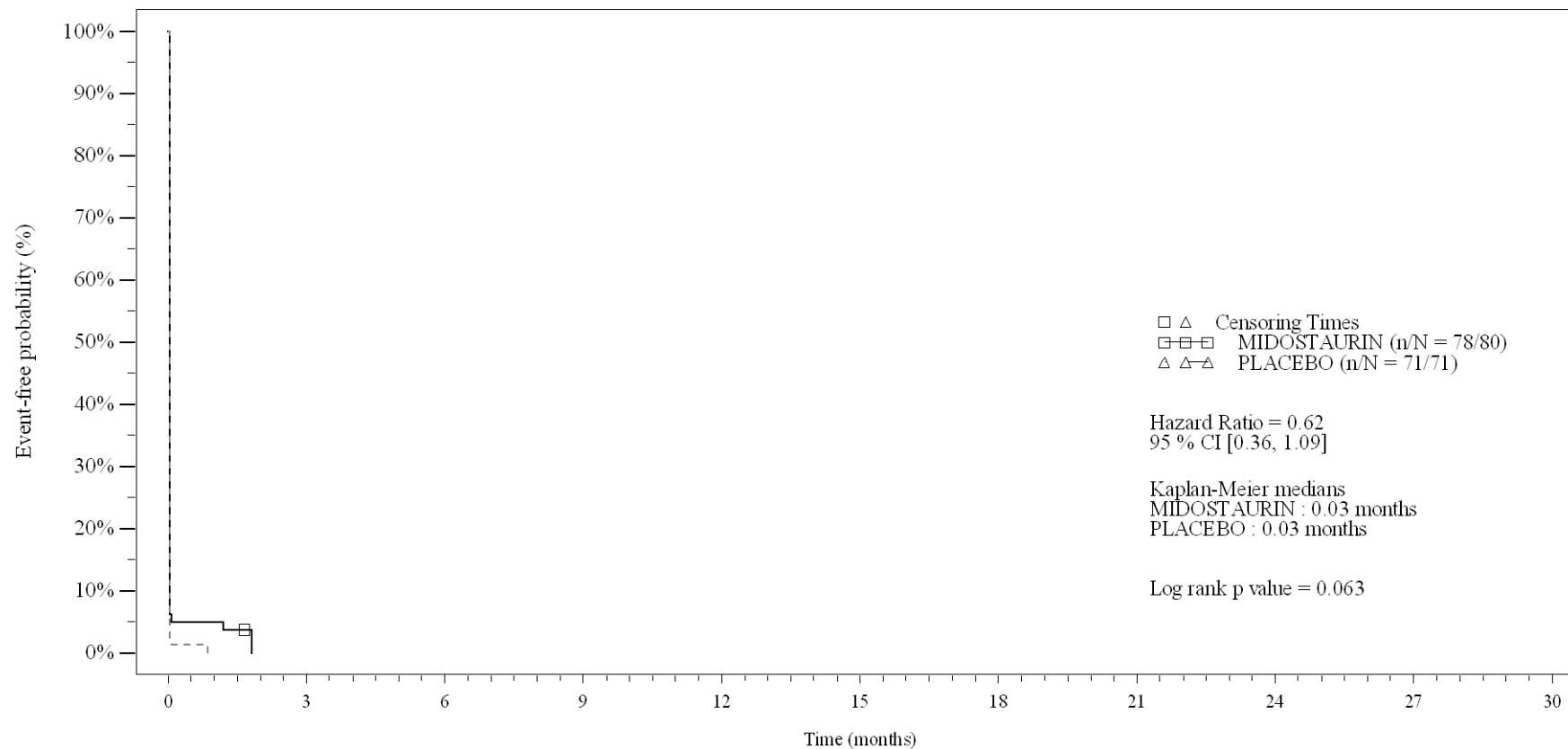
Subgroup : FLT3 mutation status (1) (ITD mutated patients with allelic ratio ≥ 0.7) : Bleeding



No. of patients still at risk													
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30		
MIDOSTAURIN	106	55	27	22	16	15	10	2	0	0	0		
PLACEBO	104	52	28	11	7	7	6	2	1	0	0		

Figure 5-4.5.3
Grade >=3 AEI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

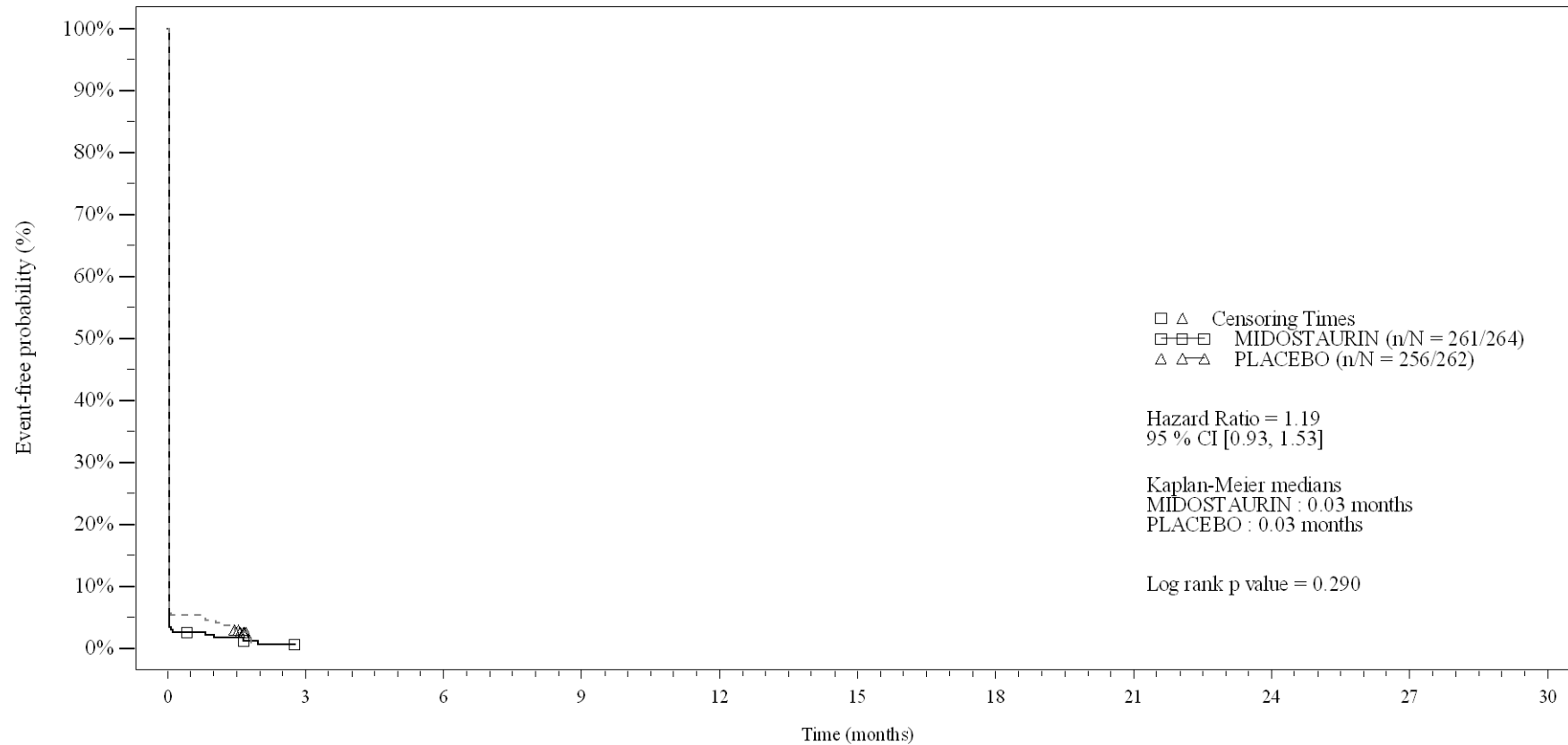
Subgroup : FLT3 mutation subtype (TKD mutated patients) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk												
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
MIDOSTAURIN	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

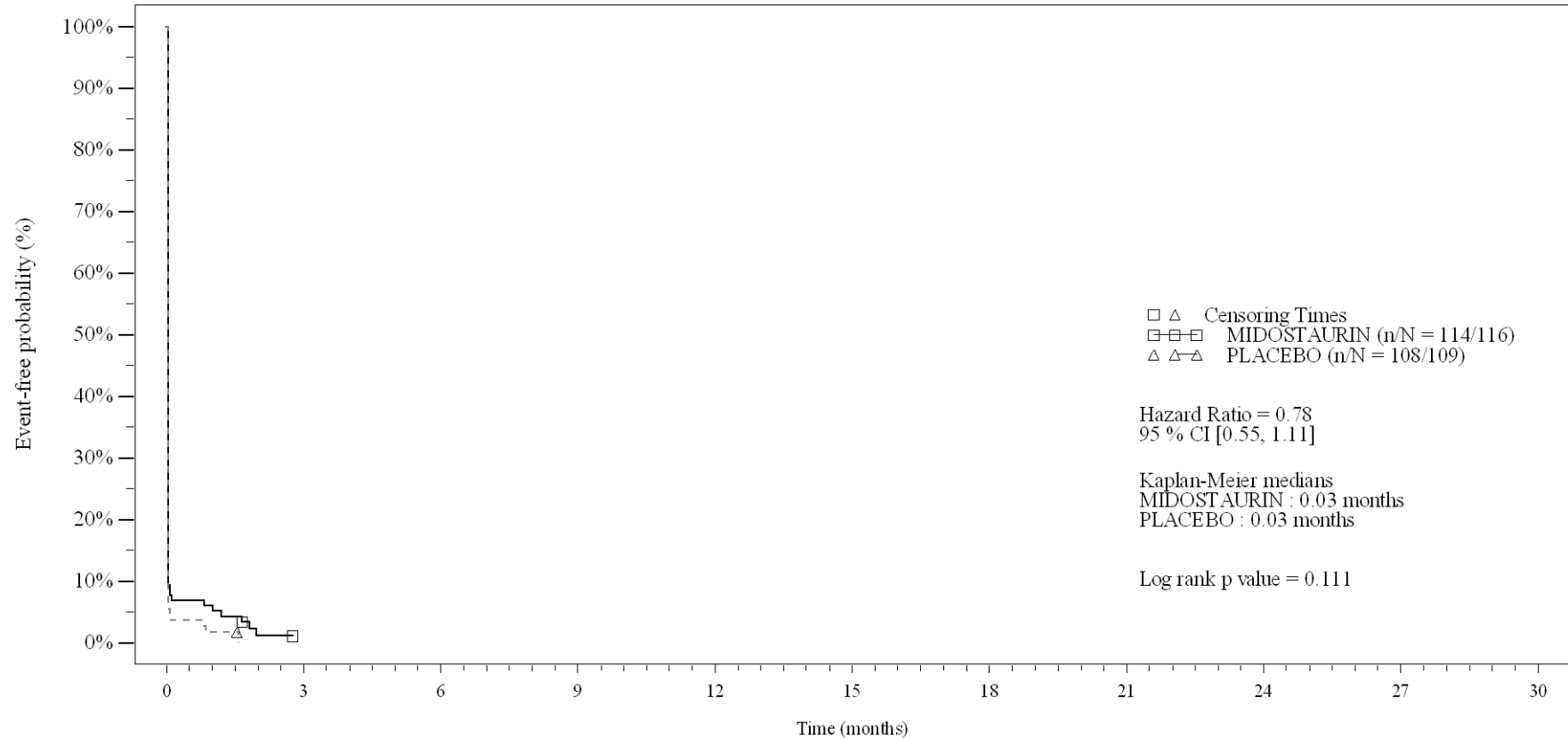
Subgroup : FLT3 mutation subtype (ITD mutated patients) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	264	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	262	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.3
Grade >=3 AEI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

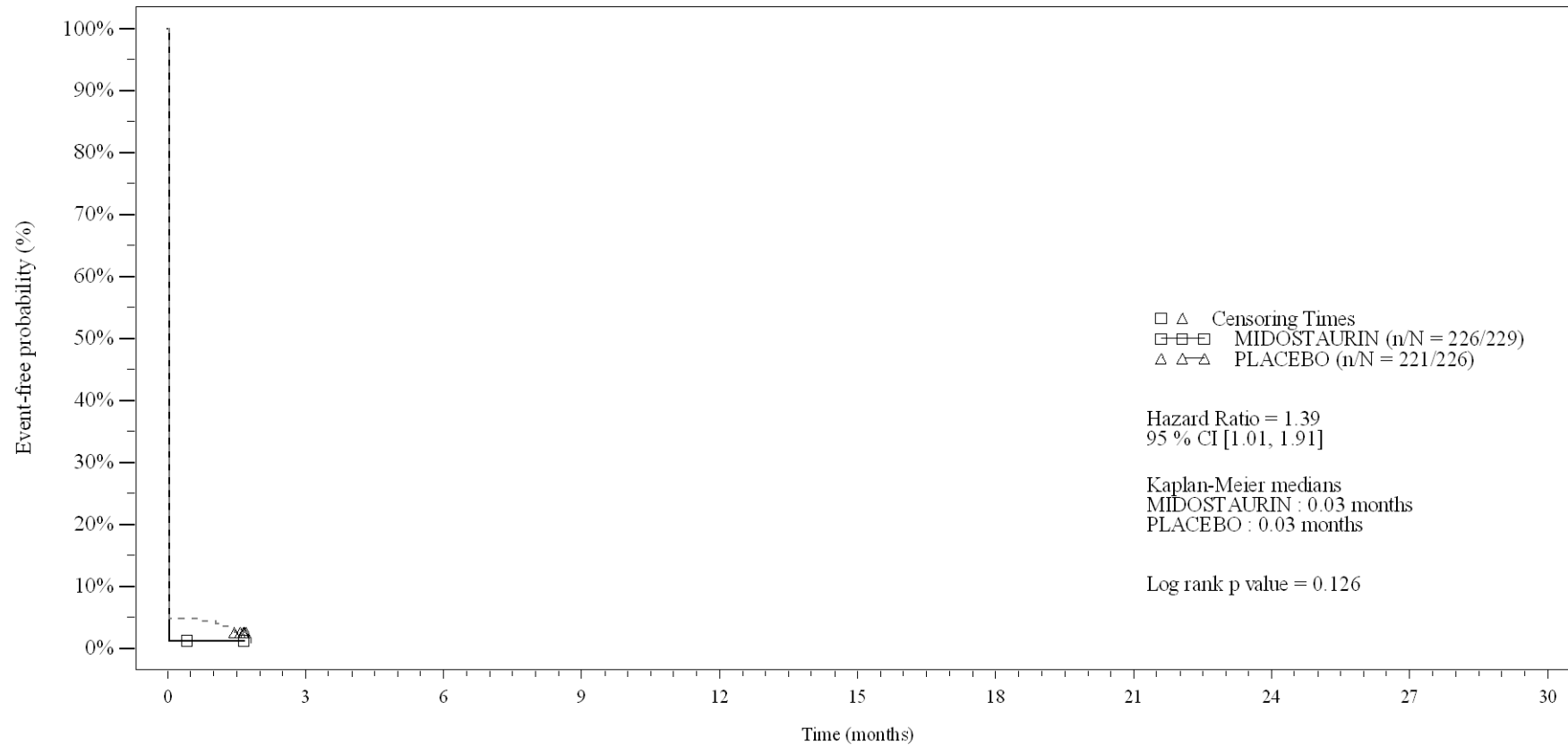
Subgroup : Region (North America: Yes) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk												
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
MIDOSTAURIN	116	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	109	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

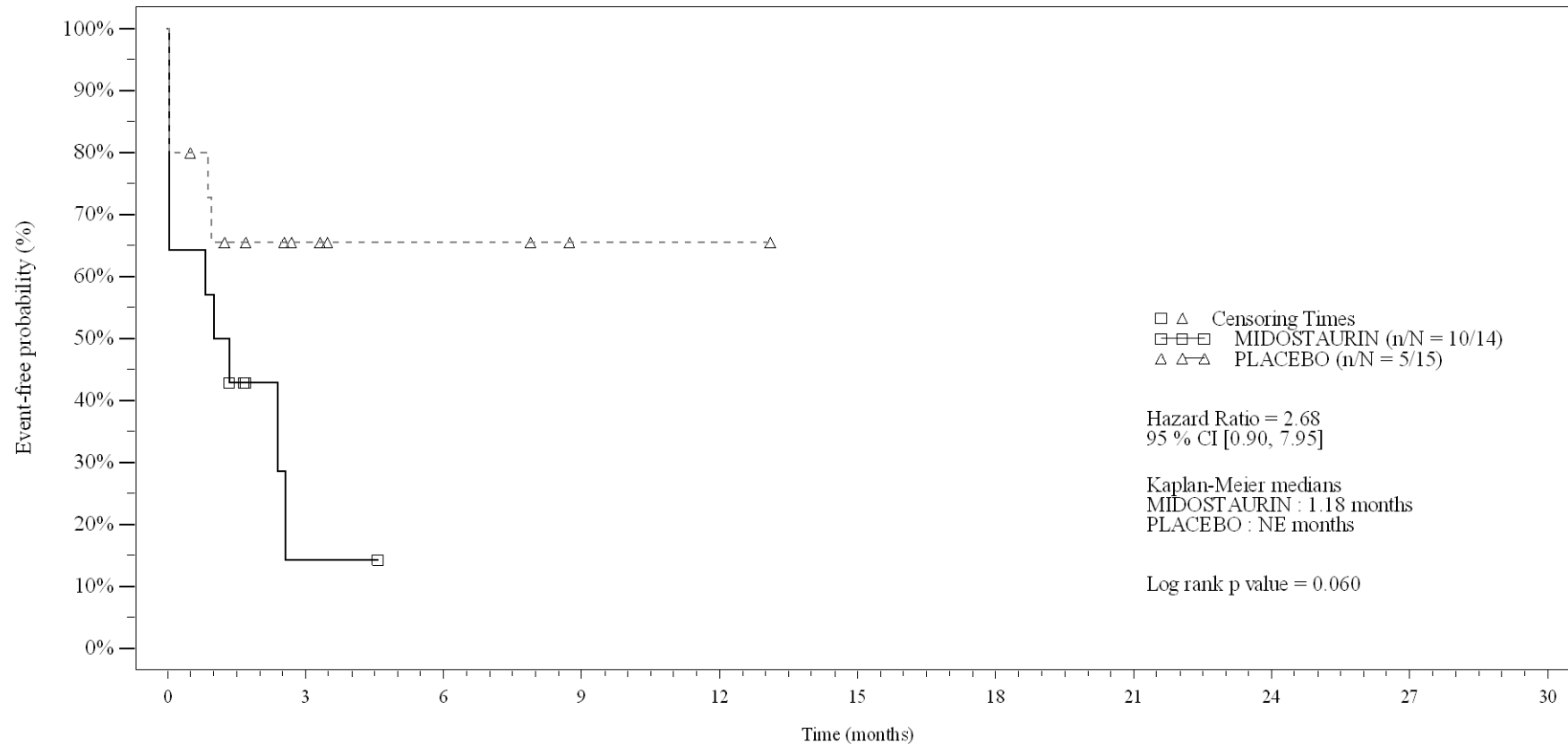
Subgroup : Region (North America: No) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk												
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
MIDOSTAURIN	229	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	226	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.3
Grade >=3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

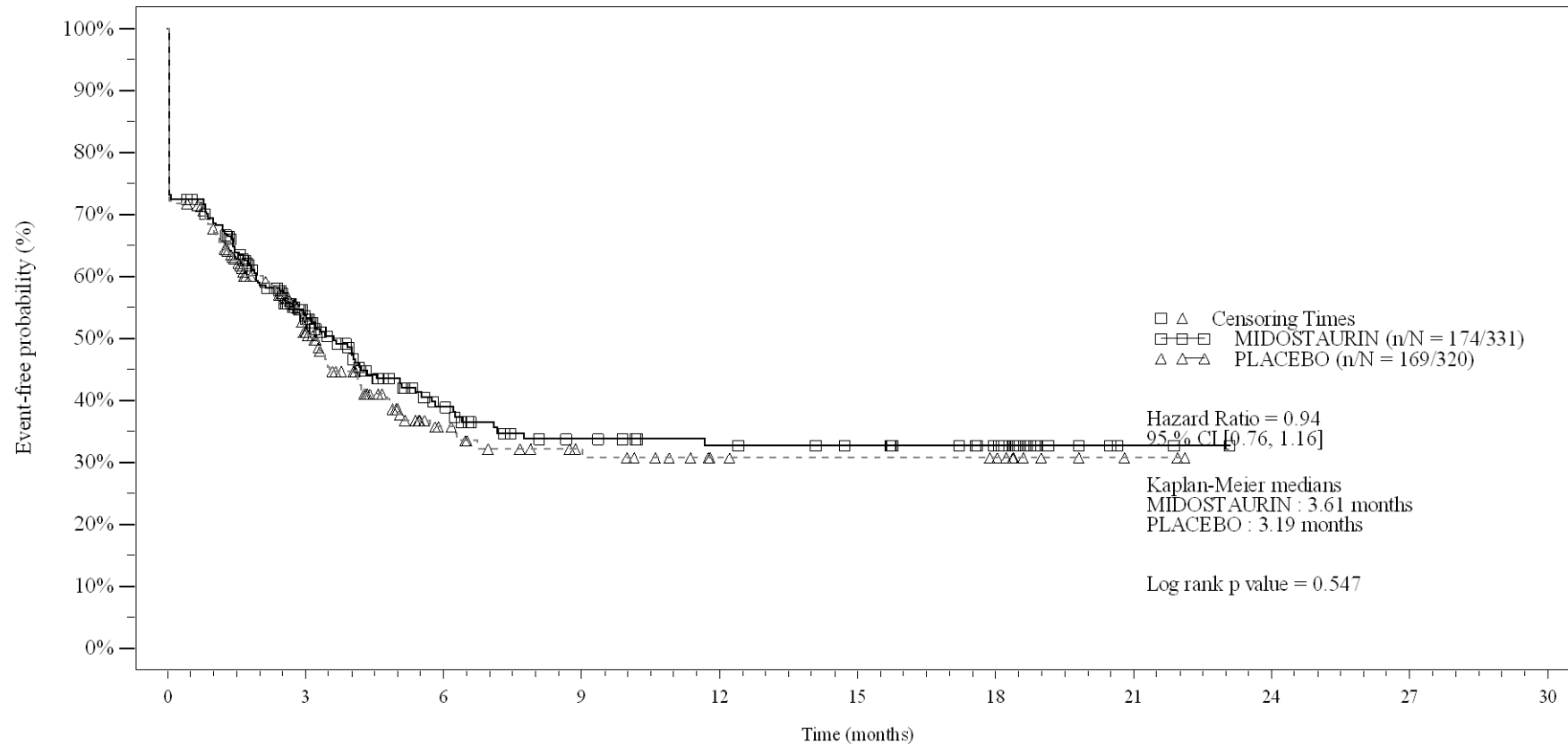
Subgroup : Prior MDS (Yes) : Infections



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	15	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.3
Grade >=3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

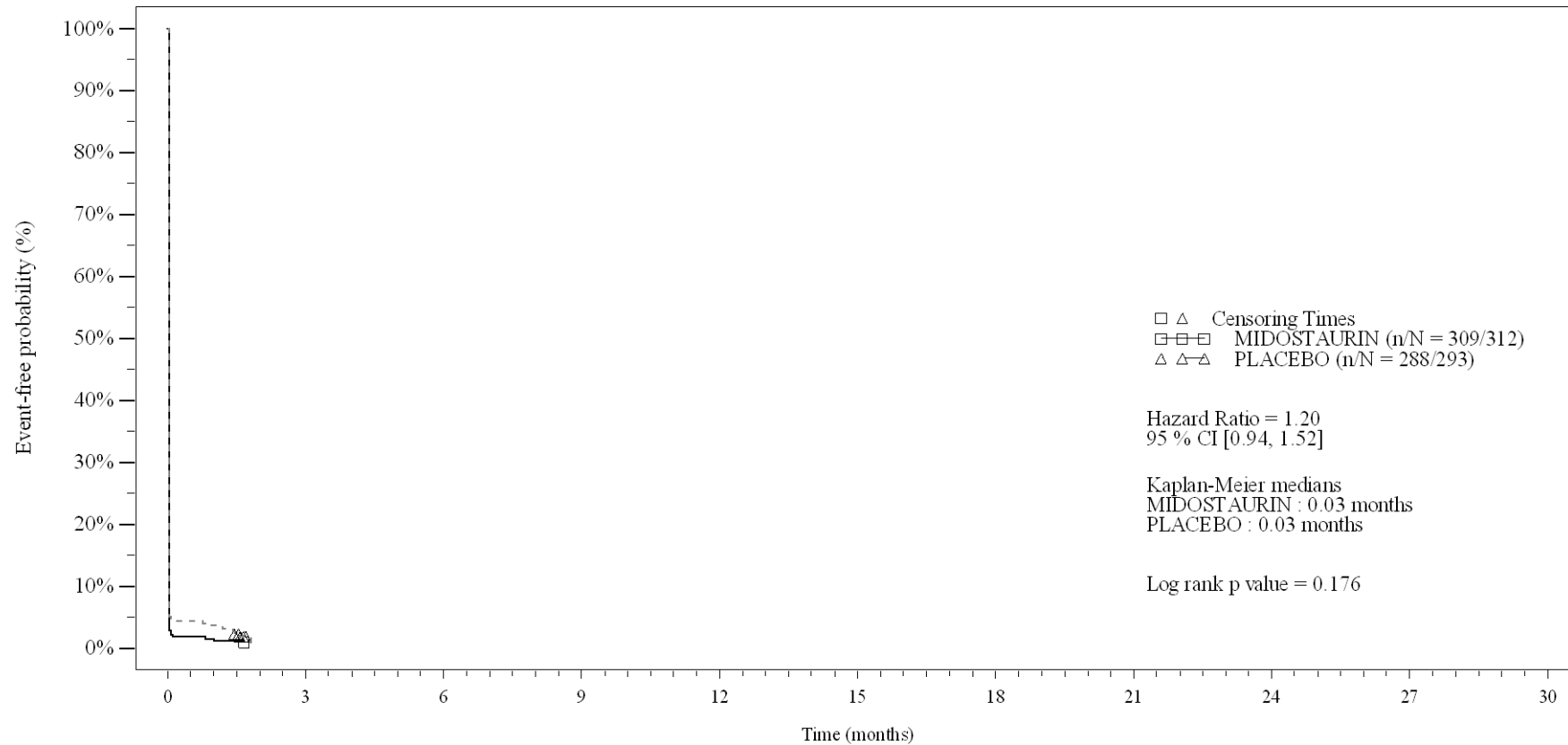
Subgroup : Prior MDS (No) : Infections



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)											
MIDOSTAURIN	331	107	49	34	29	26	18	2	0	0	0
PLACEBO	320	88	32	21	13	12	11	2	0	0	0

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AEI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

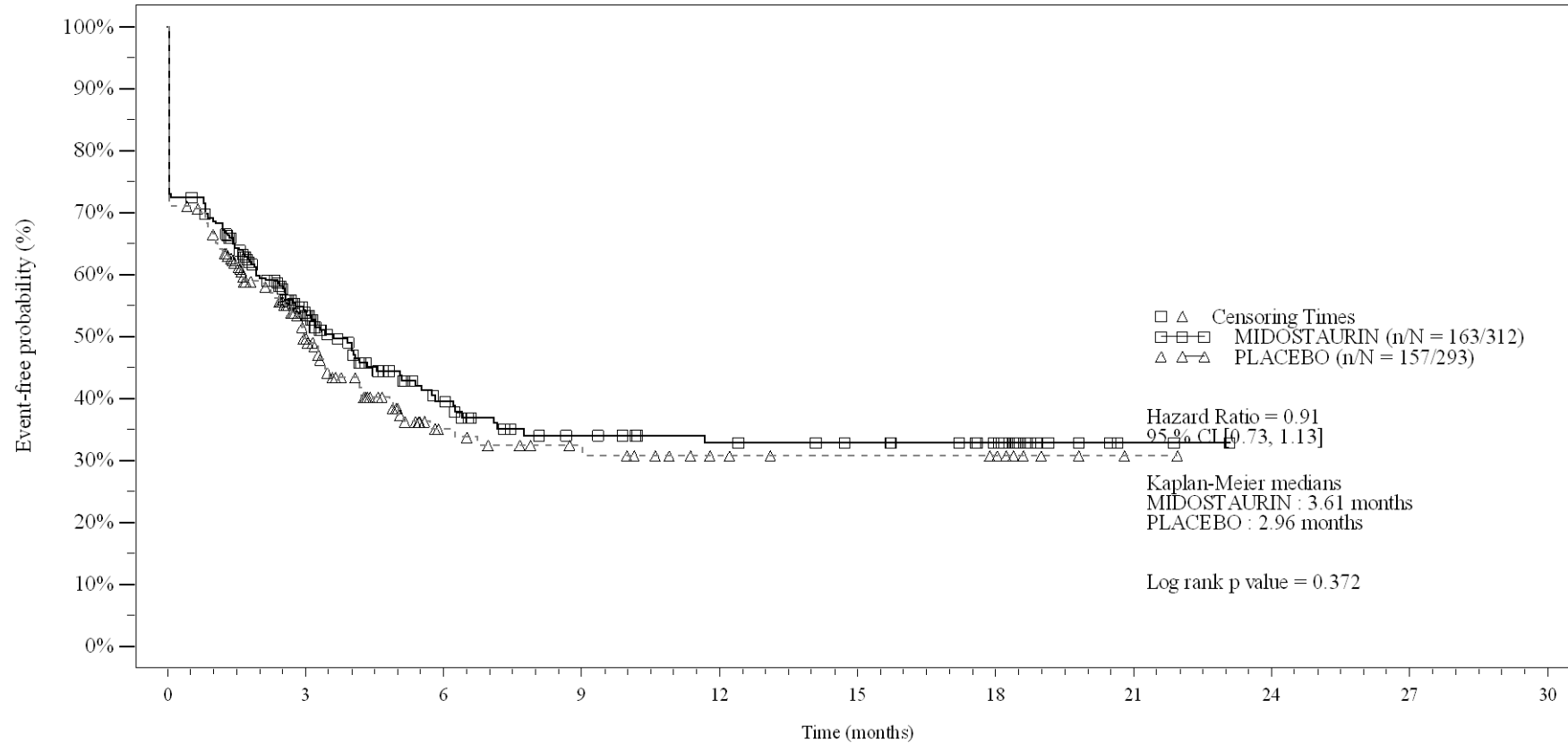
Subgroup : ECOG performance status (0 - 1) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk												
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
MIDOSTAURIN	312	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	293	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

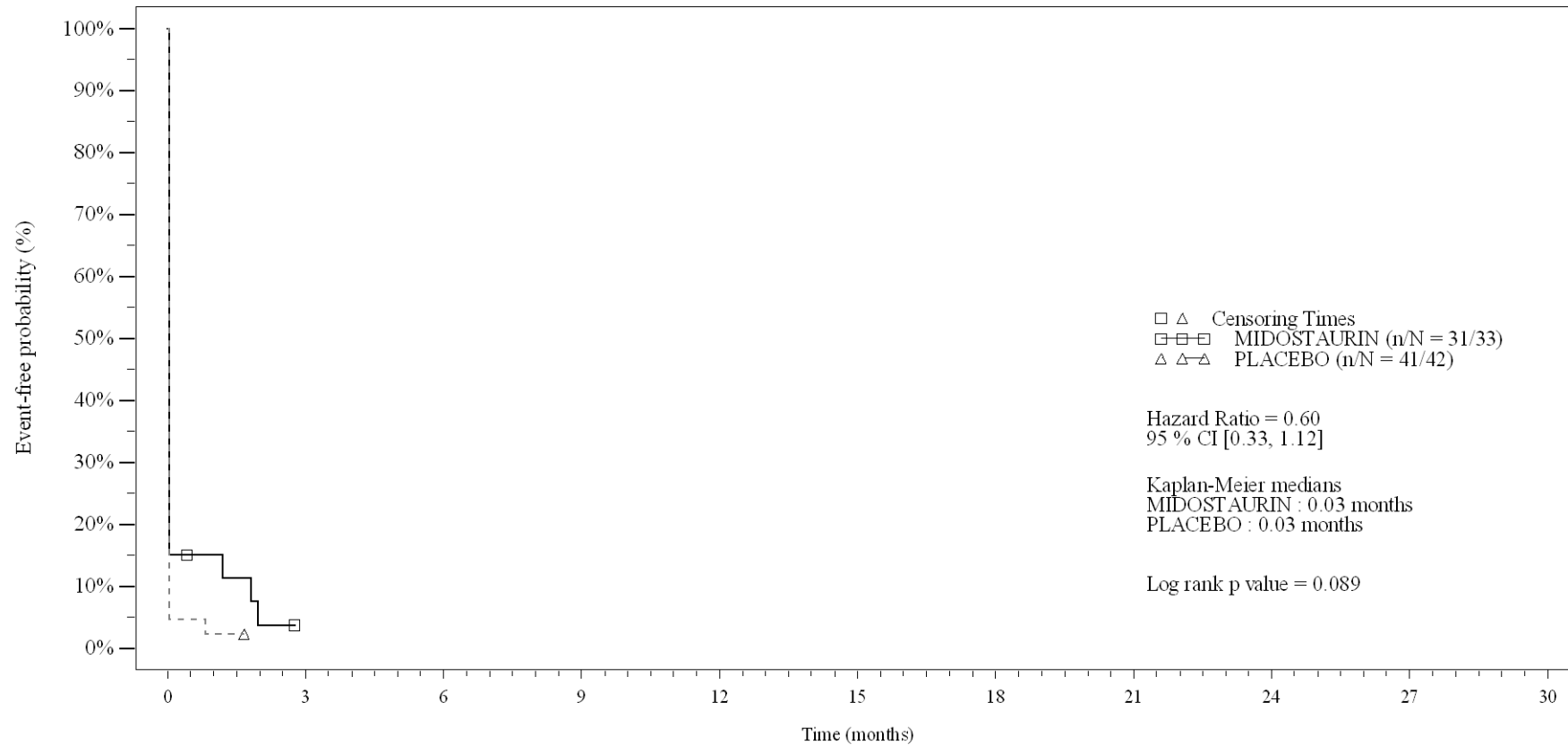
Subgroup : ECOG performance status (0 - 1) : Infections



No. of patients still at risk												
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
MIDOSTAURIN	312	102	47	32	27	24	17	2	0	0	0	
PLACEBO	293	79	27	19	12	10	9	1	0	0	0	

Figure 5-4.5.3
Grade ≥ 3 AEI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

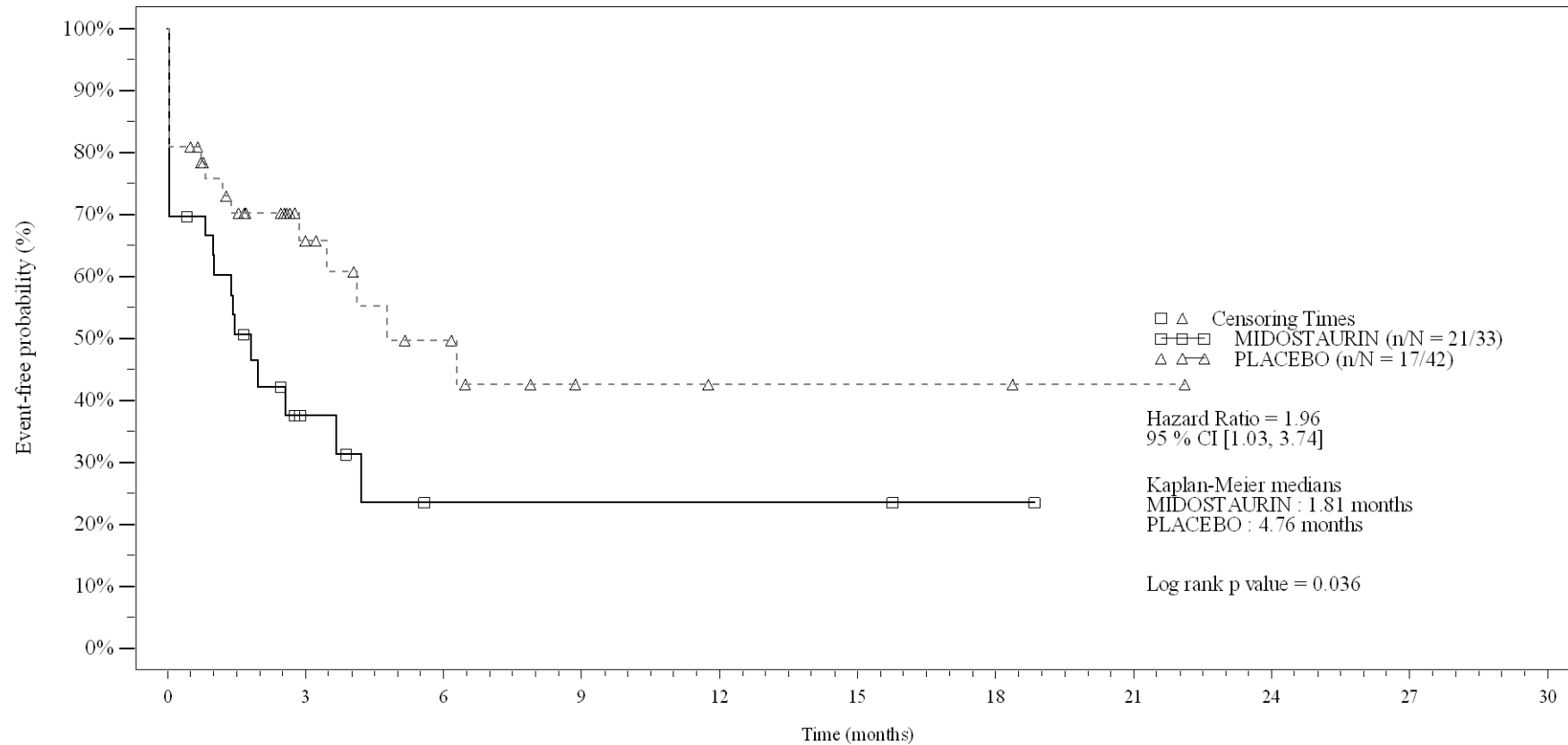
Subgroup : ECOG performance status (≥ 2) : Hematologic toxicity



No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN		33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO		42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 5-4.5.3
Grade >=3 AESI: Kaplan Meier plot - subgroup analysis
(Safety Set)

Subgroup : ECOG performance status (>= 2) : Infections



No. of patients still at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)											
MIDOSTAURIN	33	6	2	2	2	2	1	0	0	0	0
PLACEBO	42	14	8	3	2	2	2	1	0	0	0

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 1 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Sex						
Male	4/169 (2.4)	NE [NE, NE]	3/139 (2.2)	NE [NE, NE]	1.05	[0.24, 4.71] 0.949
Female	5/176 (2.8)	NE [NE, NE]	1/196 (0.5)	NE [NE, NE]	5.58	[0.65, 47.79] 0.077
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	4/ 80 (5.0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.057
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	4/158 (2.5)	NE [NE, NE]	1/157 (0.6)	NE [NE, NE]	3.87	[0.43, 34.65] 0.192
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	1/106 (0.9)	NE [NE, NE]	3/104 (2.9)	NE [NE, NE]	0.34	[0.04, 3.28] 0.329
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	4/ 80 (5.0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.057

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 2 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	4/103 (3.9)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.057
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	1/161 (0.6)	NE [NE, NE]	4/166 (2.4)	NE [NE, NE]	0.25	[0.03, 2.28] 0.186
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	4/ 80 (5.0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.057
ITD mutated patients	5/264 (1.9)	NE [NE, NE]	4/262 (1.5)	NE [NE, NE]	1.21	[0.32, 4.49] 0.780
Region						
North America: Yes	4/116 (3.4)	NE [NE, NE]	3/109 (2.8)	NE [NE, NE]	1.25	[0.28, 5.59] 0.771
North America: No	5/229 (2.2)	NE [NE, NE]	1/226 (0.4)	NE [NE, NE]	4.91	[0.57, 42.03] 0.107
Prior MDS (N)						
Yes	3/ 14 (21.4)	NE [2.40, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.052

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 3 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	6/331 (1.8)	NE [NE, NE]	4/320 (1.3)	NE [NE, NE]	1.42	[0.40, 5.04]	0.586
Cytogenetic profile							
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	2/ 11 (18.2)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.103
Other	6/299 (2.0)	NE [NE, NE]	3/299 (1.0)	NE [NE, NE]	1.97	[0.49, 7.87]	0.329
Missing	1/ 16 (6.3)	NE [NE, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [3.42, NE]	0.84	[0.05, 13.39]	0.900
WBC category							
<50x 109/L	7/214 (3.3)	NE [NE, NE]	2/198 (1.0)	NE [NE, NE]	3.26	[0.68, 15.69]	0.119
>= 50x 109/L	2/127 (1.6)	NE [NE, NE]	2/133 (1.5)	NE [NE, NE]	1.10	[0.15, 7.80]	0.925
Race							
White	4/140 (2.9)	NE [NE, NE]	2/121 (1.7)	NE [NE, NE]	1.72	[0.31, 9.37]	0.529
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.03, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.07, NE]	1.39	[0.09, 22.25]	0.816
Other	4/191 (2.1)	NE [NE, NE]	1/200 (0.5)	NE [NE, NE]	4.16	[0.47, 37.26]	0.165

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:35

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 4 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Renal toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
ECOG performance category						
0 - 1	8/312 (2.6)	NE [NE, NE]	4/293 (1.4)	NE [NE, NE]	1.88 [0.57, 6.24]	0.296
>= 2	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99[0.00, NE]	0.330

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 5 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Sex						
Male	36/169 (21.3)	NE [NE, NE]	35/139 (25.2)	NE [6.11, NE]	0.77	[0.48, 1.23] 0.259
Female	45/176 (25.6)	NE [NE, NE]	45/196 (23.0)	NE [NE, NE]	1.10	[0.73, 1.66] 0.645
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	21/ 80 (26.3)	NE [NE, NE]	20/ 71 (28.2)	NE [6.11, NE]	0.86	[0.47, 1.59] 0.650
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	38/158 (24.1)	NE [NE, NE]	33/157 (21.0)	NE [NE, NE]	1.08	[0.68, 1.72] 0.727
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	22/106 (20.8)	NE [NE, NE]	27/104 (26.0)	NE [5.98, NE]	0.81	[0.46, 1.42] 0.413
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	21/ 80 (26.3)	NE [NE, NE]	20/ 71 (28.2)	NE [6.11, NE]	0.86	[0.47, 1.59] 0.650

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:35

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 6 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	24/103 (23.3)	NE [NE, NE]	12/ 95 (12.6)	NE [NE, NE]	1.85	[0.93, 3.71]	0.074
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	36/161 (22.4)	NE [NE, NE]	48/166 (28.9)	NE [5.98, NE]	0.73	[0.48, 1.13]	0.148
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	21/ 80 (26.3)	NE [NE, NE]	20/ 71 (28.2)	NE [6.11, NE]	0.86	[0.47, 1.59]	0.650
ITD mutated patients	60/264 (22.7)	NE [NE, NE]	60/262 (22.9)	NE [NE, NE]	0.96	[0.67, 1.37]	0.806
Region							
North America: Yes	34/116 (29.3)	NE [4.99, NE]	30/109 (27.5)	NE [5.29, NE]	1.12	[0.68, 1.82]	0.674
North America: No	47/229 (20.5)	NE [NE, NE]	50/226 (22.1)	NE [NE, NE]	0.88	[0.59, 1.30]	0.520
Prior MDS (N)							
Yes	5/ 14 (35.7)	5.88 [2.56, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [0.03, NE]	1.78	[0.42, 7.46]	0.390

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 7 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	76/331 (23.0)	NE [NE, NE]	77/320 (24.1)	NE [NE, NE]	0.91	[0.66, 1.25]	0.540
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	3/ 14 (21.4)	NE [4.96, NE]	3/ 3 (100)	1.31 [1.18, NE]	0.17	[0.03, 0.84]	0.015
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	3/ 11 (27.3)	NE [2.96, NE]	3/ 14 (21.4)	NE [0.03, NE]	1.15	[0.23, 5.73]	0.826
AML with 11q23 (MLL) abnormalities		NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.317
Other	72/299 (24.1)	NE [NE, NE]	71/299 (23.7)	NE [NE, NE]	0.98	[0.71, 1.36]	0.906
Missing	3/ 16 (18.8)	NE [2.60, NE]	2/ 14 (14.3)	NE [3.29, NE]	1.30	[0.22, 7.82]	0.776
WBC category							
<50x 109/L	58/214 (27.1)	NE [NE, NE]	49/198 (24.7)	NE [NE, NE]	1.03	[0.71, 1.51]	0.888
>= 50x 109/L	23/127 (18.1)	NE [NE, NE]	31/133 (23.3)	NE [NE, NE]	0.76	[0.44, 1.30]	0.324
Race							
White	30/140 (21.4)	NE [NE, NE]	27/121 (22.3)	NE [5.98, NE]	0.92	[0.55, 1.56]	0.752

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:35

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 8 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hematologic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Black or African American	4/ 7 (57.1)	2.73 [0.03, NE]	4/ 9 (44.4)	2.99 [0.03, NE]	1.63	[0.40, 6.70]	0.491
Asian	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [7.10, NE]	1.69	[0.15, 18.70]	0.666
Other	45/191 (23.6)	NE [NE, NE]	48/200 (24.0)	NE [NE, NE]	0.93	[0.62, 1.40]	0.748
ECOG performance category							
0 - 1	69/312 (22.1)	NE [NE, NE]	69/293 (23.5)	NE [NE, NE]	0.89	[0.64, 1.25]	0.494
>= 2	12/ 33 (36.4)	NE [2.23, NE]	11/ 42 (26.2)	NE [4.57, NE]	1.35	[0.59, 3.06]	0.458

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 9 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	9/169 (5.3)	NE [NE, NE]	4/139 (2.9)	NE [NE, NE]	1.80	[0.55, 5.84]	0.318
Female	7/176 (4.0)	NE [NE, NE]	13/196 (6.6)	NE [NE, NE]	0.57	[0.23, 1.44]	0.231
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	5/ 80 (6.3)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	1.38	[0.33, 5.78]	0.656
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	7/158 (4.4)	NE [NE, NE]	9/157 (5.7)	NE [NE, NE]	0.74	[0.27, 1.98]	0.552
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	4/106 (3.8)	NE [NE, NE]	5/104 (4.8)	NE [NE, NE]	0.79	[0.21, 2.95]	0.730
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	5/ 80 (6.3)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	1.38	[0.33, 5.78]	0.656

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:35

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 10 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	5/103 (4.9)	NE [NE, NE]	5/ 95 (5.3)	NE [NE, NE]	0.86	[0.25, 2.97]	0.822
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	6/161 (3.7)	NE [NE, NE]	9/166 (5.4)	NE [NE, NE]	0.68	[0.24, 1.91]	0.463
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	5/ 80 (6.3)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	1.38	[0.33, 5.78]	0.656
ITD mutated patients	11/264 (4.2)	NE [NE, NE]	14/262 (5.3)	NE [NE, NE]	0.76	[0.34, 1.66]	0.491
Region							
North America: Yes	10/116 (8.6)	NE [NE, NE]	7/109 (6.4)	NE [NE, NE]	1.32	[0.50, 3.48]	0.566
North America: No	6/229 (2.6)	NE [NE, NE]	10/226 (4.4)	NE [NE, NE]	0.56	[0.20, 1.54]	0.258
Prior MDS (N)							
Yes	2/ 14 (14.3)	NE [5.88, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.122

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 11 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	14/331 (4.2)	NE [NE, NE]	17/320 (5.3)	NE [NE, NE]	0.76	[0.38, 1.55]	0.460
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.631
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 5 (20.0)	NE [0.82, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.317
Other	13/299 (4.3)	NE [NE, NE]	17/299 (5.7)	NE [NE, NE]	0.74	[0.36, 1.52]	0.409
Missing	1/ 16 (6.3)	NE [5.52, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.480
WBC category							
<50x 109/L	9/214 (4.2)	NE [NE, NE]	8/198 (4.0)	NE [NE, NE]	0.99	[0.38, 2.57]	0.997
>= 50x 109/L	7/127 (5.5)	NE [NE, NE]	9/133 (6.8)	NE [NE, NE]	0.80	[0.30, 2.14]	0.657
Race							
White	10/140 (7.1)	NE [NE, NE]	6/121 (5.0)	NE [NE, NE]	1.42	[0.52, 3.91]	0.494
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.82, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.03, NE]	1.13	[0.07, 18.23]	0.929
Other	5/191 (2.6)	NE [NE, NE]	10/200 (5.0)	NE [NE, NE]	0.49	[0.17, 1.44]	0.187

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 12 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Cardiac toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	15/312 (4.8)	NE [NE, NE]	15/293 (5.1)	NE [NE, NE]	0.90	[0.44, 1.85]	0.787
>= 2	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	2/ 42 (4.8)	NE [NE, NE]	0.61	[0.05, 6.69]	0.683

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:35

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 13 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	4/169 (2.4)	NE [NE, NE]	5/139 (3.6)	NE [NE, NE]	0.62	[0.17, 2.31]	0.468
Female	6/176 (3.4)	NE [NE, NE]	9/196 (4.6)	NE [NE, NE]	0.72	[0.26, 2.04]	0.543
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	1/ 80 (1.3)	NE [NE, NE]	1/ 71 (1.4)	NE [NE, NE]	0.80	[0.05, 12.78]	0.872
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	7/158 (4.4)	NE [NE, NE]	9/157 (5.7)	NE [NE, NE]	0.72	[0.27, 1.95]	0.526
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	2/106 (1.9)	NE [NE, NE]	4/104 (3.8)	NE [NE, NE]	0.50	[0.09, 2.73]	0.413
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	1/ 80 (1.3)	NE [NE, NE]	1/ 71 (1.4)	NE [NE, NE]	0.80	[0.05, 12.78]	0.872

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:35

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 14 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	6/103 (5.8)	NE [NE, NE]	4/ 95 (4.2)	NE [NE, NE]	1.32	[0.37, 4.67] 0.665
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	3/161 (1.9)	NE [NE, NE]	9/166 (5.4)	NE [NE, NE]	0.32	[0.09, 1.19] 0.073
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	1/ 80 (1.3)	NE [NE, NE]	1/ 71 (1.4)	NE [NE, NE]	0.80	[0.05, 12.78] 0.872
ITD mutated patients	9/264 (3.4)	NE [NE, NE]	13/262 (5.0)	NE [NE, NE]	0.66	[0.28, 1.54] 0.328
Region						
North America: Yes	6/116 (5.2)	NE [NE, NE]	7/109 (6.4)	NE [NE, NE]	0.79	[0.26, 2.35] 0.667
North America: No	4/229 (1.7)	NE [NE, NE]	7/226 (3.1)	NE [NE, NE]	0.54	[0.16, 1.85] 0.324
Prior MDS (N)						
Yes	1/ 14 (7.1)	NE [5.88, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.248

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 15 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

QT Prolongation

	Treatment Groups					Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value	
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]				
No	9/331 (2.7)	NE [NE, NE]	14/320 (4.4)	NE [NE, NE]	0.60	[0.26, 1.38]	0.225	
Cytogenetic profile								
Other	10/299 (3.3)	NE [NE, NE]	14/299 (4.7)	NE [NE, NE]	0.69	[0.30, 1.55]	0.364	
WBC category								
<50x 10 ⁹ /L	6/214 (2.8)	NE [NE, NE]	8/198 (4.0)	NE [NE, NE]	0.64	[0.22, 1.84]	0.401	
>= 50x 10 ⁹ /L	4/127 (3.1)	NE [NE, NE]	6/133 (4.5)	NE [NE, NE]	0.69	[0.20, 2.45]	0.567	
Race								
White	6/140 (4.3)	NE [NE, NE]	7/121 (5.8)	NE [NE, NE]	0.72	[0.24, 2.14]	0.551	
Other	4/191 (2.1)	NE [NE, NE]	7/200 (3.5)	NE [NE, NE]	0.58	[0.17, 1.98]	0.380	
ECOG performance category								
0 - 1	10/312 (3.2)	NE [NE, NE]	12/293 (4.1)	NE [NE, NE]	0.76	[0.33, 1.75]	0.514	
>= 2		NE [NE, NE]	2/ 42 (4.8)	NE [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.202	

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:35

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 16 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	10/169 (5.9)	NE [NE, NE]	4/139 (2.9)	NE [NE, NE]	1.86	[0.58, 5.93]	0.292
Female	7/176 (4.0)	NE [NE, NE]	14/196 (7.1)	NE [NE, NE]	0.54	[0.22, 1.34]	0.178
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	1/ 80 (1.3)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.16	[0.02, 1.36]	0.054
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	8/158 (5.1)	NE [NE, NE]	8/157 (5.1)	NE [NE, NE]	0.90	[0.34, 2.39]	0.823
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	8/106 (7.5)	NE [NE, NE]	5/104 (4.8)	NE [NE, NE]	1.61	[0.53, 4.92]	0.405
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	1/ 80 (1.3)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.16	[0.02, 1.36]	0.054

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:35

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 17 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	6/103 (5.8)	NE [NE, NE]	7/ 95 (7.4)	NE [NE, NE]	0.71	[0.24, 2.13]	0.538
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	10/161 (6.2)	NE [NE, NE]	6/166 (3.6)	NE [NE, NE]	1.71	[0.62, 4.72]	0.294
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	1/ 80 (1.3)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.16	[0.02, 1.36]	0.054
ITD mutated patients	16/264 (6.1)	NE [NE, NE]	13/262 (5.0)	NE [NE, NE]	1.17	[0.56, 2.44]	0.676
Region							
North America: Yes	10/116 (8.6)	NE [NE, NE]	8/109 (7.3)	NE [NE, NE]	1.18	[0.47, 2.99]	0.742
North America: No	7/229 (3.1)	NE [NE, NE]	10/226 (4.4)	NE [NE, NE]	0.64	[0.24, 1.67]	0.355
Prior MDS (N)							
Yes	2/ 14 (14.3)	15.64 [5.88, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.128

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 18 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	15/331 (4.5)	NE [NE, NE]	18/320 (5.6)	NE [NE, NE]	0.77	[0.39, 1.53]	0.446
Cytogenetic profile							
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)		NE [NE, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [3.94, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.378
AML with 11q23 (MLL) abnormalities		NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.317
Other	17/299 (5.7)	NE [NE, NE]	16/299 (5.4)	NE [NE, NE]	1.02	[0.52, 2.02]	0.958
WBC category							
<50x 109/L	10/214 (4.7)	NE [NE, NE]	10/198 (5.1)	NE [NE, NE]	0.82	[0.34, 1.98]	0.664
>= 50x 109/L	7/127 (5.5)	NE [NE, NE]	8/133 (6.0)	NE [NE, NE]	0.94	[0.34, 2.59]	0.886
Race							
White	9/140 (6.4)	NE [NE, NE]	8/121 (6.6)	NE [NE, NE]	0.95	[0.37, 2.47]	0.909
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [4.34, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [4.17, NE]	1.49	[0.09, 23.94]	0.777
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [0.99, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.398
Other	6/191 (3.1)	NE [NE, NE]	9/200 (4.5)	NE [NE, NE]	0.64	[0.23, 1.80]	0.390

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 19 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Bleeding

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	16/312 (5.1)	NE [NE, NE]	15/293 (5.1)	NE [NE, NE]	0.95	[0.47, 1.93]	0.887
>= 2	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	3/ 42 (7.1)	NE [NE, NE]	0.42	[0.04, 4.00]	0.430

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 20 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	4/169 (2.4)	NE [NE, NE]	8/139 (5.8)	NE [NE, NE]	0.37	[0.11, 1.23]	0.090
Female	11/176 (6.3)	NE [NE, NE]	11/196 (5.6)	NE [NE, NE]	1.11	[0.48, 2.55]	0.812
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	2/ 80 (2.5)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.33	[0.06, 1.73]	0.170
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	4/158 (2.5)	NE [NE, NE]	9/157 (5.7)	NE [NE, NE]	0.40	[0.12, 1.32]	0.120
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	9/106 (8.5)	NE [NE, NE]	5/104 (4.8)	NE [NE, NE]	1.82	[0.61, 5.43]	0.279
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	2/ 80 (2.5)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.33	[0.06, 1.73]	0.170

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:36

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 21 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	2/103 (1.9)	NE [NE, NE]	6/ 95 (6.3)	NE [NE, NE]	0.30	[0.06, 1.47]	0.115
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	11/161 (6.8)	NE [NE, NE]	8/166 (4.8)	NE [NE, NE]	1.41	[0.57, 3.49]	0.465
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	2/ 80 (2.5)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.33	[0.06, 1.73]	0.170
ITD mutated patients	13/264 (4.9)	NE [NE, NE]	14/262 (5.3)	NE [NE, NE]	0.89	[0.42, 1.90]	0.767
Region							
North America: Yes	4/116 (3.4)	NE [NE, NE]	9/109 (8.3)	NE [NE, NE]	0.41	[0.13, 1.32]	0.122
North America: No	11/229 (4.8)	NE [NE, NE]	10/226 (4.4)	NE [NE, NE]	1.03	[0.44, 2.42]	0.951
Prior MDS (N)							
Yes	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	2/ 15 (13.3)	NE [NE, NE]	0.55	[0.05, 6.11]	0.620

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:36

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 22 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	14/331 (4.2)	NE [NE, NE]	17/320 (5.3)	NE [NE, NE]	0.76	[0.37, 1.54]	0.439
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	2/ 14 (14.3)	NE [4.80, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.606
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)		NE [NE, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.463
Other	12/299 (4.0)	NE [NE, NE]	18/299 (6.0)	NE [NE, NE]	0.64	[0.31, 1.34]	0.233
Missing	1/ 16 (6.3)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.350
WBC category							
<50x 109/L	9/214 (4.2)	NE [NE, NE]	10/198 (5.1)	NE [NE, NE]	0.75	[0.31, 1.86]	0.538
>= 50x 109/L	6/127 (4.7)	NE [NE, NE]	9/133 (6.8)	NE [NE, NE]	0.70	[0.25, 1.97]	0.499
Race							
White	3/140 (2.1)	NE [NE, NE]	7/121 (5.8)	NE [NE, NE]	0.36	[0.09, 1.39]	0.120
Black or African American		NE [NE, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.03, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.378
Asian		NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [1.41, NE]	0.00	[0.00, NE]	0.237

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:36

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 23 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

GI toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Other	12/191 (6.3)	NE [NE, NE]	10/200 (5.0)	NE [NE, NE]	1.20	[0.52, 2.78]	0.669
ECOG performance category							
0 - 1	12/312 (3.8)	NE [NE, NE]	14/293 (4.8)	NE [NE, NE]	0.77	[0.36, 1.67]	0.507
>= 2	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	5/ 42 (11.9)	NE [NE, NE]	0.75	[0.18, 3.14]	0.692

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 24 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	7/169 (4.1)	NE [NE, NE]	6/139 (4.3)	NE [NE, NE]	0.83	[0.28, 2.48]	0.743
Female	13/176 (7.4)	NE [NE, NE]	6/196 (3.1)	NE [NE, NE]	2.37	[0.90, 6.23]	0.070
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	7/ 80 (8.8)	NE [NE, NE]	6/ 71 (8.5)	NE [NE, NE]	0.96	[0.32, 2.87]	0.959
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	10/158 (6.3)	NE [NE, NE]	5/157 (3.2)	NE [NE, NE]	1.83	[0.63, 5.38]	0.257
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	3/106 (2.8)	NE [NE, NE]	1/104 (1.0)	NE [NE, NE]	3.07	[0.32, 29.57]	0.306
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	7/ 80 (8.8)	NE [NE, NE]	6/ 71 (8.5)	NE [NE, NE]	0.96	[0.32, 2.87]	0.959

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:36

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 25 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	8/103 (7.8)	NE [NE, NE]	4/ 95 (4.2)	NE [NE, NE]	1.71	[0.51, 5.71] 0.368
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	5/161 (3.1)	NE [NE, NE]	2/166 (1.2)	NE [NE, NE]	2.50	[0.49, 12.93]0.256
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	7/ 80 (8.8)	NE [NE, NE]	6/ 71 (8.5)	NE [NE, NE]	0.96	[0.32, 2.87] 0.959
ITD mutated patients	13/264 (4.9)	NE [NE, NE]	6/262 (2.3)	NE [NE, NE]	2.03	[0.77, 5.36] 0.141
Region						
North America: Yes	4/116 (3.4)	NE [NE, NE]	3/109 (2.8)	NE [NE, NE]	1.20	[0.27, 5.34] 0.815
North America: No	16/229 (7.0)	NE [NE, NE]	9/226 (4.0)	NE [NE, NE]	1.67	[0.73, 3.77] 0.210
Prior MDS (N)						
No	20/331 (6.0)	NE [NE, NE]	12/320 (3.8)	NE [NE, NE]	1.51	[0.74, 3.09] 0.250

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 26 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Cytogenetic profile						
AML with t(8;21) (q22; q22)	2/ 14 (14.3)	NE [8.67, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE] 0.550
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)	1/ 11 (9.1)	NE [NE, NE]	2/ 14 (14.3)	NE [NE, NE]	0.62	[0.06, 6.90] 0.698
Other	15/299 (5.0)	NE [NE, NE]	9/299 (3.0)	NE [NE, NE]	1.58	[0.69, 3.61] 0.270
Missing	2/ 16 (12.5)	NE [NE, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [3.42, NE]	1.74	[0.16, 19.17] 0.658
WBC category						
<50x 109/L	13/214 (6.1)	NE [NE, NE]	8/198 (4.0)	NE [NE, NE]	1.39	[0.58, 3.37] 0.452
>= 50x 109/L	7/127 (5.5)	NE [NE, NE]	4/133 (3.0)	NE [NE, NE]	1.78	[0.52, 6.08] 0.351
Race						
White	6/140 (4.3)	NE [NE, NE]	2/121 (1.7)	NE [NE, NE]	2.56	[0.52, 12.69] 0.232
Asian		NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [4.73, NE]	0.00	[0.00, NE] 0.157
Other	14/191 (7.3)	NE [NE, NE]	9/200 (4.5)	NE [NE, NE]	1.50	[0.65, 3.46] 0.332

ECOG performance category

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 27 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hepatic toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	[95% CI]	
0 - 1	17/312 (5.4)	NE [NE, NE]	11/293 (3.8)	NE [NE, NE]	1.36	[0.64, 2.91] 0.415
>= 2	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	1/ 42 (2.4)	NE [NE, NE]	3.92	[0.41, 37.71]0.202

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:36

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 28 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Hyperthyroidism

Treatment Groups		Comparison		
Midostaurin N=345	Placebo N=335	HR	[95% CI]	p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]	

No records met the criteria

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 29 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Sex						
Male	53/169 (31.4)	NE [5.82, NE]	39/139 (28.1)	NE [5.72, NE]	1.01	[0.67, 1.53] 0.958
Female	53/176 (30.1)	NE [NE, NE]	53/196 (27.0)	NE [12.35, NE]	1.13	[0.77, 1.65] 0.538
FLT3 mutation strata (1)						
TKD mutated patients	34/ 80 (42.5)	5.82 [4.30, NE]	22/ 71 (31.0)	NE [5.19, NE]	1.35	[0.79, 2.32] 0.250
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	43/158 (27.2)	NE [NE, NE]	45/157 (28.7)	NE [6.28, NE]	0.86	[0.56, 1.30] 0.462
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	29/106 (27.4)	NE [8.64, NE]	25/104 (24.0)	NE [6.54, NE]	1.18	[0.69, 2.02] 0.559
FLT3 mutation strata (2)						
TKD mutated patients	34/ 80 (42.5)	5.82 [4.30, NE]	22/ 71 (31.0)	NE [5.19, NE]	1.35	[0.79, 2.32] 0.250

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 30 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	29/103 (28.2)	NE [12.98, NE]	26/ 95 (27.4)	NE [5.72, NE]	0.95	[0.56, 1.61]	0.840
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	43/161 (26.7)	NE [8.64, NE]	44/166 (26.5)	NE [6.28, NE]	1.00	[0.65, 1.52]	0.977
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	34/ 80 (42.5)	5.82 [4.30, NE]	22/ 71 (31.0)	NE [5.19, NE]	1.35	[0.79, 2.32]	0.250
ITD mutated patients	72/264 (27.3)	NE [NE, NE]	70/262 (26.7)	NE [6.74, NE]	0.98	[0.71, 1.36]	0.892
Region							
North America: Yes	41/116 (35.3)	6.41 [4.99, NE]	30/109 (27.5)	NE [5.26, NE]	1.33	[0.83, 2.13]	0.240
North America: No	65/229 (28.4)	NE [NE, NE]	62/226 (27.4)	NE [NE, NE]	0.98	[0.69, 1.39]	0.932
Prior MDS (N)							
Yes	6/ 14 (42.9)	5.88 [0.03, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [0.95, NE]	2.41	[0.60, 9.66]	0.193

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 31 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	100/331 (30.2)	NE [NE, NE]	89/320 (27.8)	NE [12.35, NE]	1.04	[0.78, 1.39]	0.781
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	3/ 14 (21.4)	NE [3.06, NE]	2/ 3 (66.7)	0.03 [0.03, NE]	0.07	[0.01, 0.77]	0.007
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	6/ 11 (54.5)	2.96 [0.03, NE]	4/ 14 (28.6)	NE [0.03, NE]	2.29	[0.64, 8.18]	0.202
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 5 (40.0)	6.24 [0.82, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.157
Other	90/299 (30.1)	NE [8.64, NE]	84/299 (28.1)	NE [7.10, NE]	1.05	[0.78, 1.41]	0.756
Missing	5/ 16 (31.3)	NE [0.03, NE]	2/ 14 (14.3)	NE [3.42, NE]	2.08	[0.40, 10.85]	0.404
WBC category							
<50x 109/L	65/214 (30.4)	NE [12.98, NE]	59/198 (29.8)	NE [5.98, NE]	0.93	[0.65, 1.33]	0.682
>= 50x 109/L	38/127 (29.9)	NE [6.70, NE]	33/133 (24.8)	NE [NE, NE]	1.28	[0.80, 2.04]	0.293
Race							
White	37/140 (26.4)	NE [6.41, NE]	30/121 (24.8)	NE [5.49, NE]	1.01	[0.62, 1.63]	1.000

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:36

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 32 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Infections

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
Black or African American	5/ 7 (71.4)	1.64 [0.03, NE]	2/ 9 (22.2)	NE [0.07, NE]	3.88	[0.75, 20.04] 0.084
Asian	2/ 7 (28.6)	NE [0.99, NE]	2/ 5 (40.0)	7.10 [0.03, NE]	0.51	[0.07, 3.70] 0.499
Other	62/191 (32.5)	NE [6.70, NE]	58/200 (29.0)	NE [12.35, NE]	1.08	[0.76, 1.55] 0.633
ECOG performance category						
0 - 1	93/312 (29.8)	NE [NE, NE]	76/293 (25.9)	NE [NE, NE]	1.12	[0.83, 1.52] 0.467
>= 2	13/ 33 (39.4)	12.98 [2.73, NE]	16/ 42 (38.1)	12.35 [3.45, NE]	0.88	[0.42, 1.85] 0.799

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 33 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	11/169 (6.5)	NE [NE, NE]	8/139 (5.8)	NE [NE, NE]	1.07	[0.43, 2.66]	0.890
Female	10/176 (5.7)	NE [NE, NE]	7/196 (3.6)	NE [NE, NE]	1.59	[0.60, 4.17]	0.344
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	3/ 80 (3.8)	NE [NE, NE]	2/ 71 (2.8)	NE [NE, NE]	1.36	[0.23, 8.15]	0.738
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	13/158 (8.2)	NE [NE, NE]	8/157 (5.1)	NE [NE, NE]	1.48	[0.61, 3.57]	0.382
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	5/106 (4.7)	NE [NE, NE]	5/104 (4.8)	NE [NE, NE]	0.99	[0.29, 3.41]	0.980
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	3/ 80 (3.8)	NE [NE, NE]	2/ 71 (2.8)	NE [NE, NE]	1.36	[0.23, 8.15]	0.738

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:36

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 34 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	8/103 (7.8)	NE [NE, NE]	6/ 95 (6.3)	NE [NE, NE]	1.14	[0.39, 3.28] 0.811
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	10/161 (6.2)	NE [NE, NE]	7/166 (4.2)	NE [NE, NE]	1.43	[0.54, 3.77] 0.466
FLT3 mutation Type						
TKD mutated patients	3/ 80 (3.8)	NE [NE, NE]	2/ 71 (2.8)	NE [NE, NE]	1.36	[0.23, 8.15] 0.738
ITD mutated patients	18/264 (6.8)	NE [NE, NE]	13/262 (5.0)	NE [NE, NE]	1.31	[0.64, 2.68] 0.458
Region						
North America: Yes	6/116 (5.2)	NE [NE, NE]	3/109 (2.8)	NE [NE, NE]	1.77	[0.44, 7.11] 0.412
North America: No	15/229 (6.6)	NE [NE, NE]	12/226 (5.3)	NE [NE, NE]	1.22	[0.57, 2.60] 0.622
Prior MDS(N)						
Yes	2/ 14 (14.3)	NE [NE, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [NE, NE]	2.26	[0.20, 24.93]0.503

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 35 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	19/331 (5.7)	NE [NE, NE]	14/320 (4.4)	NE [NE, NE]	1.27	[0.63, 2.53]	0.501
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	1/ 3 (33.3)	NE [1.18, NE]	0.22	[0.01, 3.56]	0.244
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	2/ 5 (40.0)	4.40 [0.82, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.116
Other	18/299 (6.0)	NE [NE, NE]	14/299 (4.7)	NE [NE, NE]	1.25	[0.62, 2.52]	0.532
WBC category							
<50x 109/L	12/214 (5.6)	NE [NE, NE]	11/198 (5.6)	NE [NE, NE]	0.94	[0.42, 2.14]	0.891
>= 50x 109/L	9/127 (7.1)	NE [NE, NE]	4/133 (3.0)	NE [NE, NE]	2.42	[0.75, 7.87]	0.130
Race							
White	6/140 (4.3)	NE [NE, NE]	4/121 (3.3)	NE [NE, NE]	1.25	[0.35, 4.44]	0.728
Black or African American	1/ 7 (14.3)	NE [0.82, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.285
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [0.99, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.398
Other	13/191 (6.8)	NE [NE, NE]	11/200 (5.5)	NE [NE, NE]	1.21	[0.54, 2.69]	0.654

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 36 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Pulmonary toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	19/312 (6.1)	NE [NE, NE]	9/293 (3.1)	NE [NE, NE]	1.93	[0.87, 4.27]	0.098
>= 2	2/ 33 (6.1)	NE [NE, NE]	6/ 42 (14.3)	NE [NE, NE]	0.41	[0.08, 2.05]	0.259

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:36

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 37 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Reproductive toxicity

	Treatment Groups				Comparison	
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI] p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]		

No records met the criteria

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 38 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Sex							
Male	6/169 (3.6)	NE [NE, NE]	4/139 (2.9)	NE [NE, NE]	1.24	[0.35, 4.40]	0.741
Female	12/176 (6.8)	NE [NE, NE]	6/196 (3.1)	NE [NE, NE]	2.20	[0.82, 5.86]	0.107
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	1/ 80 (1.3)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	0.28	[0.03, 2.74]	0.245
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	6/158 (3.8)	NE [NE, NE]	5/157 (3.2)	NE [NE, NE]	1.14	[0.35, 3.74]	0.825
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	11/106 (10.4)	NE [NE, NE]	2/104 (1.9)	NE [NE, NE]	5.57	[1.23, 25.13]	0.012
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	1/ 80 (1.3)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	0.28	[0.03, 2.74]	0.245

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_454.sas@@/main/5 27JUN23:16:36

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 39 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	5/103 (4.9)	NE [NE, NE]	3/ 95 (3.2)	NE [NE, NE]	1.47	[0.35, 6.16]	0.596
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	12/161 (7.5)	NE [NE, NE]	4/166 (2.4)	NE [NE, NE]	3.06	[0.99, 9.51]	0.042
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	1/ 80 (1.3)	NE [NE, NE]	3/ 71 (4.2)	NE [NE, NE]	0.28	[0.03, 2.74]	0.245
ITD mutated patients	17/264 (6.4)	NE [NE, NE]	7/262 (2.7)	NE [NE, NE]	2.36	[0.98, 5.68]	0.050
Region							
North America: Yes	8/116 (6.9)	NE [NE, NE]	3/109 (2.8)	NE [NE, NE]	2.54	[0.67, 9.58]	0.155
North America: No	10/229 (4.4)	NE [NE, NE]	7/226 (3.1)	NE [NE, NE]	1.39	[0.53, 3.66]	0.502
Prior MDS (N)							
Yes	1/ 14 (7.1)	NE [2.40, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.241

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.5.4 (Page 40 of 40)
 Serious AESI: Time to first event - subgroup analysis
 (Safety Set)

Skin toxicity

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	17/331 (5.1)	NE [NE, NE]	10/320 (3.1)	NE [NE, NE]	1.60	[0.73, 3.50]	0.236
Cytogenetic profile							
Other	17/299 (5.7)	NE [NE, NE]	10/299 (3.3)	NE [NE, NE]	1.67	[0.77, 3.65]	0.194
Missing	1/ 16 (6.3)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.350
WBC category							
<50x 109/L	10/214 (4.7)	NE [NE, NE]	5/198 (2.5)	NE [NE, NE]	1.83	[0.62, 5.35]	0.265
>= 50x 109/L	8/127 (6.3)	NE [NE, NE]	5/133 (3.8)	NE [NE, NE]	1.73	[0.56, 5.28]	0.335
Race							
White	7/140 (5.0)	NE [NE, NE]	3/121 (2.5)	NE [NE, NE]	2.01	[0.52, 7.77]	0.304
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.398
Other	10/191 (5.2)	NE [NE, NE]	7/200 (3.5)	NE [NE, NE]	1.45	[0.55, 3.81]	0.450
ECOG performance category							
0 - 1	15/312 (4.8)	NE [NE, NE]	10/293 (3.4)	NE [NE, NE]	1.38	[0.62, 3.07]	0.433
>= 2	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	>999.99	[0.00, NE]	0.063

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

UE nach SOC/PT (Interaktionstests)

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.1.2a (Page 1 of 4)

Any AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (Non-North America)
(Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Gastrointestinal disorders: Nausea	
Treatment vs Gender	0.912
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.833
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.810
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.552
Treatment vs Prior MDS	0.482
Treatment vs Cytogenetic profile	0.550
Treatment vs WBC count at baseline	0.694
Treatment vs Race	0.868
Treatment vs ECOG Performance status	0.939

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1412a.sas@@/main/7 11SEP23:08:06

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.1.2a (Page 2 of 4)

Any AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (Non-North America)
(Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Gastrointestinal disorders: Stomatitis	
Treatment vs Gender	0.103
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.655
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.981
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.940
Treatment vs Prior MDS	0.438
Treatment vs Cytogenetic profile	0.997
Treatment vs WBC count at baseline	0.624
Treatment vs Race	0.826
Treatment vs ECOG Performance status	0.772

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1412a.sas@@/main/7 11SEP23:08:06

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.1.2a (Page 3 of 4)

Any AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (Non-North America)
(Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Psychiatric disorders: Depression	
Treatment vs Gender	0.858
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.419
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.194
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.186
Treatment vs Prior MDS	0.988
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.644
Treatment vs Race	0.990
Treatment vs ECOG Performance status	0.313

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1412a.sas@@/main/7 11SEP23:08:06

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.1.2a (Page 4 of 4)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Skin and subcutaneous tissue disorders: Hyperhidrosis	
Treatment vs Gender	0.356
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.845
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.627
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.737
Treatment vs Prior MDS	0.989
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.922
Treatment vs Race	0.990
Treatment vs ECOG Performance status	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Table 5-1.4.1.2b (Page 1 of 3)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (North America)
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Infections and infestations: Neutropenic sepsis	
Treatment vs Gender	0.992
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.994
Treatment vs Prior MDS	0.993
Treatment vs WBC count at baseline	0.994
Treatment vs Race	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.1.2b (Page 2 of 3)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (North America)
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Investigations: Blood bilirubin increased	
Treatment vs Gender	0.655
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.285
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.252
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.490
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.247
Treatment vs Race	0.927
Treatment vs ECOG Performance status	0.993

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.1.2b (Page 3 of 3)

Any AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (North America)
(Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Metabolism and nutrition disorders: Decreased appetite	
Treatment vs Gender	0.148
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.872
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.627
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.818
Treatment vs Prior MDS	0.991
Treatment vs Cytogenetic profile	0.959
Treatment vs WBC count at baseline	0.150
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	0.529

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1412b.sas@@/main/7 11SEP23:08:12
Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Final version

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

Table 5-1.4.2.2 (Page 1 of 7)
 Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Gastrointestinal disorders: Nausea	
Treatment vs Gender	0.324
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.970
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.972
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.818
Treatment vs Region	0.108
Treatment vs Prior MDS	0.661
Treatment vs Cytogenetic profile	0.644
Treatment vs WBC count at baseline	0.754
Treatment vs Race	0.923
Treatment vs ECOG Performance status	0.206

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
 Events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1422.sas@@/main/9 11SEP23:11:38

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.2.2 (Page 2 of 7)
 Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Infections and infestations: Neutropenic sepsis	
Treatment vs Gender	0.993
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.994
Treatment vs Region	0.993
Treatment vs Prior MDS	0.993
Treatment vs WBC count at baseline	0.993
Treatment vs Race	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.2.2 (Page 3 of 7)
 Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Injury, poisoning and procedural complications: Total	
Treatment vs Gender	0.298
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.839
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.799
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.595
Treatment vs Region	0.774
Treatment vs Prior MDS	0.989
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.394
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	0.447

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1422.sas@@/main/9 11SEP23:11:38

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.2.2 (Page 4 of 7)
 Grade ≥ 3 AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Injury, poisoning and procedural complications: Radiation mucositis	
Treatment vs Gender	0.512
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.846
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.605
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.912
Treatment vs Region	0.698
Treatment vs Prior MDS	0.991
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	0.152
Treatment vs Race	0.996
Treatment vs ECOG Performance status	0.391

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1422.sas@@/main/9 11SEP23:11:38

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.2.2 (Page 5 of 7)
 Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Investigations: Haemoglobin decreased	
Treatment vs Gender	0.772
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.813
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.762
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.773
Treatment vs Region	0.753
Treatment vs Prior MDS	0.335
Treatment vs Cytogenetic profile	0.087
Treatment vs WBC count at baseline	0.409
Treatment vs Race	0.953
Treatment vs ECOG Performance status	0.151

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1422.sas@@/main/9 11SEP23:11:38

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.2.2 (Page 6 of 7)
 Grade ≥ 3 AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Skin and subcutaneous tissue disorders: Total	
Treatment vs Gender	0.429
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.182
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.096
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.070
Treatment vs Region	0.434
Treatment vs Prior MDS	0.852
Treatment vs Cytogenetic profile	0.722
Treatment vs WBC count at baseline	0.258
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	0.326

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1422.sas@@/main/9 11SEP23:11:38

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-1.4.2.2 (Page 7 of 7)
 Grade ≥ 3 AE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Skin and subcutaneous tissue disorders: Dermatitis exfoliative	
Treatment vs Gender	0.514
Treatment vs FLT3 mutation status 1	0.185
Treatment vs FLT3 mutation status 2	0.088
Treatment vs FLT3 mutation subtype	0.076
Treatment vs Region	0.255
Treatment vs Prior MDS	0.676
Treatment vs Cytogenetic profile	0.973
Treatment vs WBC count at baseline	0.763
Treatment vs Race	0.995
Treatment vs ECOG Performance status	0.564

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model. Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes. Events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1422.sas@@/main/9 11SEP23:11:38
 Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Final version

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

Table 5-1.4.3.2a (Page 1 of 1)
SAE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (Non-North America)
(Safety Set)

Treatment-by-Subgroup
Interaction p-value[1]

No records met the criteria

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
Events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1432a.sas@@/main/9 27JUN23:16:06
Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Final version

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

Table 5-1.4.3.2b (Page 1 of 1)
 SAE by SOC and PT: Time to first event - interaction of treatment by subgroup (North America)
 (Safety Set)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Infections and infestations: Neutropenic sepsis	
Treatment vs Gender	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 1	1.000
Treatment vs FLT3 mutation status 2	1.000
Treatment vs FLT3 mutation subtype	1.000
Treatment vs Prior MDS	1.000
Treatment vs Cytogenetic profile	1.000
Treatment vs WBC count at baseline	1.000
Treatment vs Race	1.000
Treatment vs ECOG Performance status	0.998

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.
 Events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_1432b.sas@@/main/11 27JUN23:16:06

Final version

UE nach SOC/PT (Subgruppenergebnisse)

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 1 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Gastrointestinal disorders: Nausea							
Sex							
Male	86/108 (79.6)	0.03 [NE, NE]	56/ 88 (63.6)	0.03 [0.03, 2.17]	1.42	[1.00, 2.01]	0.024
Female	102/121 (84.3)	0.03 [NE, NE]	99/138 (71.7)	0.03 [NE, NE]	1.38	[1.03, 1.84]	0.018
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	38/ 47 (80.9)	0.03 [0.03, 0.95]	35/ 50 (70.0)	0.03 [0.03, 0.89]	1.21	[0.76, 1.95]	0.276
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	93/111 (83.8)	0.03 [NE, NE]	78/114 (68.4)	0.03 [0.03, 0.76]	1.44	[1.05, 1.96]	0.015
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	56/ 70 (80.0)	0.03 [NE, NE]	40/ 60 (66.7)	0.03 [0.03, 1.45]	1.40	[0.91, 2.13]	0.075
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	38/ 47 (80.9)	0.03 [0.03, 0.95]	35/ 50 (70.0)	0.03 [0.03, 0.89]	1.21	[0.76, 1.95]	0.276

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 2 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	60/ 74 (81.1)	0.03 [NE, NE]	45/ 70 (64.3)	0.03 [0.03, 1.54]	1.48	[1.00, 2.21]	0.041
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	89/107 (83.2)	0.03 [NE, NE]	73/104 (70.2)	0.03 [NE, NE]	1.37	[0.99, 1.90]	0.032
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	38/ 47 (80.9)	0.03 [0.03, 0.95]	35/ 50 (70.0)	0.03 [0.03, 0.89]	1.21	[0.76, 1.95]	0.276
ITD mutated patients	149/181 (82.3)	0.03 [NE, NE]	118/174 (67.8)	0.03 [NE, NE]	1.42	[1.10, 1.82]	0.003
Region							
North America: No	188/229 (82.1)	0.03 [NE, NE]	155/226 (68.6)	0.03 [NE, NE]	1.36	[1.09, 1.70]	0.002
Prior MDS (N)							
Yes	8/ 11 (72.7)	0.03 [0.03, NE]	5/ 11 (45.5)	NE [0.03, NE]	1.91	[0.60, 6.05]	0.230
No	180/218 (82.6)	0.03 [NE, NE]	150/215 (69.8)	0.03 [NE, NE]	1.34	[1.07, 1.68]	0.004

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 3 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	10/ 12 (83.3)	0.03 [0.03, 14.26]	1/ 1 (100)	1.18 [NE, NE]	1.11	[0.14, 9.01]	0.898
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	4/ 6 (66.7)	1.51 [0.03, NE]	9/ 10 (90.0)	0.03 [NE, NE]	0.38	[0.10, 1.51]	0.123
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	3/ 3 (100)	0.03 [0.03, NE]	2/ 3 (66.7)	2.17 [0.03, NE]	1.13	[0.15, 8.59]	1.000
Other	160/197 (81.2)	0.03 [NE, NE]	135/201 (67.2)	0.03 [NE, NE]	1.43	[1.12, 1.81]	0.001
WBC category							
<50x 109/L	113/136 (83.1)	0.03 [NE, NE]	89/130 (68.5)	0.03 [NE, NE]	1.33	[1.00, 1.78]	0.027
>= 50x 109/L	73/ 91 (80.2)	0.03 [NE, NE]	62/ 92 (67.4)	0.03 [0.03, 0.85]	1.44	[1.01, 2.05]	0.029
Race							
White	33/ 42 (78.6)	0.03 [0.03, 1.35]	19/ 30 (63.3)	1.48 [0.03, 4.50]	1.44	[0.81, 2.58]	0.212
Asian			1/ 1 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	155/187 (82.9)	0.03 [NE, NE]	135/195 (69.2)	0.03 [NE, NE]	1.36	[1.07, 1.73]	0.004

ECOG performance category

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 4 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
0 - 1	172/209 (82.3)	0.03 [NE, NE]	136/199 (68.3)	0.03 [NE, NE]	1.37	[1.09, 1.73]	0.002
>= 2	16/ 20 (80.0)	0.03 [0.03, 0.82]	19/ 27 (70.4)	0.03 [0.03, 1.18]	1.34	[0.67, 2.68]	0.421

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_412a.sas@@/main/9 27JUN23:16:14

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 5 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Gastrointestinal disorders: Stomatitis							
Sex							
Male	20/108 (18.5)	NE [NE, NE]	15/ 88 (17.0)	NE [NE, NE]	1.04	[0.53, 2.03]	0.903
Female	29/121 (24.0)	NE [NE, NE]	16/138 (11.6)	NE [NE, NE]	2.21	[1.20, 4.06]	0.009
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	10/ 47 (21.3)	NE [NE, NE]	7/ 50 (14.0)	NE [NE, NE]	1.58	[0.60, 4.15]	0.350
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	22/111 (19.8)	NE [NE, NE]	17/114 (14.9)	NE [NE, NE]	1.26	[0.67, 2.37]	0.464
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	16/ 70 (22.9)	NE [NE, NE]	7/ 60 (11.7)	NE [NE, NE]	2.08	[0.86, 5.06]	0.099
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	10/ 47 (21.3)	NE [NE, NE]	7/ 50 (14.0)	NE [NE, NE]	1.58	[0.60, 4.15]	0.350

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 6 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	16/ 74 (21.6)	NE [NE, NE]	9/ 70 (12.9)	NE [NE, NE]	1.58	[0.70, 3.59]	0.256
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	22/107 (20.6)	NE [NE, NE]	15/104 (14.4)	NE [NE, NE]	1.47	[0.76, 2.83]	0.255
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	10/ 47 (21.3)	NE [NE, NE]	7/ 50 (14.0)	NE [NE, NE]	1.58	[0.60, 4.15]	0.350
ITD mutated patients	38/181 (21.0)	NE [NE, NE]	24/174 (13.8)	NE [NE, NE]	1.52	[0.91, 2.53]	0.104
Region							
North America: No	49/229 (21.4)	NE [NE, NE]	31/226 (13.7)	NE [NE, NE]	1.59	[1.01, 2.49]	0.041
Prior MDS (N)							
Yes	3/ 11 (27.3)	NE [2.40, NE]	3/ 11 (27.3)	NE [0.03, NE]	0.92	[0.19, 4.58]	0.969
No	46/218 (21.1)	NE [NE, NE]	28/215 (13.0)	NE [NE, NE]	1.66	[1.04, 2.66]	0.032

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 7 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	2/ 12 (16.7)	NE [1.38, NE]	0/ 1 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	0/ 6 (0)	NE [NE, NE]	3/ 10 (30.0)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 3 (33.3)	NE [1.22, NE]	1/ 3 (33.3)	NE [1.61, NE]	1.22	[0.08, 19.86]	0.886
Other	44/197 (22.3)	NE [NE, NE]	27/201 (13.4)	NE [NE, NE]	1.70	[1.05, 2.75]	0.026
WBC category							
<50x 109/L	29/136 (21.3)	NE [NE, NE]	19/130 (14.6)	NE [NE, NE]	1.45	[0.81, 2.59]	0.203
>= 50x 109/L	19/ 91 (20.9)	NE [NE, NE]	11/ 92 (12.0)	NE [NE, NE]	1.84	[0.87, 3.87]	0.100
Race							
White	6/ 42 (14.3)	NE [NE, NE]	3/ 30 (10.0)	NE [NE, NE]	1.37	[0.34, 5.48]	0.649
Asian			0/ 1 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
Other	43/187 (23.0)	NE [NE, NE]	28/195 (14.4)	NE [NE, NE]	1.65	[1.02, 2.65]	0.038

ECOG performance category

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 8 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
0 - 1	46/209 (22.0)	NE [NE, NE]	28/199 (14.1)	NE [NE, NE]	1.60	[1.00, 2.57]	0.046
>= 2	3/ 20 (15.0)	NE [NE, NE]	3/ 27 (11.1)	NE [NE, NE]	1.24	[0.25, 6.16]	0.785

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_412a.sas@@/main/9 27JUN23:16:14

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 9 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Psychiatric disorders:							
Depression							
Sex							
Male	4/108 (3.7)	NE [NE, NE]	5/ 88 (5.7)	NE [NE, NE]	0.54	[0.14, 2.02]	0.354
Female	7/121 (5.8)	NE [NE, NE]	16/138 (11.6)	NE [NE, NE]	0.45	[0.19, 1.10]	0.077
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	1/ 47 (2.1)	NE [NE, NE]	7/ 50 (14.0)	NE [NE, NE]	0.13	[0.02, 1.09]	0.027
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	6/111 (5.4)	NE [NE, NE]	8/114 (7.0)	NE [NE, NE]	0.59	[0.20, 1.71]	0.326
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	4/ 70 (5.7)	NE [NE, NE]	5/ 60 (8.3)	NE [NE, NE]	0.66	[0.18, 2.47]	0.542
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	1/ 47 (2.1)	NE [NE, NE]	7/ 50 (14.0)	NE [NE, NE]	0.13	[0.02, 1.09]	0.027

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 10 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	2/ 74 (2.7)	NE [NE, NE]	5/ 70 (7.1)	NE [NE, NE]	0.32	[0.06, 1.66]	0.153
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	8/107 (7.5)	NE [NE, NE]	8/104 (7.7)	NE [16.69, NE]	0.87	[0.33, 2.33]	0.787
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	1/ 47 (2.1)	NE [NE, NE]	7/ 50 (14.0)	NE [NE, NE]	0.13	[0.02, 1.09]	0.027
ITD mutated patients	10/181 (5.5)	NE [NE, NE]	13/174 (7.5)	NE [NE, NE]	0.62	[0.27, 1.43]	0.263
Region							
North America: No	11/229 (4.8)	NE [NE, NE]	21/226 (9.3)	NE [NE, NE]	0.44	[0.21, 0.92]	0.025
Prior MDS (N)							
Yes	0/ 11 (0)	NE [NE, NE]	2/ 11 (18.2)	NE [0.03, NE]	NE	[NE, NE]	NE
No	11/218 (5.0)	NE [NE, NE]	19/215 (8.8)	NE [NE, NE]	0.49	[0.23, 1.02]	0.054

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 11 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	0/ 12 (0)	NE [NE, NE]	0/ 1 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	0/ 6 (0)	NE [NE, NE]	1/ 10 (10.0)	NE [15.87, NE]		NE [NE, NE]	NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	0/ 3 (0)	NE [NE, NE]	0/ 3 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
Other	11/197 (5.6)	NE [NE, NE]	19/201 (9.5)	NE [NE, NE]	0.52	[0.25, 1.10]	0.086
WBC category							
<50x 109/L	6/136 (4.4)	NE [NE, NE]	12/130 (9.2)	NE [NE, NE]	0.41	[0.15, 1.09]	0.068
>= 50x 109/L	5/ 91 (5.5)	NE [NE, NE]	9/ 92 (9.8)	NE [NE, NE]	0.53	[0.18, 1.59]	0.253
Race							
White	0/ 42 (0)	NE [NE, NE]	2/ 30 (6.7)	NE [15.38, NE]		NE [NE, NE]	NE
Asian			0/ 1 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
Other	11/187 (5.9)	NE [NE, NE]	19/195 (9.7)	NE [NE, NE]	0.51	[0.24, 1.09]	0.078

ECOG performance category

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 12 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
0 - 1	9/209 (4.3)	NE [NE, NE]	19/199 (9.5)	NE [NE, NE]	0.39	[0.17, 0.86]	0.016
>= 2	2/ 20 (10.0)	NE [NE, NE]	2/ 27 (7.4)	NE [15.38, NE]	1.21	[0.17, 8.62]	0.850

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_412a.sas@@/main/9 27JUN23:16:14

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 13 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Skin and subcutaneous tissue disorders:							
Hyperhidrosis							
Sex							
Male	19/108 (17.6)	NE [NE, NE]	6/ 88 (6.8)	NE [NE, NE]	2.57	[1.03, 6.44]	0.036
Female	14/121 (11.6)	NE [NE, NE]	11/138 (8.0)	NE [NE, NE]	1.45	[0.66, 3.20]	0.357
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	10/ 47 (21.3)	NE [15.57, NE]	5/ 50 (10.0)	NE [NE, NE]	2.25	[0.77, 6.58]	0.129
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	13/111 (11.7)	NE [NE, NE]	8/114 (7.0)	NE [NE, NE]	1.51	[0.63, 3.67]	0.360
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	10/ 70 (14.3)	NE [NE, NE]	4/ 60 (6.7)	NE [NE, NE]	2.24	[0.70, 7.16]	0.157

FLT3 mutation strata (2)

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 14 of 16)
Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
TKD mutated patients	10/ 47 (21.3)	NE [15.57, NE]	5/ 50 (10.0)	NE [NE, NE]	2.25	[0.77, 6.58]	0.129
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	5/ 74 (6.8)	NE [NE, NE]	4/ 70 (5.7)	NE [NE, NE]	1.14	[0.30, 4.24]	0.857
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	18/107 (16.8)	NE [NE, NE]	8/104 (7.7)	NE [NE, NE]	2.24	[0.97, 5.14]	0.051
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	10/ 47 (21.3)	NE [15.57, NE]	5/ 50 (10.0)	NE [NE, NE]	2.25	[0.77, 6.58]	0.129
ITD mutated patients	23/181 (12.7)	NE [NE, NE]	12/174 (6.9)	NE [NE, NE]	1.79	[0.89, 3.60]	0.097
Region							
North America: No	33/229 (14.4)	NE [NE, NE]	17/226 (7.5)	NE [NE, NE]	1.91	[1.06, 3.43]	0.027
Prior MDS (N)							
Yes	2/ 11 (18.2)	NE [0.03, NE]	0/ 11 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2a (Page 15 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	31/218 (14.2)	NE [NE, NE]	17/215 (7.9)	NE [NE, NE]	1.79	[0.99, 3.23]	0.051
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	1/ 12 (8.3)	NE [NE, NE]	0/ 1 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	1/ 6 (16.7)	NE [0.03, NE]	1/ 10 (10.0)	NE [0.79, NE]	2.04	[0.13, 33.10]	0.608
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 3 (33.3)	NE [0.03, NE]	0/ 3 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	29/197 (14.7)	NE [NE, NE]	16/201 (8.0)	NE [NE, NE]	1.85	[1.00, 3.40]	0.045
WBC category							
<50x 109/L	20/136 (14.7)	NE [NE, NE]	10/130 (7.7)	NE [NE, NE]	1.85	[0.87, 3.96]	0.105
>= 50x 109/L	13/ 91 (14.3)	NE [NE, NE]	7/ 92 (7.6)	NE [NE, NE]	1.96	[0.78, 4.92]	0.145
Race							
White	1/ 42 (2.4)	NE [NE, NE]	0/ 30 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Asian			0/ 1 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	32/187 (17.1)	NE [NE, NE]	17/195 (8.7)	NE [NE, NE]	1.96	[1.09, 3.54]	0.022

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

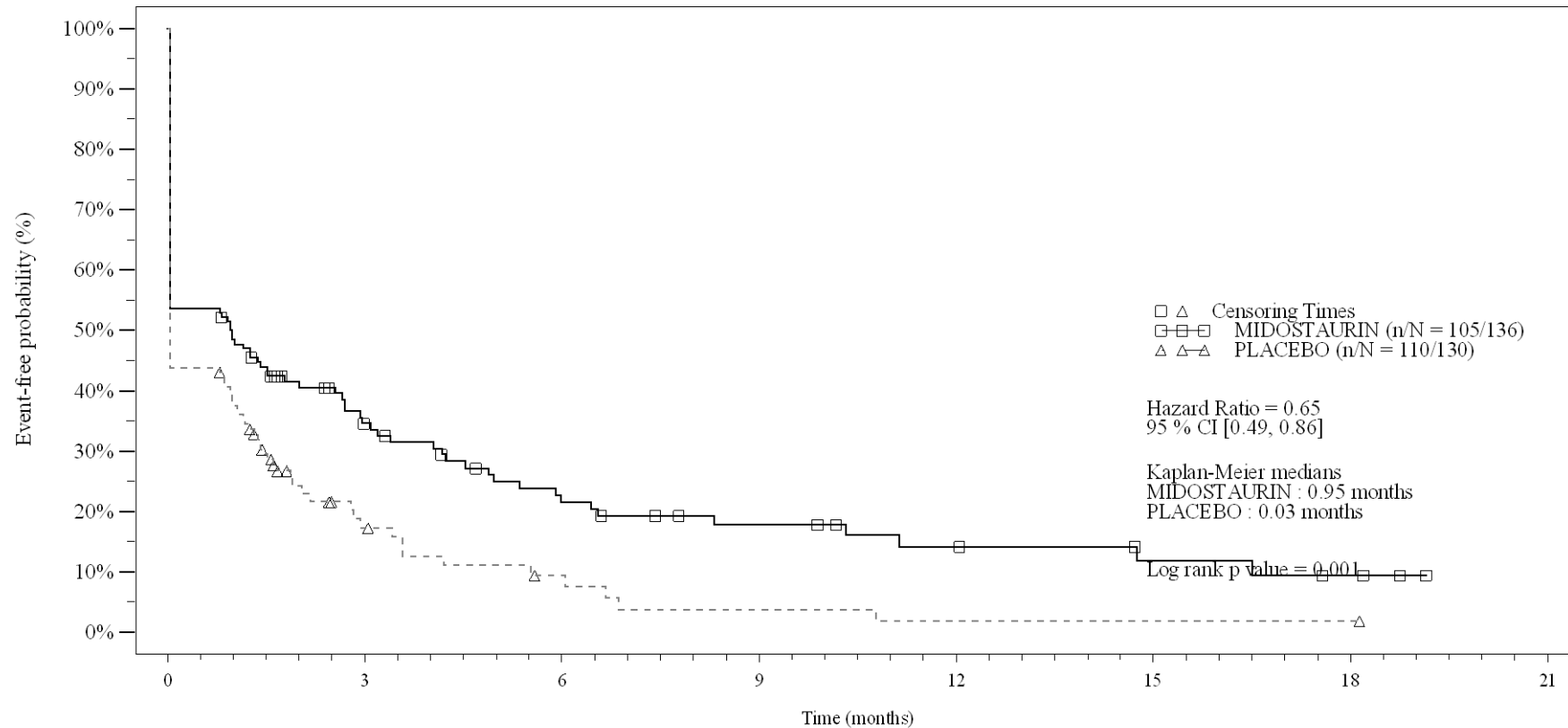
Table 5-4.1.2a (Page 16 of 16)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	33/209 (15.8)	NE [NE, NE]	17/199 (8.5)	NE [NE, NE]	1.87	[1.04, 3.35]	0.034
>= 2	0/ 20 (0)	NE [NE, NE]	0/ 27 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

Figure 5-4.1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot - subgroup analysis (Non-North America)
(Safety Set)

Subgroup : WBC count at baseline (<50x 10⁹/L) SOC:General disorders and administration site conditions

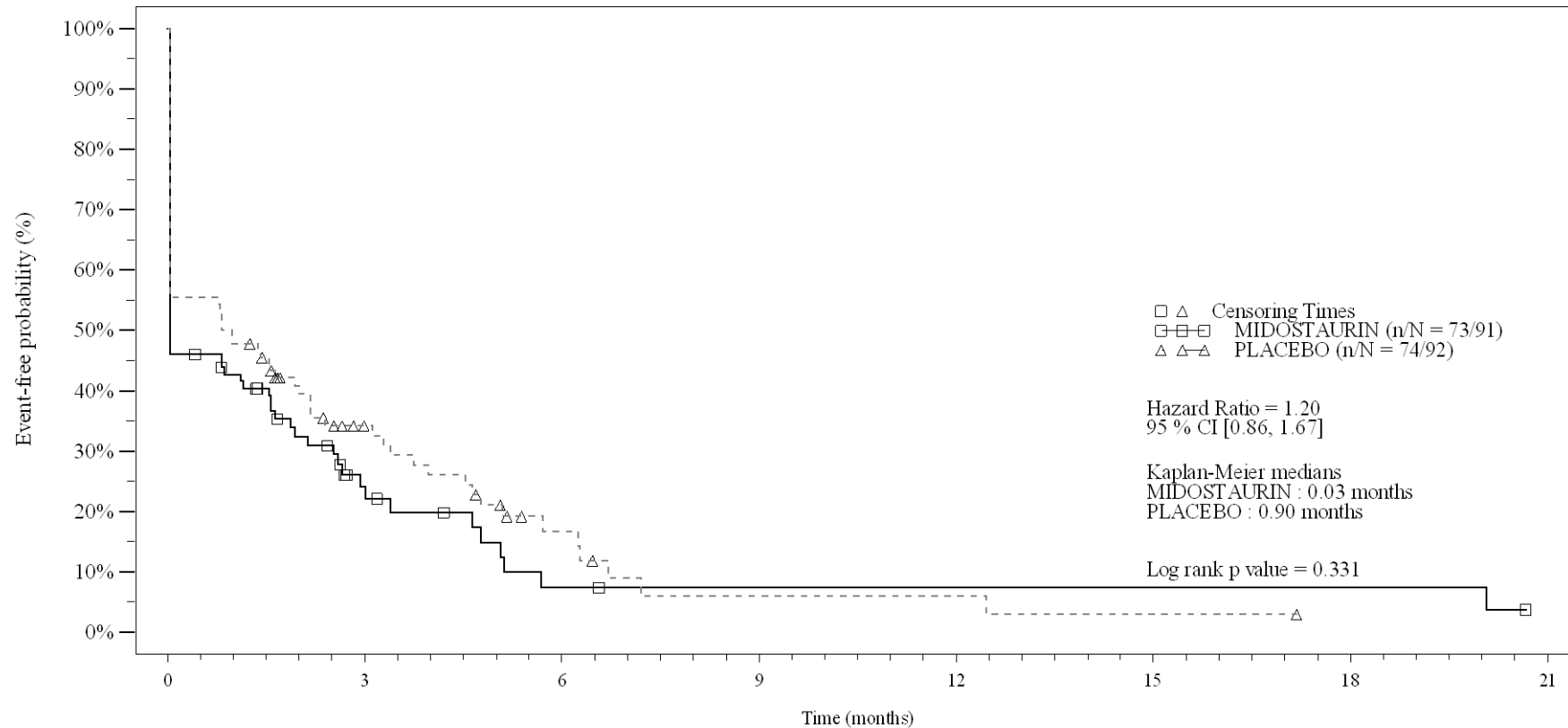


No. of patients still at risk									
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	
MIDOSTAURIN	136	34	19	12	8	5	3	0	
PLACEBO	130	12	5	2	1	1	1	0	

Events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 5-4.1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot - subgroup analysis (Non-North America)
(Safety Set)

Subgroup : WBC count at baseline ($\geq 50 \times 10^9/L$) SOC:General disorders and administration site conditions



No. of patients still at risk									
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	
MIDOSTAURIN	91	12	3	2	2	2	2	0	0
PLACEBO	92	21	7	2	2	1	0	0	0

Events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 1 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Infections and infestations:							
Neutropenic sepsis							
Sex							
Male	2/ 61 (3.3)	NE [NE, NE]	1/ 51 (2.0)	NE [NE, NE]	1.71	[0.16, 18.93]	0.656
Female	8/ 55 (14.5)	NE [NE, NE]	0/ 58 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	0/ 21 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	5/ 47 (10.6)	NE [6.77, NE]	1/ 43 (2.3)	NE [NE, NE]	5.68	[0.66, 48.85]	0.074
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	2/ 36 (5.6)	NE [NE, NE]	0/ 44 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

FLT3 mutation strata (2)

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 2 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
TKD mutated patients	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	0/ 21 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	4/ 29 (13.8)	NE [6.77, NE]	0/ 25 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	3/ 54 (5.6)	NE [NE, NE]	1/ 62 (1.6)	NE [NE, NE]	3.35 [0.35, 32.22]		0.266
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	0/ 21 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
ITD mutated patients	7/ 83 (8.4)	NE [NE, NE]	1/ 88 (1.1)	NE [NE, NE]	7.87 [0.97, 64.00]		0.022
Region							
North America: Yes	10/116 (8.6)	NE [NE, NE]	1/109 (0.9)	NE [NE, NE]	9.87 [1.26, 77.11]		0.007
Prior MDS (N)							
Yes	1/ 3 (33.3)	NE [0.82, NE]	0/ 4 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 3 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	9/113 (8.0)	NE [NE, NE]	1/105 (1.0)	NE [NE, NE]	8.71	[1.10, 68.79]	0.013
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	0/ 4 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	10/102 (9.8)	NE [NE, NE]	1/ 98 (1.0)	NE [NE, NE]	9.97	[1.28, 77.92]	0.007
WBC category							
<50x 109/L	9/ 78 (11.5)	NE [NE, NE]	1/ 68 (1.5)	NE [NE, NE]	8.47	[1.07, 66.89]	0.015
>= 50x 109/L	1/ 36 (2.8)	NE [NE, NE]	0/ 41 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Race							
White	6/ 98 (6.1)	NE [NE, NE]	1/ 91 (1.1)	NE [NE, NE]	5.76	[0.69, 47.86]	0.066
Black or African American	2/ 7 (28.6)	NE [1.64, NE]	0/ 9 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Asian	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	0/ 4 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_412b.sas@@/main/10 27JUN23:16:15

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 4 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Other	2/ 4 (50.0)	6.77 [2.76, NE]	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
ECOG performance category							
0 - 1	10/103 (9.7)	NE [NE, NE]	1/ 94 (1.1)	NE [NE, NE]	9.66 [1.24, 75.47]		0.008
>= 2	0/ 13 (0)	NE [NE, NE]	0/ 15 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 5 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Investigations: Blood bilirubin increased							
Sex							
Male	3/ 61 (4.9)	NE [NE, NE]	5/ 51 (9.8)	NE [NE, NE]	0.51	[0.12, 2.13]	0.340
Female	3/ 55 (5.5)	NE [NE, NE]	9/ 58 (15.5)	NE [NE, NE]	0.32	[0.09, 1.19]	0.074
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	3/ 21 (14.3)	NE [NE, NE]	0.20	[0.02, 1.95]	0.127
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	4/ 47 (8.5)	NE [NE, NE]	4/ 43 (9.3)	NE [NE, NE]	0.97	[0.24, 3.89]	0.962
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	1/ 36 (2.8)	NE [NE, NE]	7/ 44 (15.9)	NE [NE, NE]	0.16	[0.02, 1.33]	0.053
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	3/ 21 (14.3)	NE [NE, NE]	0.20	[0.02, 1.95]	0.127

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 6 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	3/ 29 (10.3)	NE [6.77, NE]	2/ 25 (8.0)	NE [NE, NE]	1.61	[0.26, 9.83]	0.601
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	2/ 54 (3.7)	NE [NE, NE]	9/ 62 (14.5)	NE [NE, NE]	0.24	[0.05, 1.11]	0.047
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	3/ 21 (14.3)	NE [NE, NE]	0.20	[0.02, 1.95]	0.127
ITD mutated patients	5/ 83 (6.0)	NE [NE, NE]	11/ 88 (12.5)	NE [NE, NE]	0.47	[0.16, 1.36]	0.151
Region							
North America: Yes	6/116 (5.2)	NE [NE, NE]	14/109 (12.8)	NE [NE, NE]	0.39	[0.15, 1.02]	0.044
Prior MDS (N)							
Yes	0/ 3 (0)	NE [NE, NE]	0/ 4 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
No	6/113 (5.3)	NE [NE, NE]	14/105 (13.3)	NE [NE, NE]	0.38	[0.15, 1.00]	0.041

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 7 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	0/ 4 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
Other	6/102 (5.9)	NE [NE, NE]	12/ 98 (12.2)	NE [NE, NE]	0.47	[0.17, 1.24]	0.115
WBC category							
<50x 109/L	5/ 78 (6.4)	NE [NE, NE]	7/ 68 (10.3)	NE [NE, NE]	0.62	[0.20, 1.95]	0.400
>= 50x 109/L	1/ 36 (2.8)	NE [NE, NE]	7/ 41 (17.1)	NE [NE, NE]	0.15	[0.02, 1.24]	0.042
Race							
White	5/ 98 (5.1)	NE [NE, NE]	12/ 91 (13.2)	NE [NE, NE]	0.38	[0.13, 1.08]	0.056
Black or African American	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [1.38, NE]		NE [NE, NE]	NE
Asian	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	0/ 4 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
Other	1/ 4 (25.0)	NE [6.77, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	0.91	[0.06, 15.10]	0.949

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 8 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	6/103 (5.8)	NE [NE, NE]	11/ 94 (11.7)	NE [NE, NE]	0.49	[0.18, 1.32]	0.143
>= 2	0/ 13 (0)	NE [NE, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [1.38, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_412b.sas@@/main/10 27JUN23:16:15

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 9 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Metabolism and nutrition disorders: Decreased appetite							
Sex							
Male	6/ 61 (9.8)	NE [NE, NE]	8/ 51 (15.7)	NE [NE, NE]	0.61	[0.21, 1.75]	0.352
Female	3/ 55 (5.5)	NE [NE, NE]	15/ 58 (25.9)	NE [NE, NE]	0.19	[0.05, 0.66]	0.003
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	2/ 33 (6.1)	NE [NE, NE]	4/ 21 (19.0)	NE [NE, NE]	0.29	[0.05, 1.57]	0.127
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	4/ 47 (8.5)	NE [NE, NE]	8/ 43 (18.6)	NE [NE, NE]	0.45	[0.14, 1.51]	0.187
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	3/ 36 (8.3)	NE [NE, NE]	11/ 44 (25.0)	NE [NE, NE]	0.31	[0.09, 1.11]	0.054

FLT3 mutation strata (2)

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_412b.sas@@/main/10 27JUN23:16:15

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 10 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
TKD mutated patients	2/ 33 (6.1)	NE [NE, NE]	4/ 21 (19.0)	NE [NE, NE]	0.29	[0.05, 1.57]	0.127
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	3/ 29 (10.3)	NE [NE, NE]	4/ 25 (16.0)	NE [NE, NE]	0.63	[0.14, 2.81]	0.543
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	4/ 54 (7.4)	NE [NE, NE]	15/ 62 (24.2)	NE [NE, NE]	0.28	[0.09, 0.83]	0.014
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	2/ 33 (6.1)	NE [NE, NE]	4/ 21 (19.0)	NE [NE, NE]	0.29	[0.05, 1.57]	0.127
ITD mutated patients	7/ 83 (8.4)	NE [NE, NE]	19/ 88 (21.6)	NE [NE, NE]	0.37	[0.15, 0.88]	0.018
Region							
North America: Yes	9/116 (7.8)	NE [NE, NE]	23/109 (21.1)	NE [NE, NE]	0.34	[0.16, 0.73]	0.004
Prior MDS (N)							
Yes	0/ 3 (0)	NE [NE, NE]	1/ 4 (25.0)	NE [2.20, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 11 of 12)
Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No	9/113 (8.0)	NE [NE, NE]	22/105 (21.0)	NE [NE, NE]	0.35	[0.16, 0.76]	0.006
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	1/ 2 (50.0)	2.99 [NE, NE]	1/ 2 (50.0)	NE [0.03, NE]	1.00	[0.06, 15.99]	1.000
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	1/ 5 (20.0)	NE [3.15, NE]	1/ 4 (25.0)	NE [0.03, NE]	0.89	[0.06, 14.36]	0.937
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]	0/ 2 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	7/102 (6.9)	NE [NE, NE]	20/ 98 (20.4)	NE [NE, NE]	0.31	[0.13, 0.74]	0.005
WBC category							
<50x 10 ⁹ /L	4/ 78 (5.1)	NE [NE, NE]	15/ 68 (22.1)	NE [NE, NE]	0.21	[0.07, 0.64]	0.003
>= 50x 10 ⁹ /L	5/ 36 (13.9)	NE [NE, NE]	8/ 41 (19.5)	NE [NE, NE]	0.68	[0.22, 2.08]	0.504
Race							
White	8/ 98 (8.2)	NE [NE, NE]	19/ 91 (20.9)	NE [NE, NE]	0.37	[0.16, 0.83]	0.013
Black or African American	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	3/ 9 (33.3)	NE [0.03, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [2.99, NE]	0/ 4 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_412b.sas@@/main/10 27JUN23:16:15

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.1.2b (Page 12 of 12)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event- subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Other	0/ 4 (0)	NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	NE
ECOG performance category							
0 - 1	7/103 (6.8)	NE [NE, NE]	19/ 94 (20.2)	NE [NE, NE]		0.31 [0.13, 0.73]	0.005
>= 2	2/ 13 (15.4)	NE [NE, NE]	4/ 15 (26.7)	NE [0.82, NE]		0.59 [0.11, 3.20]	0.512

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 1 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Gastrointestinal disorders: Nausea							
Sex							
Male	6/169 (3.6)	NE [NE, NE]	12/139 (8.6)	NE [NE, NE]	0.39	[0.15, 1.05]	0.051
Female	14/176 (8.0)	NE [NE, NE]	21/196 (10.7)	NE [NE, NE]	0.72	[0.36, 1.41]	0.341
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	4/ 80 (5.0)	NE [NE, NE]	7/ 71 (9.9)	NE [NE, NE]	0.50	[0.15, 1.71]	0.259
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	9/158 (5.7)	NE [NE, NE]	15/157 (9.6)	NE [NE, NE]	0.56	[0.25, 1.29]	0.163
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	7/106 (6.6)	NE [NE, NE]	11/104 (10.6)	NE [NE, NE]	0.60	[0.23, 1.55]	0.290
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	4/ 80 (5.0)	NE [NE, NE]	7/ 71 (9.9)	NE [NE, NE]	0.50	[0.15, 1.71]	0.259

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 2 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	7/103 (6.8)	NE [NE, NE]	11/ 95 (11.6)	NE [NE, NE]	0.55	[0.21, 1.41]	0.199
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	9/161 (5.6)	NE [NE, NE]	15/166 (9.0)	NE [NE, NE]	0.60	[0.26, 1.37]	0.218
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	4/ 80 (5.0)	NE [NE, NE]	7/ 71 (9.9)	NE [NE, NE]	0.50	[0.15, 1.71]	0.259
ITD mutated patients	16/264 (6.1)	NE [NE, NE]	26/262 (9.9)	NE [NE, NE]	0.58	[0.31, 1.09]	0.086
Region							
North America: Yes	5/116 (4.3)	NE [NE, NE]	15/109 (13.8)	NE [NE, NE]	0.30	[0.11, 0.82]	0.013
North America: No	15/229 (6.6)	NE [NE, NE]	18/226 (8.0)	NE [NE, NE]	0.79	[0.40, 1.57]	0.495
Prior MDS (N)							
Yes	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	3/ 15 (20.0)	NE [1.08, NE]	0.34	[0.04, 3.32]	0.330
No	19/331 (5.7)	NE [NE, NE]	30/320 (9.4)	NE [NE, NE]	0.59	[0.33, 1.04]	0.065

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 3 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	2/ 3 (66.7)	1.71 [1.18, NE]	0.10	[0.01, 1.12]	0.021
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	1/ 11 (9.1)	NE [NE, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	1.28	[0.08, 20.51]	0.861
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	17/299 (5.7)	NE [NE, NE]	30/299 (10.0)	NE [NE, NE]	0.54	[0.30, 0.99]	0.041
WBC category							
<50x 109/L	12/214 (5.6)	NE [NE, NE]	20/198 (10.1)	NE [NE, NE]	0.52	[0.25, 1.07]	0.067
>= 50x 109/L	8/127 (6.3)	NE [NE, NE]	13/133 (9.8)	NE [NE, NE]	0.64	[0.26, 1.53]	0.309
Race							
White	7/140 (5.0)	NE [NE, NE]	12/121 (9.9)	NE [NE, NE]	0.49	[0.19, 1.25]	0.128
Black or African American	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	2/ 9 (22.2)	NE [0.03, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Asian	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	13/191 (6.8)	NE [NE, NE]	18/200 (9.0)	NE [NE, NE]	0.72	[0.35, 1.48]	0.367

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 4 of 28)
 Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	19/312 (6.1)	NE [NE, NE]	26/293 (8.9)	NE [NE, NE]	0.66	[0.37, 1.20]	0.170
>= 2	1/ 33 (3.0)	NE [NE, NE]	7/ 42 (16.7)	NE [NE, NE]	0.17	[0.02, 1.38]	0.059

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 5 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Infections and infestations:							
Neutropenic sepsis							
Sex							
Male	3/169 (1.8)	NE [NE, NE]	0/139 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
Female	9/176 (5.1)	NE [NE, NE]	1/196 (0.5)	NE [NE, NE]	9.91	[1.26, 78.25]	0.007
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	3/ 80 (3.8)	NE [NE, NE]	0/ 71 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	7/158 (4.4)	NE [NE, NE]	0/157 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	2/106 (1.9)	NE [NE, NE]	1/104 (1.0)	NE [NE, NE]	1.84	[0.17, 20.39]	0.613
FLT3 mutation strata (2)							

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 6 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
TKD mutated patients	3/ 80 (3.8)	NE [NE, NE]	0/ 71 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	6/103 (5.8)	NE [NE, NE]	0/ 95 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	3/161 (1.9)	NE [NE, NE]	1/166 (0.6)	NE [NE, NE]	2.96 [0.31, 28.54]		0.324
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	3/ 80 (3.8)	NE [NE, NE]	0/ 71 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
ITD mutated patients	9/264 (3.4)	NE [NE, NE]	1/262 (0.4)	NE [NE, NE]	8.33 [1.05, 65.80]		0.016
Region							
North America: Yes	10/116 (8.6)	NE [NE, NE]	0/109 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
North America: No	2/229 (0.9)	NE [NE, NE]	1/226 (0.4)	NE [NE, NE]	1.69 [0.15, 18.71]		0.666

Prior MDS (N)

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 7 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Yes	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	0/ 15 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
No	11/331 (3.3)	NE [NE, NE]	1/320 (0.3)	NE [NE, NE]	9.97 [1.29, 77.23]		0.007
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	0/ 14 (0)	NE [NE, NE]	0/ 3 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)	0/ 11 (0)	NE [NE, NE]	0/ 14 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
Other	12/299 (4.0)	NE [NE, NE]	1/299 (0.3)	NE [NE, NE]	11.49 [1.49, 88.39]		0.003
WBC category							
<50x 109/L	10/214 (4.7)	NE [NE, NE]	1/198 (0.5)	NE [NE, NE]	8.40 [1.07, 65.72]		0.015
>= 50x 109/L	2/127 (1.6)	NE [NE, NE]	0/133 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
Race							
White	6/140 (4.3)	NE [NE, NE]	0/121 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
Black or African American	2/ 7 (28.6)	NE [1.64, NE]	0/ 9 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 8 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
Other	4/191 (2.1)	NE [NE, NE]	1/200 (0.5)	NE [NE, NE]	3.54 [0.39, 31.74]		0.228
ECOG performance category							
0 - 1	12/312 (3.8)	NE [NE, NE]	1/293 (0.3)	NE [NE, NE]	10.86[1.41, 83.54]		0.004
>= 2	0/ 33 (0)	NE [NE, NE]	0/ 42 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 9 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Injury, poisoning and procedural complications: Total							
Sex							
Male	11/169 (6.5)	NE [NE, NE]	13/139 (9.4)	NE [NE, NE]	0.64	[0.29, 1.43]	0.265
Female	5/176 (2.8)	NE [NE, NE]	16/196 (8.2)	NE [NE, NE]	0.34	[0.12, 0.93]	0.027
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	4/ 80 (5.0)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.72	[0.19, 2.69]	0.614
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	4/158 (2.5)	NE [NE, NE]	9/157 (5.7)	NE [NE, NE]	0.40	[0.12, 1.30]	0.112
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	8/106 (7.5)	NE [NE, NE]	15/104 (14.4)	NE [NE, NE]	0.50	[0.21, 1.18]	0.105
FLT3 mutation strata (2)							

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 10 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
TKD mutated patients	4/ 80 (5.0)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.72	[0.19, 2.69]	0.614
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	3/103 (2.9)	NE [NE, NE]	7/ 95 (7.4)	NE [NE, NE]	0.34	[0.09, 1.34]	0.107
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	9/161 (5.6)	NE [NE, NE]	17/166 (10.2)	NE [NE, NE]	0.52	[0.23, 1.18]	0.109
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	4/ 80 (5.0)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.72	[0.19, 2.69]	0.614
ITD mutated patients	12/264 (4.5)	NE [NE, NE]	24/262 (9.2)	NE [NE, NE]	0.46	[0.23, 0.93]	0.026
Region							
North America: Yes	5/116 (4.3)	NE [NE, NE]	10/109 (9.2)	NE [NE, NE]	0.45	[0.16, 1.33]	0.140
North America: No	11/229 (4.8)	NE [NE, NE]	19/226 (8.4)	NE [NE, NE]	0.54	[0.26, 1.13]	0.093

Prior MDS (N)

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 11 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Yes	2/ 14 (14.3)	15.64 [NE, NE]	0/ 15 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
No	14/331 (4.2)	NE [NE, NE]	29/320 (9.1)	NE [NE, NE]	0.45 [0.24, 0.84]		0.010
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	0/ 14 (0)	NE [NE, NE]	0/ 3 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16;16) (p13; q22)	1/ 11 (9.1)	NE [NE, NE]	0/ 14 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	NE [NE, NE]		NE
Other	15/299 (5.0)	NE [NE, NE]	28/299 (9.4)	NE [NE, NE]	0.51 [0.27, 0.96]		0.031
WBC category							
<50x 109/L	5/214 (2.3)	NE [NE, NE]	12/198 (6.1)	NE [NE, NE]	0.35 [0.12, 0.99]		0.039
>= 50x 109/L	10/127 (7.9)	NE [NE, NE]	16/133 (12.0)	NE [NE, NE]	0.65 [0.29, 1.43]		0.271
Race							
White	6/140 (4.3)	NE [NE, NE]	9/121 (7.4)	NE [NE, NE]	0.56 [0.20, 1.58]		0.269
Black or African American	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.03, NE]	NE [NE, NE]		NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 12 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	2/ 5 (40.0)	NE [0.03, NE]			
Other	10/191 (5.2)	NE [NE, NE]	17/200 (8.5)	NE [NE, NE]	0.58	[0.26, 1.26]	0.155
ECOG performance category							
0 - 1	13/312 (4.2)	NE [NE, NE]	25/293 (8.5)	NE [NE, NE]	0.46	[0.24, 0.91]	0.021
>= 2	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	4/ 42 (9.5)	NE [NE, NE]	0.95	[0.21, 4.26]	0.949

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 13 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Injury, poisoning and procedural complications: Radiation mucositis							
Sex							
Male	7/169 (4.1)	NE [NE, NE]	9/139 (6.5)	NE [NE, NE]	0.62	[0.23, 1.65]	0.322
Female	5/176 (2.8)	NE [NE, NE]	14/196 (7.1)	NE [NE, NE]	0.39	[0.14, 1.08]	0.060
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	3/ 80 (3.8)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.54	[0.13, 2.24]	0.380
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	3/158 (1.9)	NE [NE, NE]	8/157 (5.1)	NE [NE, NE]	0.35	[0.09, 1.31]	0.100
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	6/106 (5.7)	NE [NE, NE]	10/104 (9.6)	NE [NE, NE]	0.58	[0.21, 1.60]	0.284

FLT3 mutation strata (2)

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 14 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
TKD mutated patients	3/ 80 (3.8)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.54	[0.13, 2.24]	0.380
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	2/103 (1.9)	NE [NE, NE]	7/ 95 (7.4)	NE [NE, NE]	0.24	[0.05, 1.15]	0.051
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	7/161 (4.3)	NE [NE, NE]	11/166 (6.6)	NE [NE, NE]	0.65	[0.25, 1.68]	0.367
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	3/ 80 (3.8)	NE [NE, NE]	5/ 71 (7.0)	NE [NE, NE]	0.54	[0.13, 2.24]	0.380
ITD mutated patients	9/264 (3.4)	NE [NE, NE]	18/262 (6.9)	NE [NE, NE]	0.48	[0.22, 1.07]	0.066
Region							
North America: Yes	3/116 (2.6)	NE [NE, NE]	7/109 (6.4)	NE [NE, NE]	0.40	[0.10, 1.53]	0.164
North America: No	9/229 (3.9)	NE [NE, NE]	16/226 (7.1)	NE [NE, NE]	0.53	[0.24, 1.21]	0.121

Prior MDS (N)

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 15 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Yes	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	0/ 15 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
No	11/331 (3.3)	NE [NE, NE]	23/320 (7.2)	NE [NE, NE]	0.45 [0.22, 0.92]		0.024
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	0/ 14 (0)	NE [NE, NE]	0/ 3 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	1/ 11 (9.1)	NE [NE, NE]	0/ 14 (0)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		NE
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]	NE [NE, NE]		NE
Other	11/299 (3.7)	NE [NE, NE]	22/299 (7.4)	NE [NE, NE]	0.49 [0.24, 1.00]		0.045
WBC category							
<50x 109/L	3/214 (1.4)	NE [NE, NE]	11/198 (5.6)	NE [NE, NE]	0.24 [0.07, 0.87]		0.018
>= 50x 109/L	8/127 (6.3)	NE [NE, NE]	11/133 (8.3)	NE [NE, NE]	0.76 [0.31, 1.90]		0.550
Race							
White	4/140 (2.9)	NE [NE, NE]	7/121 (5.8)	NE [NE, NE]	0.49 [0.14, 1.67]		0.241
Black or African American	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.03, NE]	NE [NE, NE]		NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 16 of 28)
 Grade ≥ 3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	1/ 5 (20.0)	NE [0.03, NE]			
Other	8/191 (4.2)	NE [NE, NE]	14/200 (7.0)	NE [NE, NE]	0.57	[0.24, 1.37]	0.199
ECOG performance category							
0 - 1	9/312 (2.9)	NE [NE, NE]	19/293 (6.5)	NE [NE, NE]	0.43	[0.20, 0.96]	0.032
≥ 2	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	4/ 42 (9.5)	NE [NE, NE]	0.95	[0.21, 4.26]	0.949

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 17 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Investigations: Haemoglobin decreased							
Sex							
Male	153/169 (90.5)	0.03 [NE, NE]	117/139 (84.2)	0.03 [NE, NE]	1.32	[1.02, 1.72]	0.046
Female	166/176 (94.3)	0.03 [NE, NE]	174/196 (88.8)	0.03 [NE, NE]	1.29	[1.02, 1.63]	0.011
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	71/ 80 (88.8)	0.03 [NE, NE]	59/ 71 (83.1)	0.03 [NE, NE]	1.22	[0.84, 1.77]	0.168
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	151/158 (95.6)	0.03 [NE, NE]	137/157 (87.3)	0.03 [NE, NE]	1.38	[1.07, 1.79]	0.013
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	96/106 (90.6)	0.03 [NE, NE]	92/104 (88.5)	0.03 [NE, NE]	1.26	[0.92, 1.72]	0.141
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	71/ 80 (88.8)	0.03 [NE, NE]	59/ 71 (83.1)	0.03 [NE, NE]	1.22	[0.84, 1.77]	0.168

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 18 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	99/103 (96.1)	0.03 [NE, NE]	81/ 95 (85.3)	0.03 [NE, NE]	1.44	[1.04, 1.99]	0.018
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	148/161 (91.9)	0.03 [NE, NE]	148/166 (89.2)	0.03 [NE, NE]	1.27	[0.99, 1.63]	0.081
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	71/ 80 (88.8)	0.03 [NE, NE]	59/ 71 (83.1)	0.03 [NE, NE]	1.22	[0.84, 1.77]	0.168
ITD mutated patients	247/264 (93.6)	0.03 [NE, NE]	230/262 (87.8)	0.03 [NE, NE]	1.32	[1.09, 1.61]	0.005
Region							
North America: Yes	107/116 (92.2)	0.03 [NE, NE]	95/109 (87.2)	0.03 [NE, NE]	1.32	[0.98, 1.78]	0.042
North America: No	212/229 (92.6)	0.03 [NE, NE]	196/226 (86.7)	0.03 [NE, NE]	1.31	[1.05, 1.62]	0.009
Prior MDS (N)							
Yes	13/ 14 (92.9)	0.03 [NE, NE]	11/ 15 (73.3)	0.03 [0.03, 1.64]	1.89	[0.77, 4.64]	0.141
No	306/331 (92.4)	0.03 [NE, NE]	280/320 (87.5)	0.03 [NE, NE]	1.27	[1.06, 1.51]	0.005

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 19 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	14/ 14 (100)	0.03 [NE, NE]	3/ 3 (100)	0.03 [0.03, NE]	2.88	[0.56, 14.88]	0.113
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	9/ 11 (81.8)	0.03 [0.03, 0.76]	13/ 14 (92.9)	0.03 [NE, NE]	0.73	[0.28, 1.89]	0.605
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	4/ 5 (80.0)	0.82 [0.03, NE]	5/ 5 (100)	0.03 [NE, NE]	NE	[NE, NE]	0.050
Other	279/299 (93.3)	0.03 [NE, NE]	256/299 (85.6)	0.03 [NE, NE]	1.39	[1.16, 1.68]	<0.001
WBC category							
<50x 109/L	201/214 (93.9)	0.03 [NE, NE]	176/198 (88.9)	0.03 [NE, NE]	1.41	[1.12, 1.76]	0.003
>= 50x 109/L	114/127 (89.8)	0.03 [NE, NE]	111/133 (83.5)	0.03 [NE, NE]	1.18	[0.89, 1.57]	0.128
Race							
White	128/140 (91.4)	0.03 [NE, NE]	106/121 (87.6)	0.03 [NE, NE]	1.24	[0.93, 1.64]	0.123
Black or African American	7/ 7 (100)	0.03 [0.03, 1.18]	8/ 9 (88.9)	0.82 [0.03, 4.17]	1.73	[0.59, 5.01]	0.334
Asian	5/ 7 (71.4)	0.03 [0.03, NE]	3/ 5 (60.0)	0.03 [0.03, NE]	1.35	[0.29, 6.25]	0.692
Other	179/191 (93.7)	0.03 [NE, NE]	174/200 (87.0)	0.03 [NE, NE]	1.32	[1.04, 1.66]	0.009

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 20 of 28)
 Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	290/312 (92.9)	0.03 [NE, NE]	253/293 (86.3)	0.03 [NE, NE]	1.35	[1.12, 1.62]	<0.001
>= 2	29/ 33 (87.9)	0.03 [NE, NE]	38/ 42 (90.5)	0.03 [NE, NE]	0.85	[0.51, 1.44]	0.581

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 21 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Skin and subcutaneous tissue disorders: Total							
Sex							
Male	25/169 (14.8)	NE [NE, NE]	9/139 (6.5)	NE [NE, NE]	2.33	[1.09, 5.00]	0.026
Female	32/176 (18.2)	NE [NE, NE]	23/196 (11.7)	NE [NE, NE]	1.62	[0.95, 2.78]	0.081
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	8/ 80 (10.0)	NE [NE, NE]	9/ 71 (12.7)	NE [NE, NE]	0.81	[0.31, 2.10]	0.639
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	26/158 (16.5)	NE [NE, NE]	11/157 (7.0)	NE [NE, NE]	2.41	[1.19, 4.88]	0.013
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	23/106 (21.7)	NE [NE, NE]	12/104 (11.5)	NE [NE, NE]	1.98	[0.98, 3.98]	0.048
FLT3 mutation strata (2)							
TKD mutated patients	8/ 80 (10.0)	NE [NE, NE]	9/ 71 (12.7)	NE [NE, NE]	0.81	[0.31, 2.10]	0.639

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 22 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	14/103 (13.6)	NE [NE, NE]	9/ 95 (9.5)	NE [NE, NE]	1.43	[0.62, 3.30]	0.414
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	35/161 (21.7)	NE [NE, NE]	14/166 (8.4)	NE [NE, NE]	2.73	[1.47, 5.07]	<0.001
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	8/ 80 (10.0)	NE [NE, NE]	9/ 71 (12.7)	NE [NE, NE]	0.81	[0.31, 2.10]	0.639
ITD mutated patients	49/264 (18.6)	NE [NE, NE]	23/262 (8.8)	NE [NE, NE]	2.20	[1.34, 3.62]	0.001
Region							
North America: Yes	19/116 (16.4)	NE [NE, NE]	13/109 (11.9)	NE [NE, NE]	1.43	[0.71, 2.90]	0.333
North America: No	38/229 (16.6)	NE [NE, NE]	19/226 (8.4)	NE [NE, NE]	2.03	[1.17, 3.52]	0.011
Prior MDS (N)							
Yes	2/ 14 (14.3)	NE [5.91, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [2.96, NE]	2.41	[0.22, 26.89]	0.461
No	55/331 (16.6)	NE [NE, NE]	31/320 (9.7)	NE [NE, NE]	1.78	[1.15, 2.77]	0.010

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 23 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	0/ 3 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	1/ 11 (9.1)	NE [NE, NE]	3/ 14 (21.4)	NE [0.79, NE]	0.42	[0.04, 4.07]	0.436
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 5 (20.0)	NE [9.95, NE]	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
Other	53/299 (17.7)	NE [NE, NE]	28/299 (9.4)	NE [NE, NE]	1.99	[1.26, 3.14]	0.003
WBC category							
<50x 109/L	31/214 (14.5)	NE [NE, NE]	20/198 (10.1)	NE [NE, NE]	1.45	[0.82, 2.54]	0.212
>= 50x 109/L	26/127 (20.5)	NE [NE, NE]	12/133 (9.0)	NE [NE, NE]	2.41	[1.22, 4.78]	0.009
Race							
White	22/140 (15.7)	NE [NE, NE]	11/121 (9.1)	NE [NE, NE]	1.80	[0.87, 3.72]	0.108
Black or African American	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	1/ 9 (11.1)	NE [0.03, NE]		NE [NE, NE]	NE
Asian	2/ 7 (28.6)	NE [0.03, NE]	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]		NE [NE, NE]	NE
Other	33/191 (17.3)	NE [NE, NE]	20/200 (10.0)	NE [NE, NE]	1.76	[1.01, 3.07]	0.048

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 24 of 28)
 Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
ECOG performance category							
0 - 1	53/312 (17.0)	NE [NE, NE]	31/293 (10.6)	NE [NE, NE]	1.67	[1.07, 2.59]	0.026
>= 2	4/ 33 (12.1)	NE [NE, NE]	1/ 42 (2.4)	NE [NE, NE]	5.11	[0.57, 45.77]	0.103

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 25 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Skin and subcutaneous tissue disorders:							
Dermatitis exfoliative							
Sex							
Male	19/169 (11.2)	NE [NE, NE]	6/139 (4.3)	NE [NE, NE]	2.63	[1.05, 6.58]	0.032
Female	27/176 (15.3)	NE [NE, NE]	17/196 (8.7)	NE [NE, NE]	1.85	[1.01, 3.39]	0.047
FLT3 mutation strata (1)							
TKD mutated patients	5/ 80 (6.3)	NE [NE, NE]	6/ 71 (8.5)	NE [NE, NE]	0.75	[0.23, 2.45]	0.622
ITD mutated patients with allelic ratio <0.7	20/158 (12.7)	NE [NE, NE]	7/157 (4.5)	NE [NE, NE]	2.89	[1.22, 6.85]	0.012
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.7	21/106 (19.8)	NE [NE, NE]	10/104 (9.6)	NE [NE, NE]	2.17	[1.02, 4.61]	0.037

FLT3 mutation strata (2)

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 26 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
TKD mutated patients	5/ 80 (6.3)	NE [NE, NE]	6/ 71 (8.5)	NE [NE, NE]	0.75	[0.23, 2.45]	0.622
ITD mutated patients with allelic ratio <0.50	11/103 (10.7)	NE [NE, NE]	7/ 95 (7.4)	NE [NE, NE]	1.45	[0.56, 3.74]	0.447
ITD mutated patients with allelic ratio >= 0.50	30/161 (18.6)	NE [NE, NE]	10/166 (6.0)	NE [NE, NE]	3.25	[1.59, 6.64]	<0.001
FLT3 mutation Type							
TKD mutated patients	5/ 80 (6.3)	NE [NE, NE]	6/ 71 (8.5)	NE [NE, NE]	0.75	[0.23, 2.45]	0.622
ITD mutated patients	41/264 (15.5)	NE [NE, NE]	17/262 (6.5)	NE [NE, NE]	2.48	[1.41, 4.36]	0.001
Region							
North America: Yes	16/116 (13.8)	NE [NE, NE]	11/109 (10.1)	NE [NE, NE]	1.41	[0.65, 3.04]	0.389
North America: No	30/229 (13.1)	NE [NE, NE]	12/226 (5.3)	NE [NE, NE]	2.53	[1.30, 4.95]	0.005

Prior MDS (N)

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 27 of 28)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
(Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Yes	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	1/ 15 (6.7)	NE [2.96, NE]	1.31	[0.08, 21.23]	0.849
No	45/331 (13.6)	NE [NE, NE]	22/320 (6.9)	NE [NE, NE]	2.04	[1.22, 3.39]	0.006
Cytogenetic profile							
AML with t(8;21) (q22; q22)	0/ 14 (0)	NE [NE, NE]	0/ 3 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22)	1/ 11 (9.1)	NE [NE, NE]	1/ 14 (7.1)	NE [NE, NE]	1.28	[0.08, 20.51]	0.861
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	1/ 5 (20.0)	NE [9.95, NE]	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE
Other	43/299 (14.4)	NE [NE, NE]	21/299 (7.0)	NE [NE, NE]	2.13	[1.27, 3.59]	0.004
WBC category							
<50x 109/L	24/214 (11.2)	NE [NE, NE]	12/198 (6.1)	NE [NE, NE]	1.88	[0.94, 3.75]	0.074
>= 50x 109/L	22/127 (17.3)	NE [NE, NE]	11/133 (8.3)	NE [NE, NE]	2.19	[1.06, 4.52]	0.029
Race							
White	20/140 (14.3)	NE [NE, NE]	10/121 (8.3)	NE [NE, NE]	1.78	[0.83, 3.81]	0.129
Black or African American	0/ 7 (0)	NE [NE, NE]	0/ 9 (0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	NE

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.

CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.

N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.2.2 (Page 28 of 28)
 Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis
 (Safety Set)

	Treatment Groups				Comparison		
	Midostaurin N=345		Placebo N=335		HR	[95% CI]	p-value
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Asian	1/ 7 (14.3)	NE [0.03, NE]	0/ 5 (0)	NE [NE, NE]			NE
Other	25/191 (13.1)	NE [NE, NE]	13/200 (6.5)	NE [NE, NE]	2.04	[1.04, 4.00]	0.035
ECOG performance category							
0 - 1	43/312 (13.8)	NE [NE, NE]	22/293 (7.5)	NE [NE, NE]	1.90	[1.13, 3.17]	0.014
>= 2	3/ 33 (9.1)	NE [NE, NE]	1/ 42 (2.4)	NE [NE, NE]	3.74	[0.39, 35.98]	0.218

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_422.sas@@/main/9 11SEP23:11:44

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.3.2a (Page 1 of 1)
 SAE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (Non-North America)
 (Safety Set)

Treatment Groups				Comparison		
Midostaurin N=229		Placebo N=226		HR	[95% CI]	p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			

No records met the criteria

Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_432a.sas@@/main/9 27JUN23:16:19

Final version

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

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 5-4.3.2b (Page 1 of 1)
 SAE by SOC and PT: Time to first event- - subgroup analysis (North America)
 (Safety Set)

Treatment Groups				Comparison		
Midostaurin N=116		Placebo N=109		HR	[95% CI]	p-value
n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
No records met the criteria						

No records met the criteria

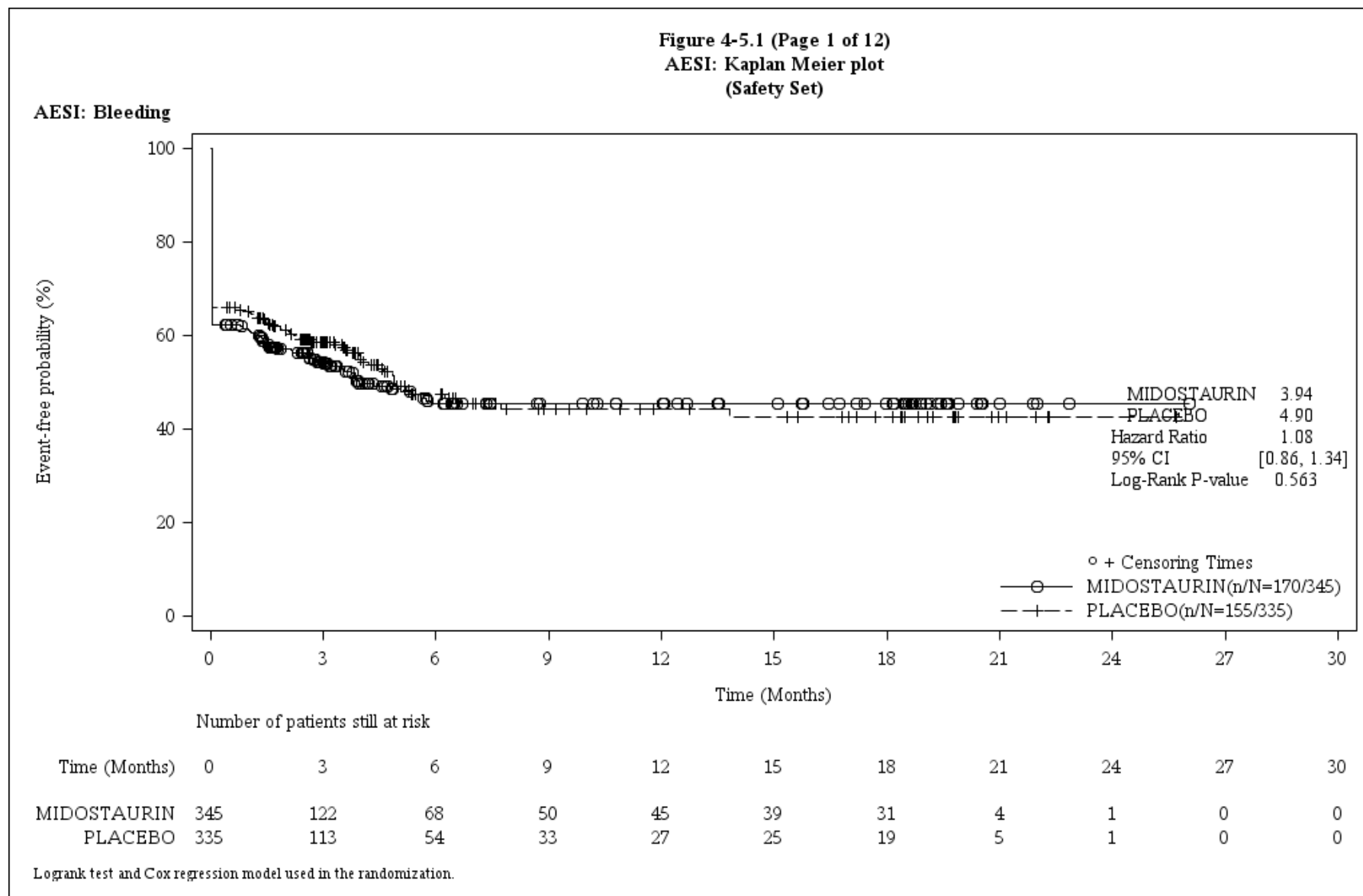
Subgroup "Missing" will not be analyzed for any of the attributes.
 Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 Hazard Ratio estimated by Cox proportional hazards model and two-sided p-value based on a Log-rank test.
 CI: Confidence Interval, HR: Hazard Ratio, n: Number of patients with event.
 N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t5_432b.sas@@/main/11 27JUN23:16:19

Final version

Anhang 4-G.6: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – KMP (RATIFY)

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



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

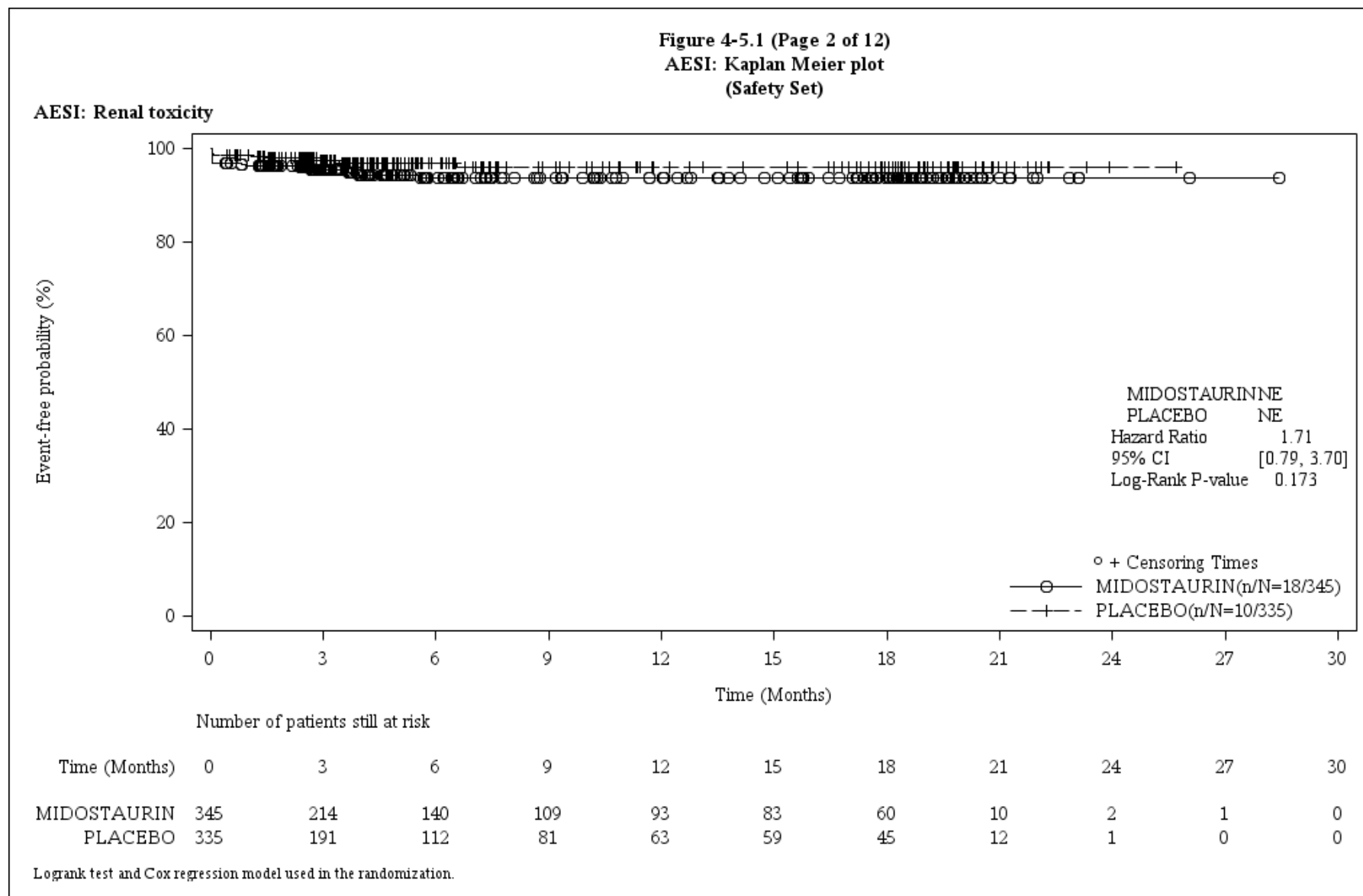
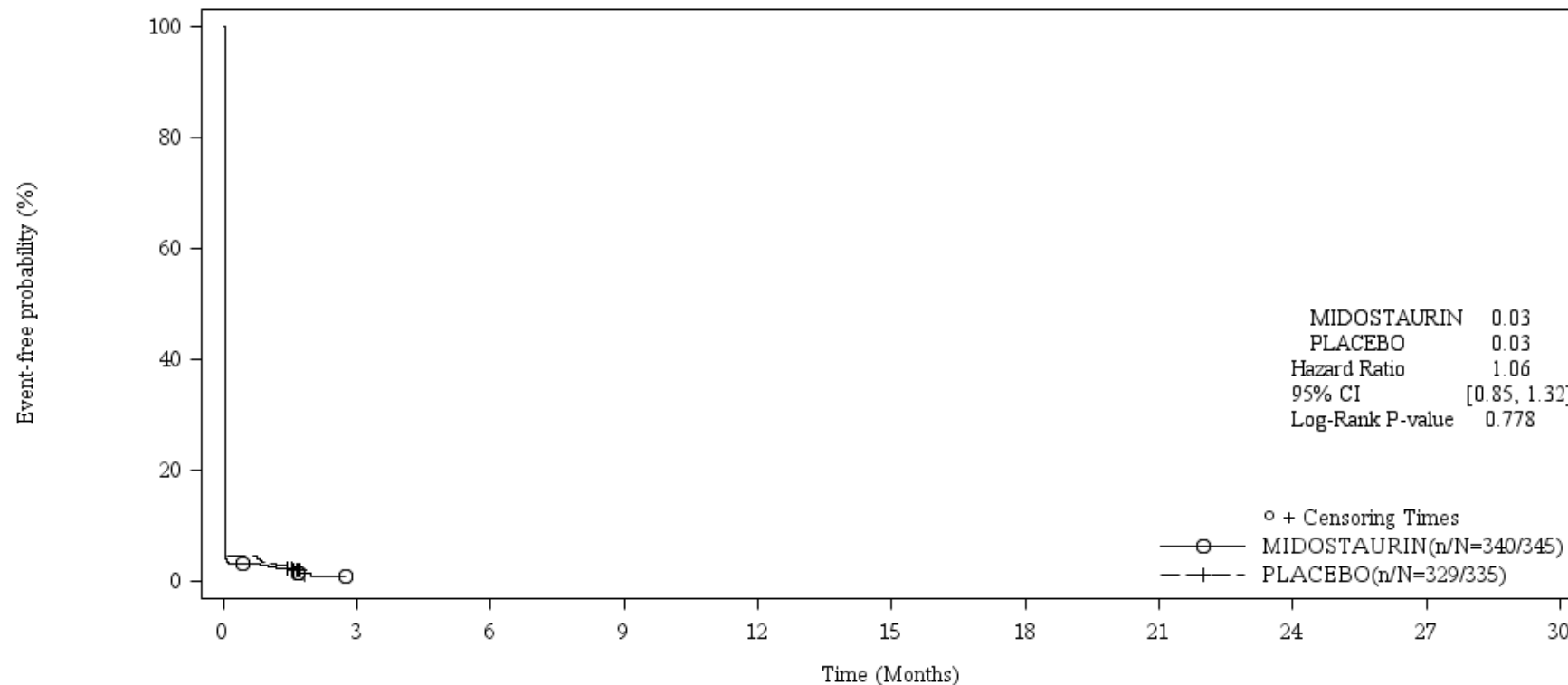


Figure 4-5.1 (Page 3 of 12)
AESI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

AESI: Hematologic toxicity

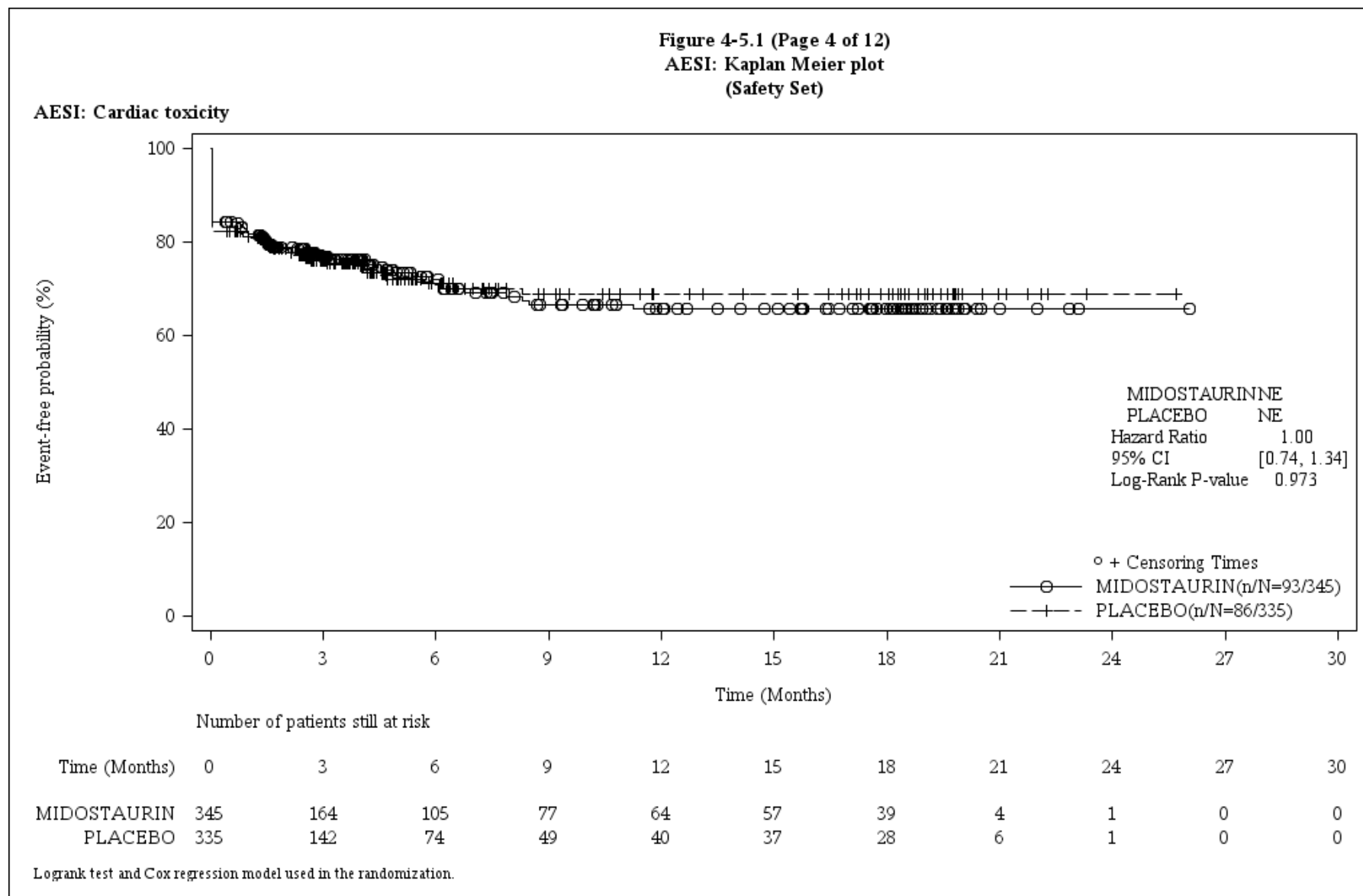


Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	335	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model used in the randomization.

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



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

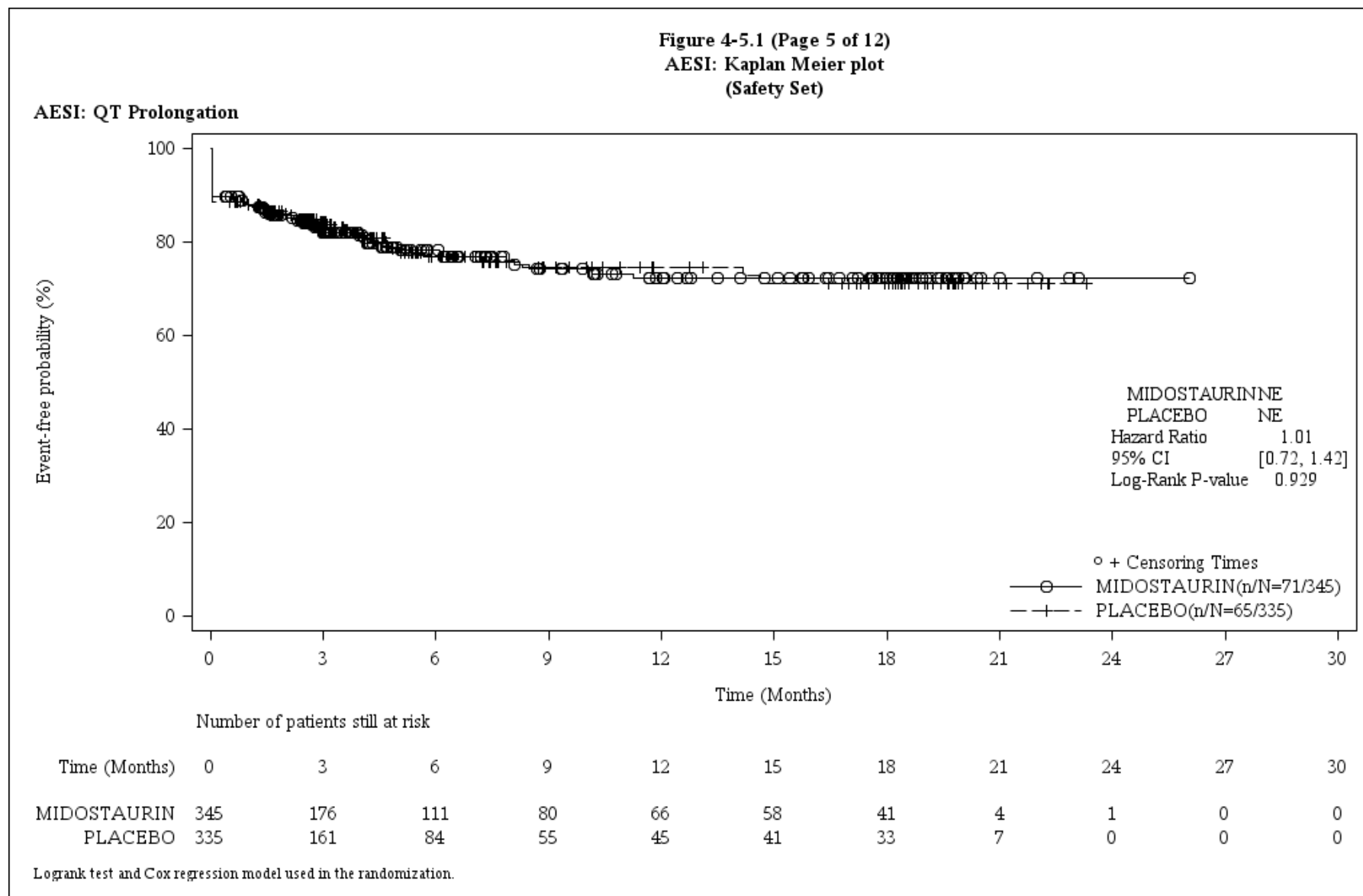
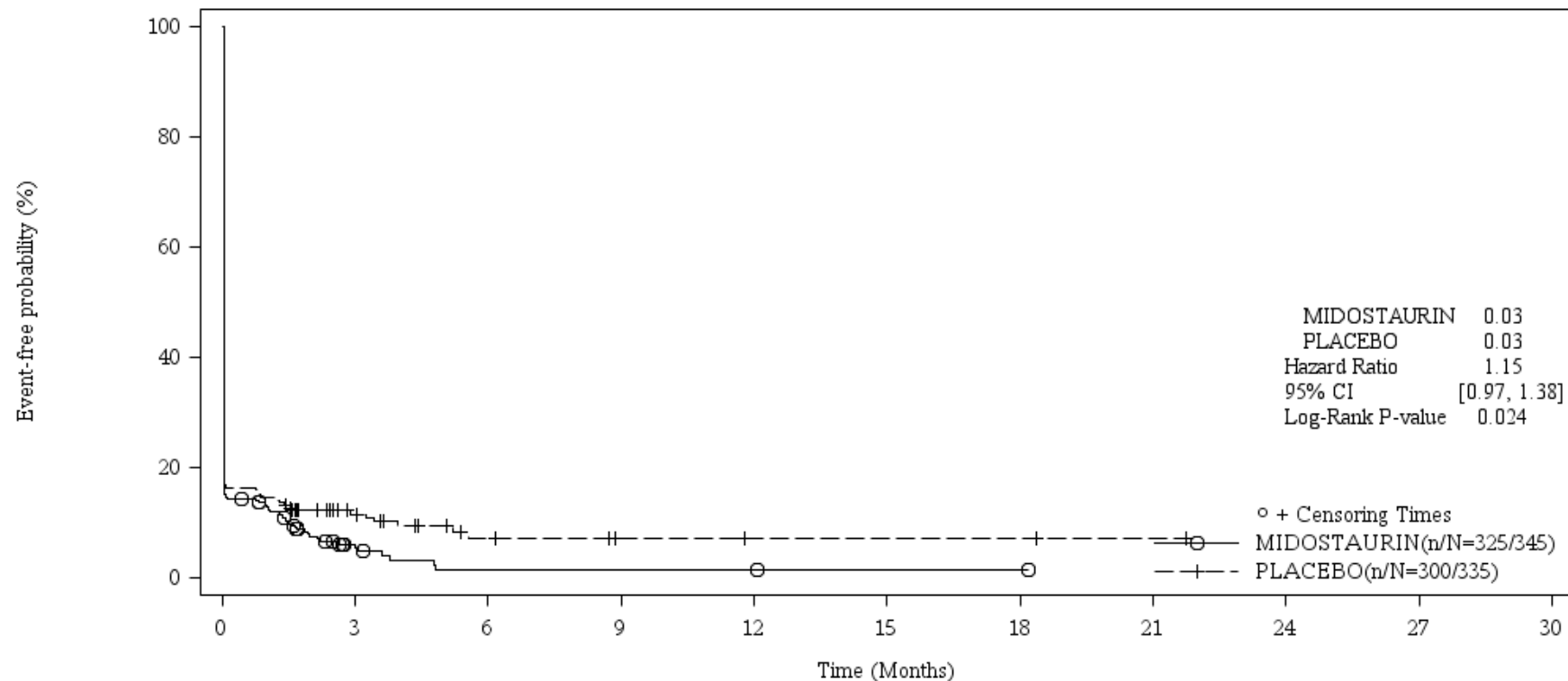


Figure 4-5.1 (Page 6 of 12)
AESI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

AESI: GI toxicity



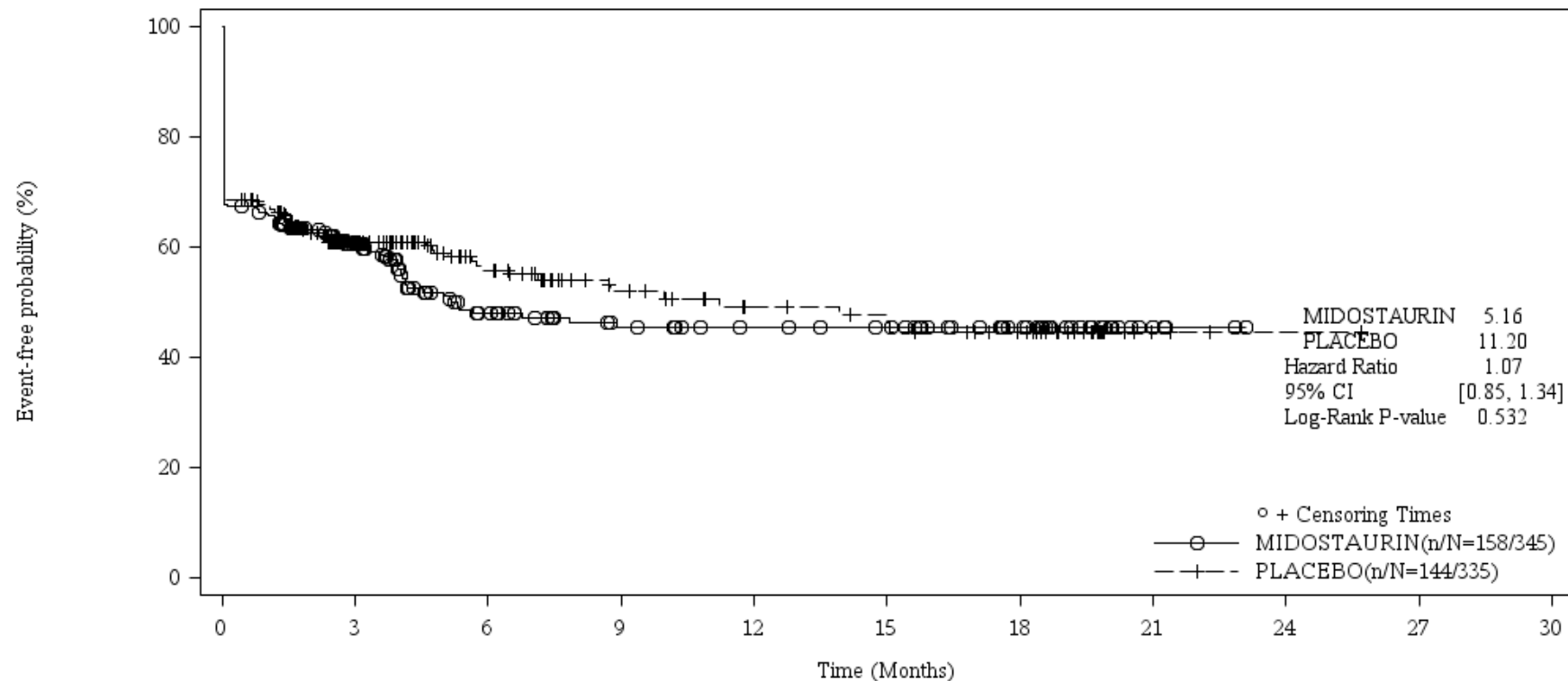
Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	8	2	2	2	1	1	0	0	0	0
PLACEBO	335	18	6	3	2	2	2	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model used in the randomization.

Figure 4-5.1 (Page 7 of 12)
AESI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

AESI: Hepatic toxicity



Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	135	70	50	43	40	27	4	0	0	0
PLACEBO	335	119	73	45	34	30	24	3	1	0	0

Logrank test and Cox regression model used in the randomization.

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

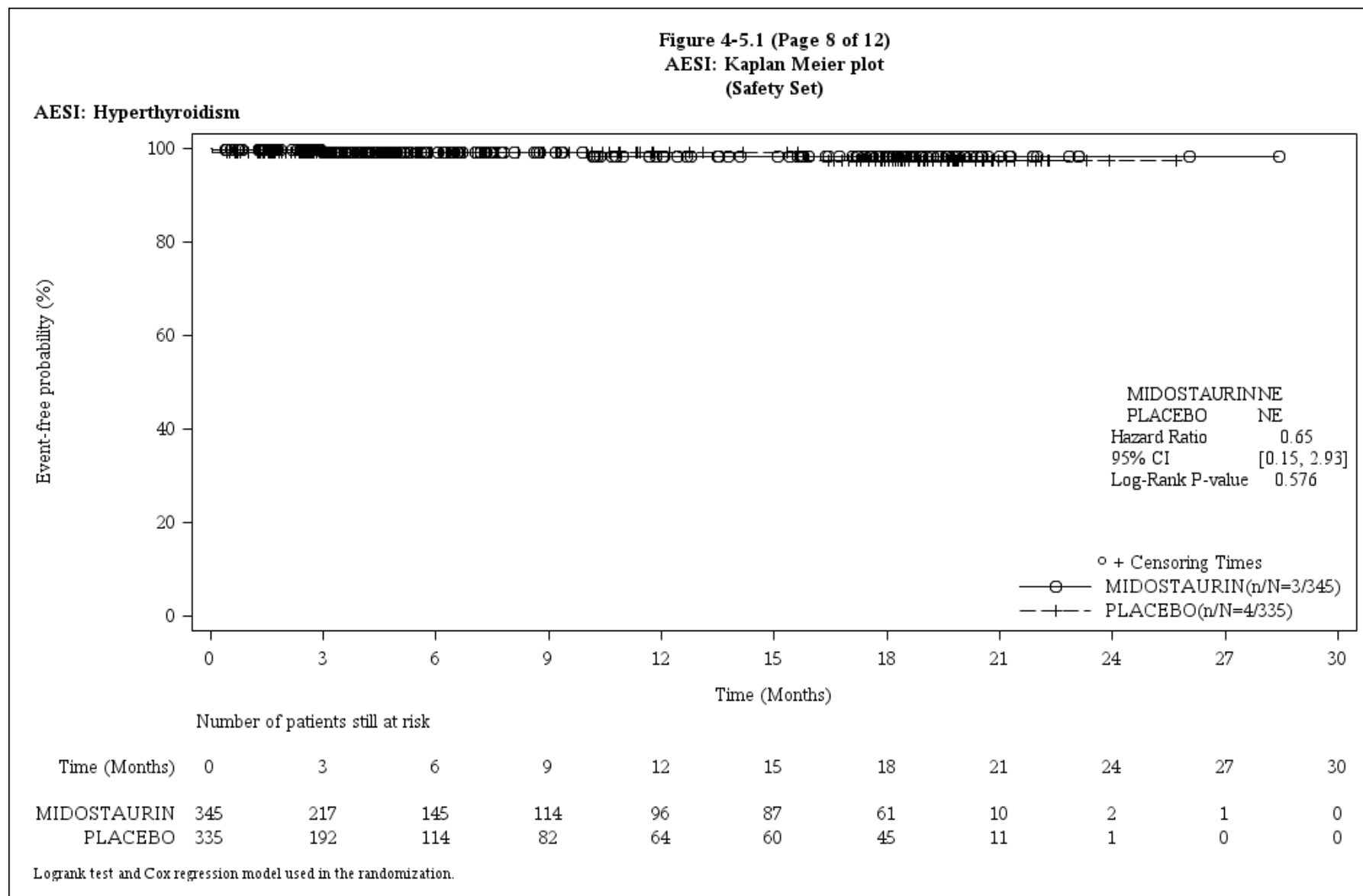
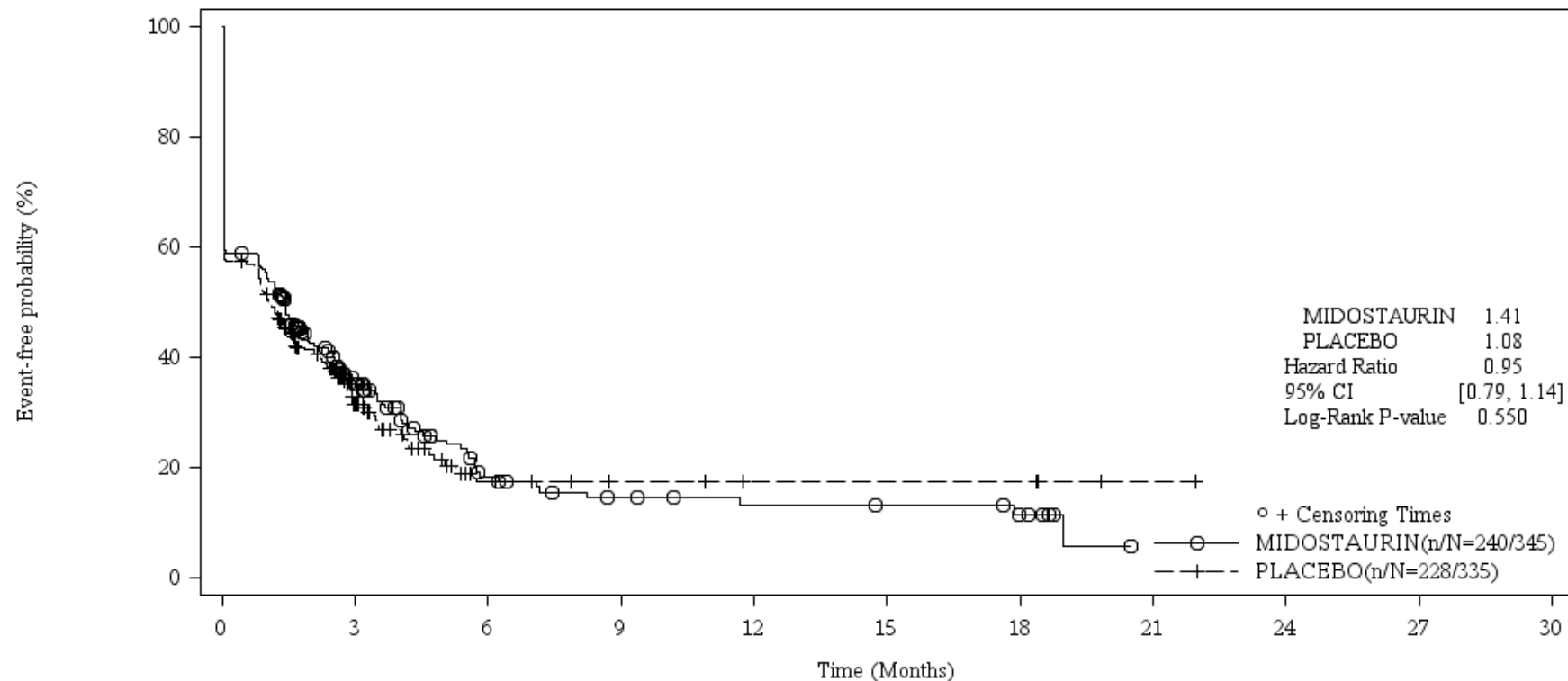


Figure 4-5.1 (Page 9 of 12)
AESI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

AESI: Infections



Number of patients still at risk

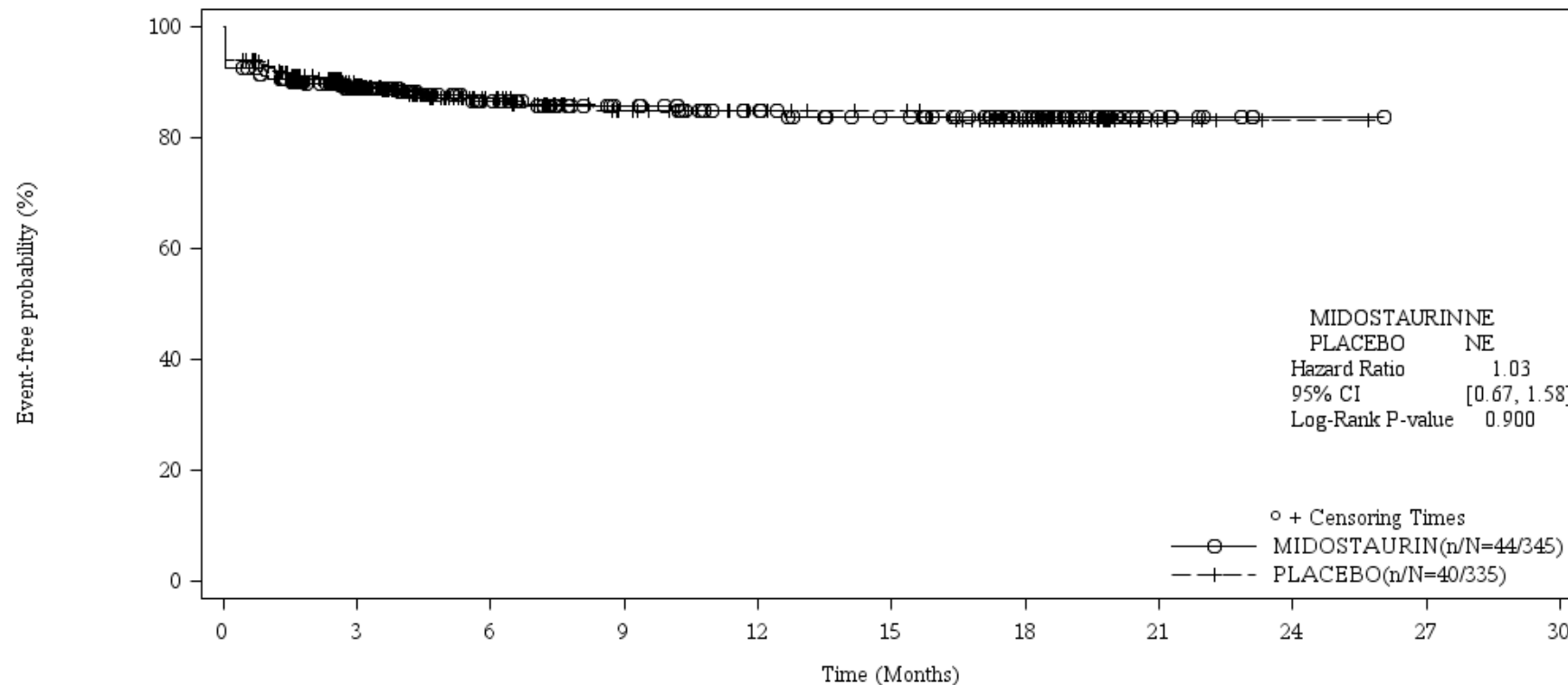
Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	67	21	13	10	9	6	0	0	0	0
PLACEBO	335	49	11	6	4	4	4	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model used in the randomization.

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

Figure 4-5.1 (Page 10 of 12)
 AESI: Kaplan Meier plot
 (Safety Set)

AESI: Pulmonary toxicity



Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	197	130	99	83	73	51	8	1	0	0
PLACEBO	335	178	99	68	53	49	36	7	1	0	0

Logrank test and Cox regression model used in the randomization.

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

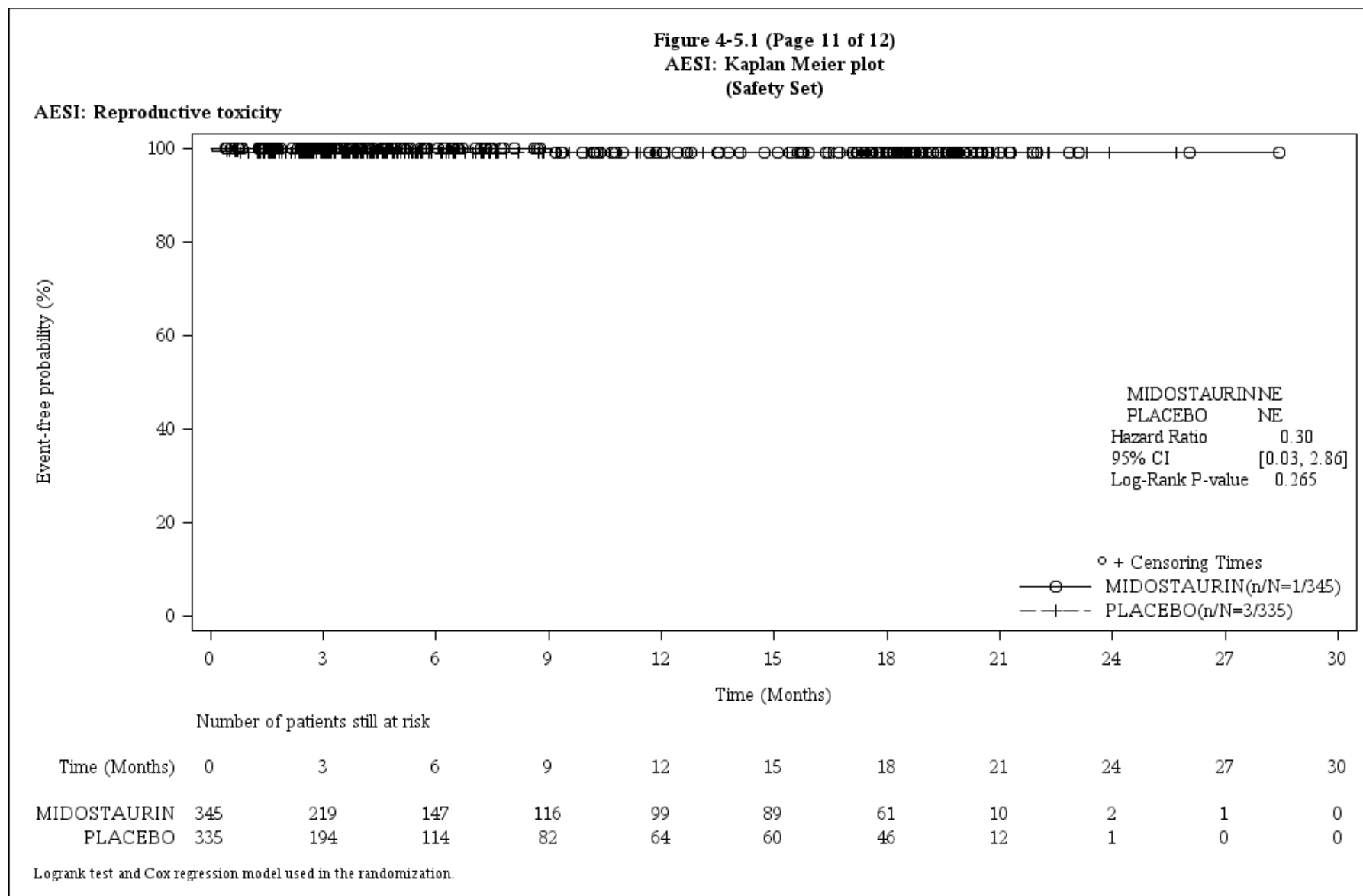
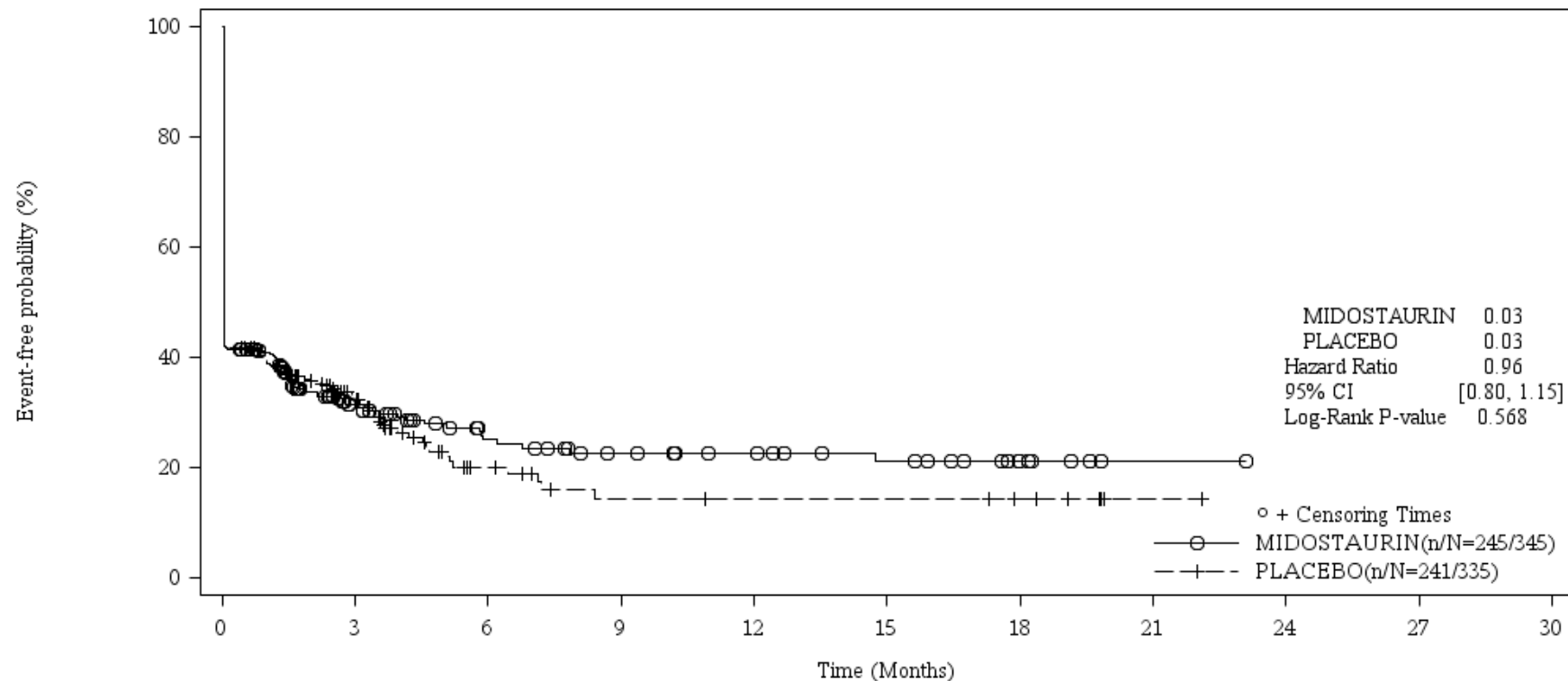


Figure 4-5.1 (Page 12 of 12)
AESI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

AESI: Skin toxicity



Number of patients still at risk

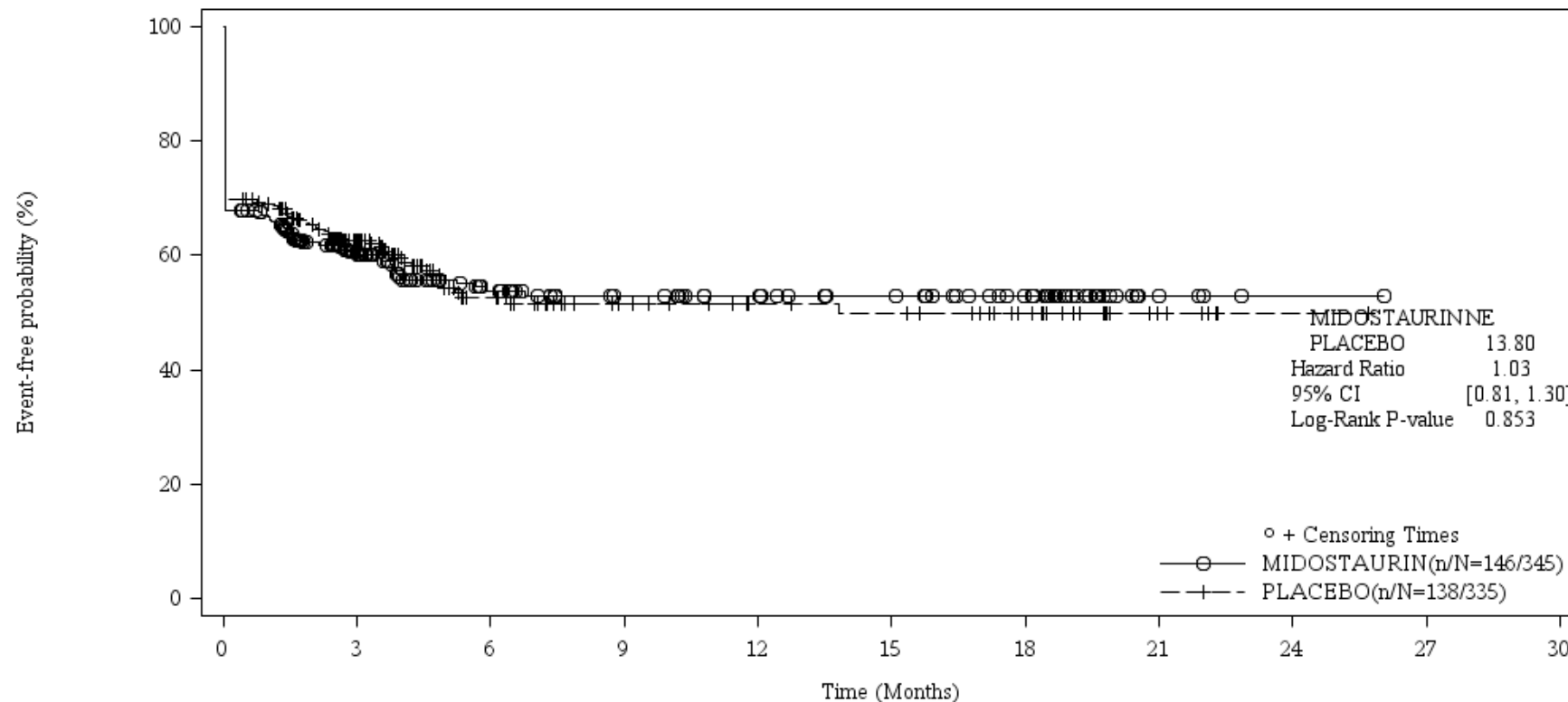
Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	58	34	25	20	15	6	1	0	0	0
PLACEBO	335	60	18	9	8	8	6	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model used in the randomization.

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

Figure 4-5.2 (Page 1 of 12)
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

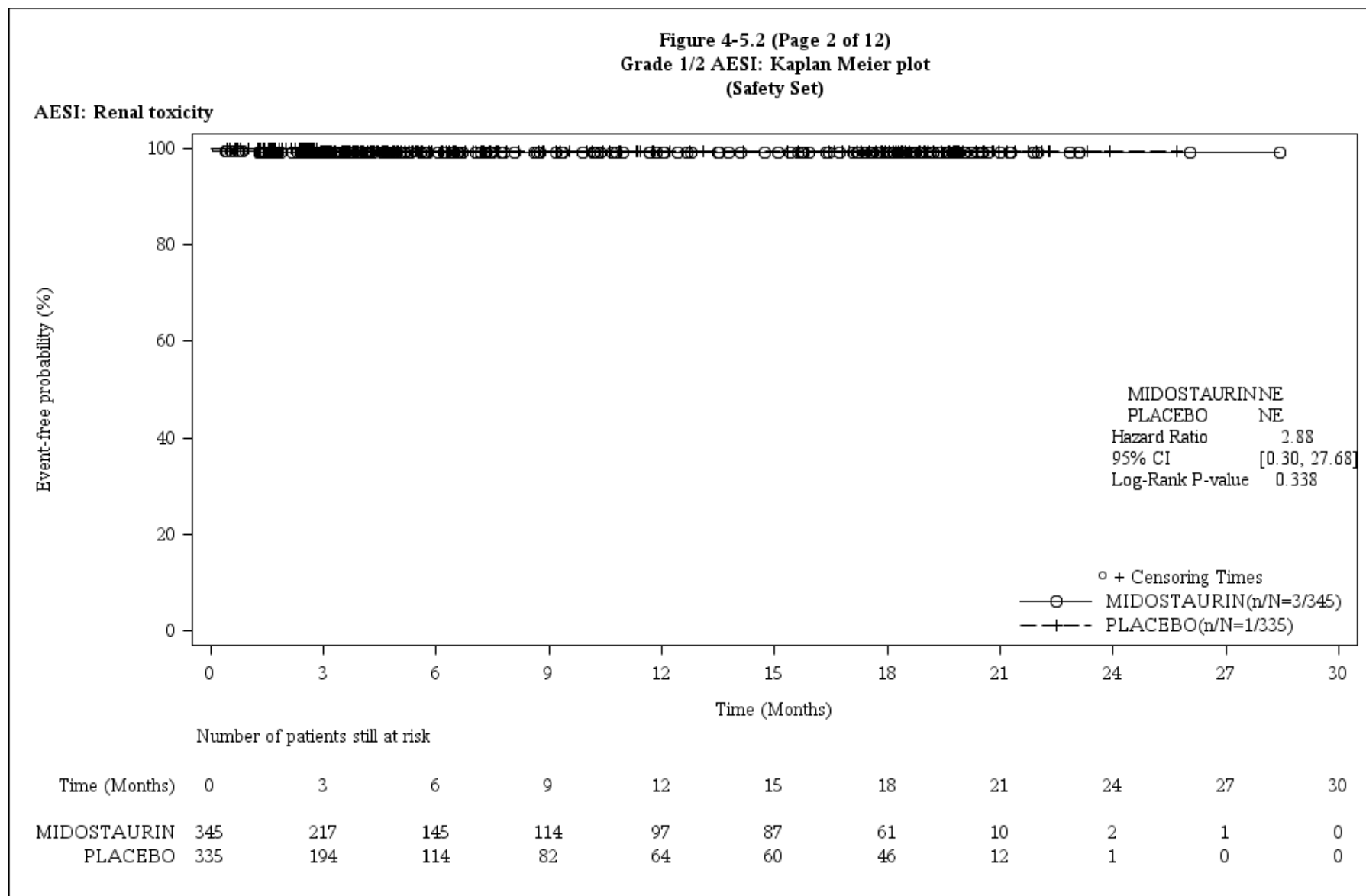
AEI: Bleeding



Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	131	78	58	51	45	34	4	1	0	0
PLACEBO	335	120	59	38	30	28	20	6	1	0	0

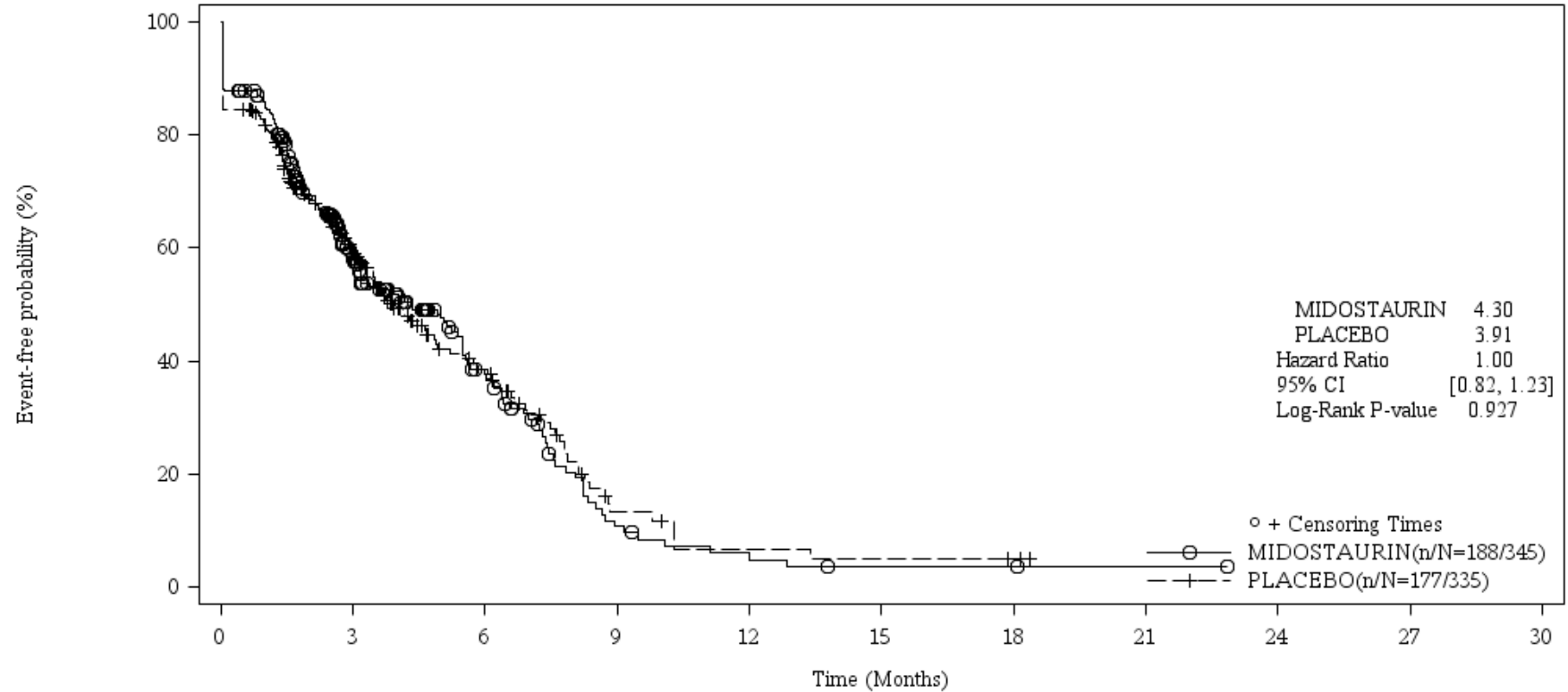
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Figure 4-5.2 (Page 3 of 12)
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

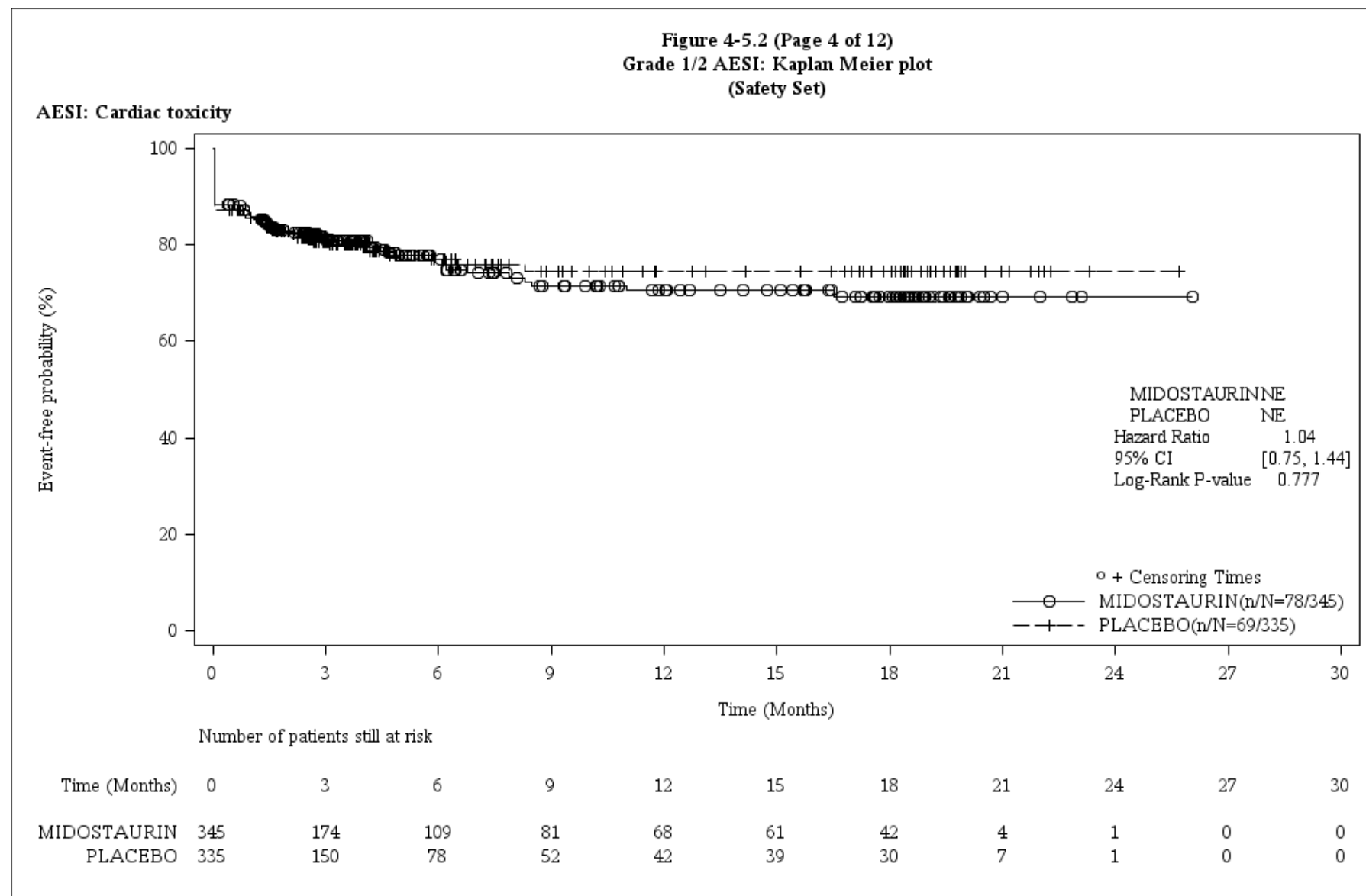
AEI: Hematologic toxicity



Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	114	44	10	4	2	2	1	0	0	0
PLACEBO	335	107	41	9	4	3	2	0	0	0	0

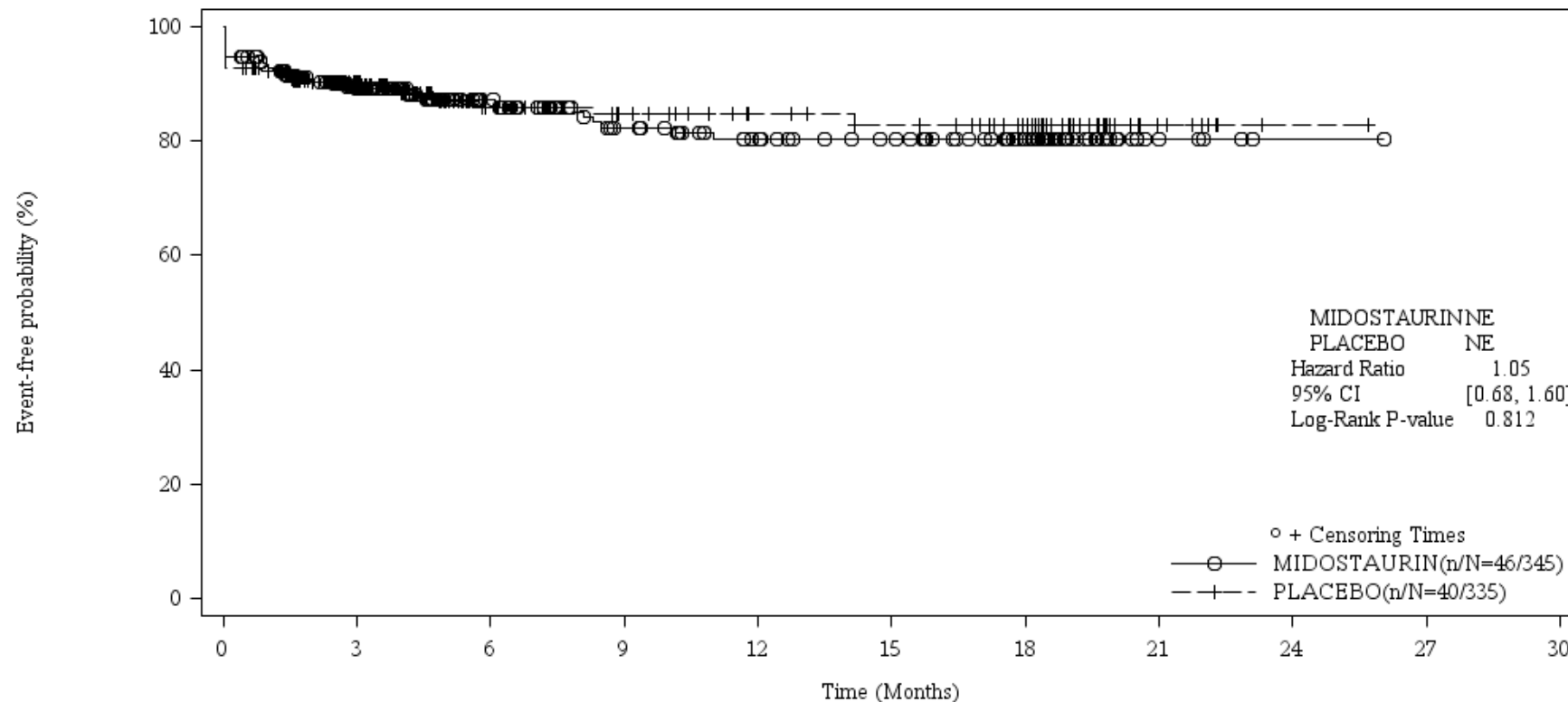
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Figure 4-5.2 (Page 5 of 12)
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

AEI: QT Prolongation



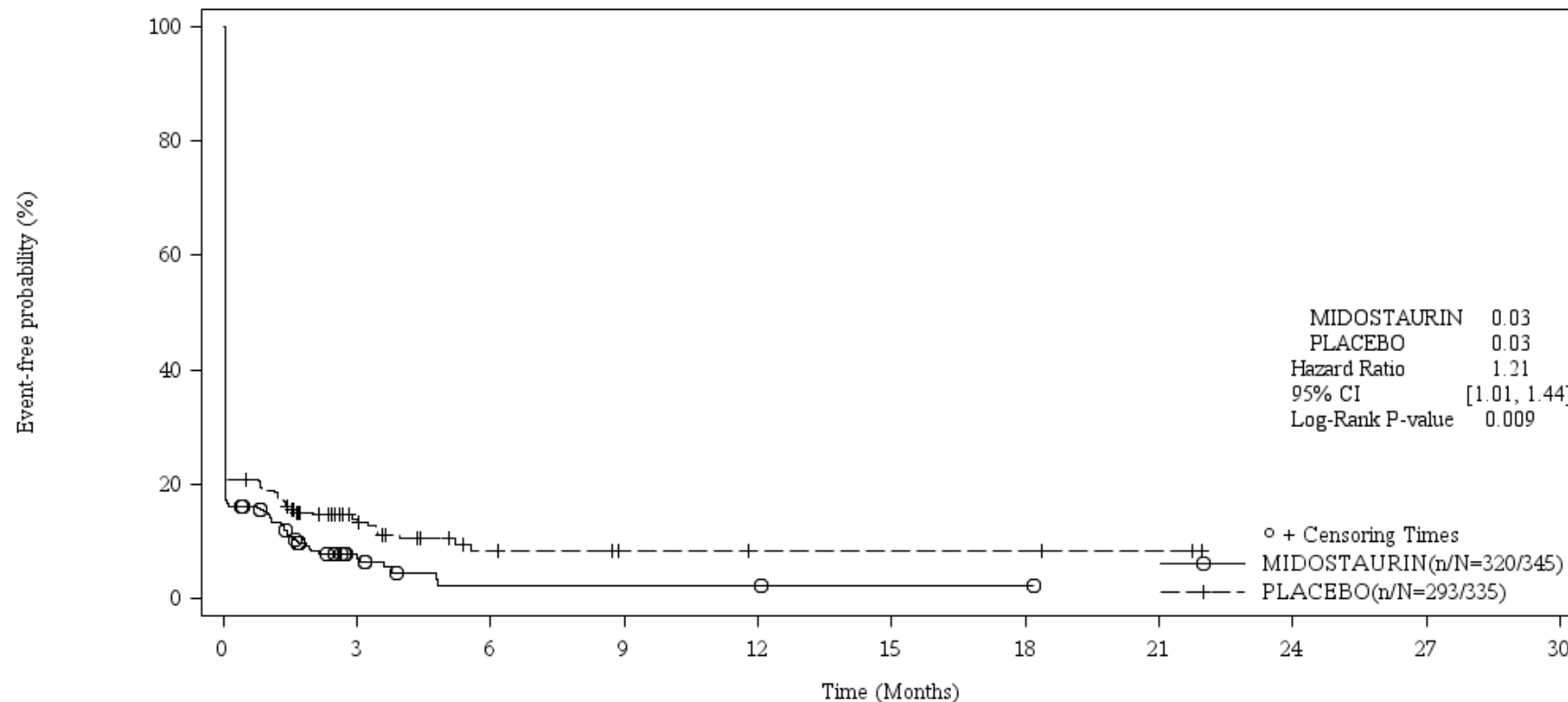
Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	194	122	89	74	66	45	5	1	0	0
PLACEBO	335	171	91	62	51	47	37	9	1	0	0

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

Figure 4-5.2 (Page 6 of 12)
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

AEI: GI toxicity



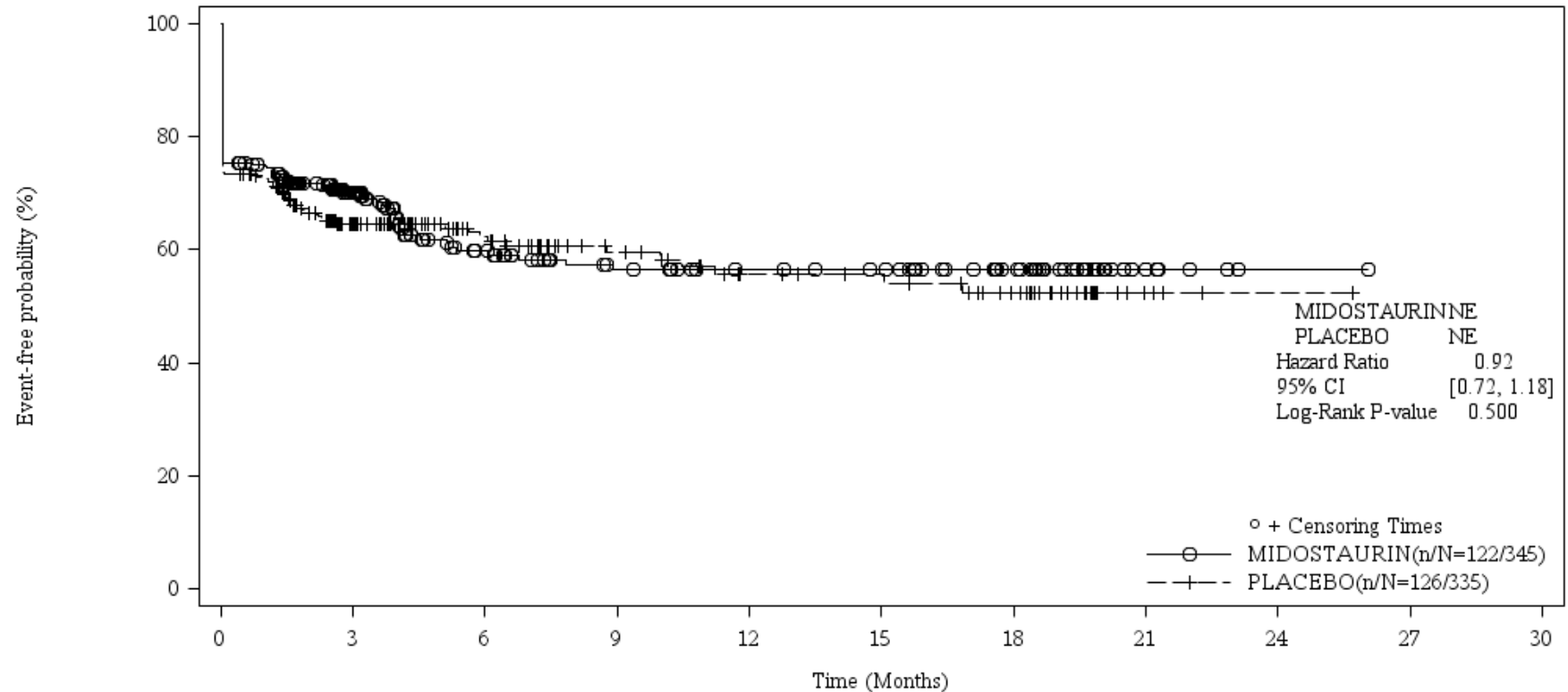
Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	10	2	2	2	1	1	0	0	0	0
PLACEBO	335	20	7	4	3	3	3	2	0	0	0

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

Figure 4-5.2 (Page 7 of 12)
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

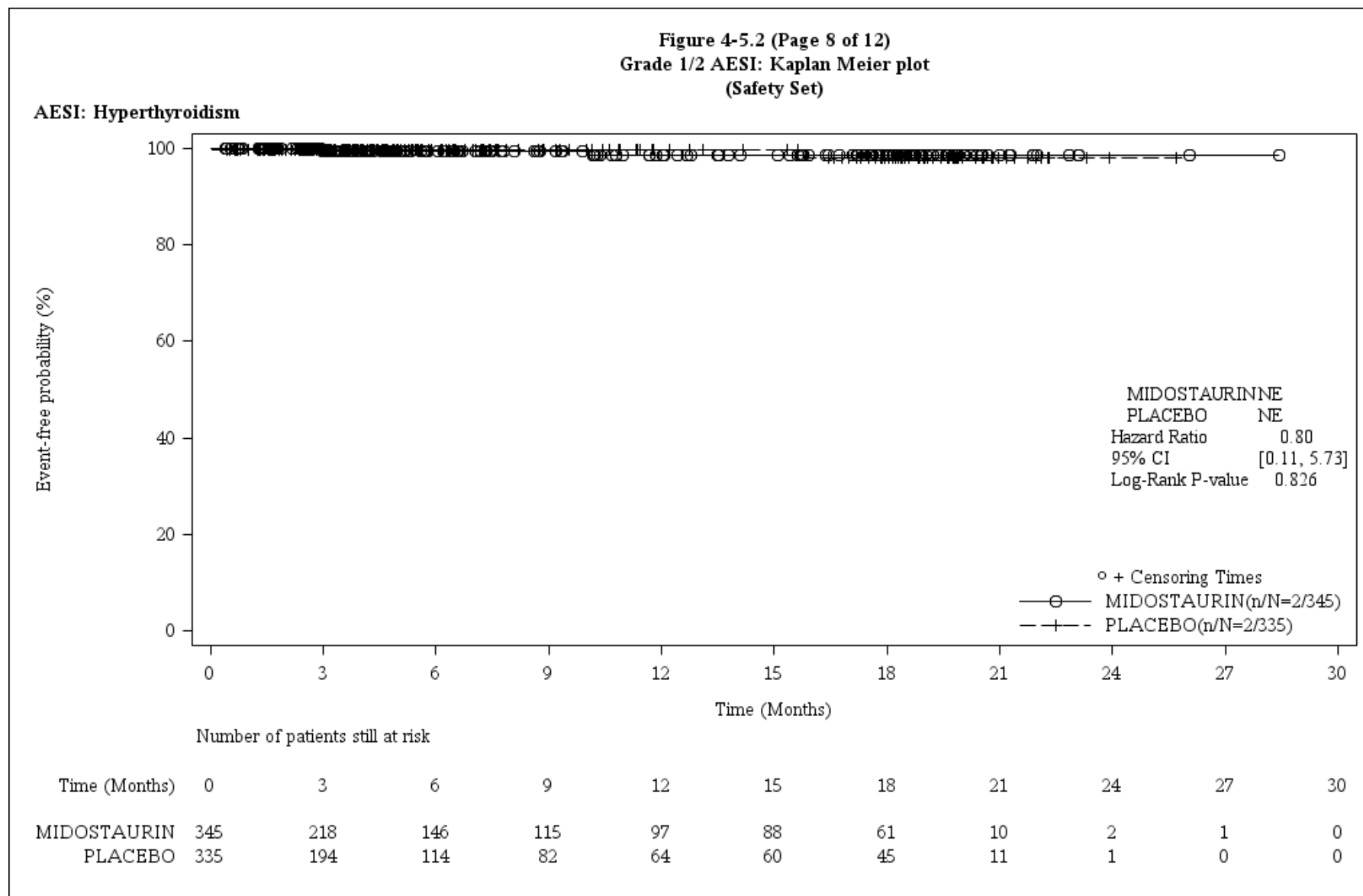
AEI: Hepatic toxicity



Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	147	83	60	51	48	34	6	1	0	0
PLACEBO	335	124	79	52	39	36	27	5	1	0	0

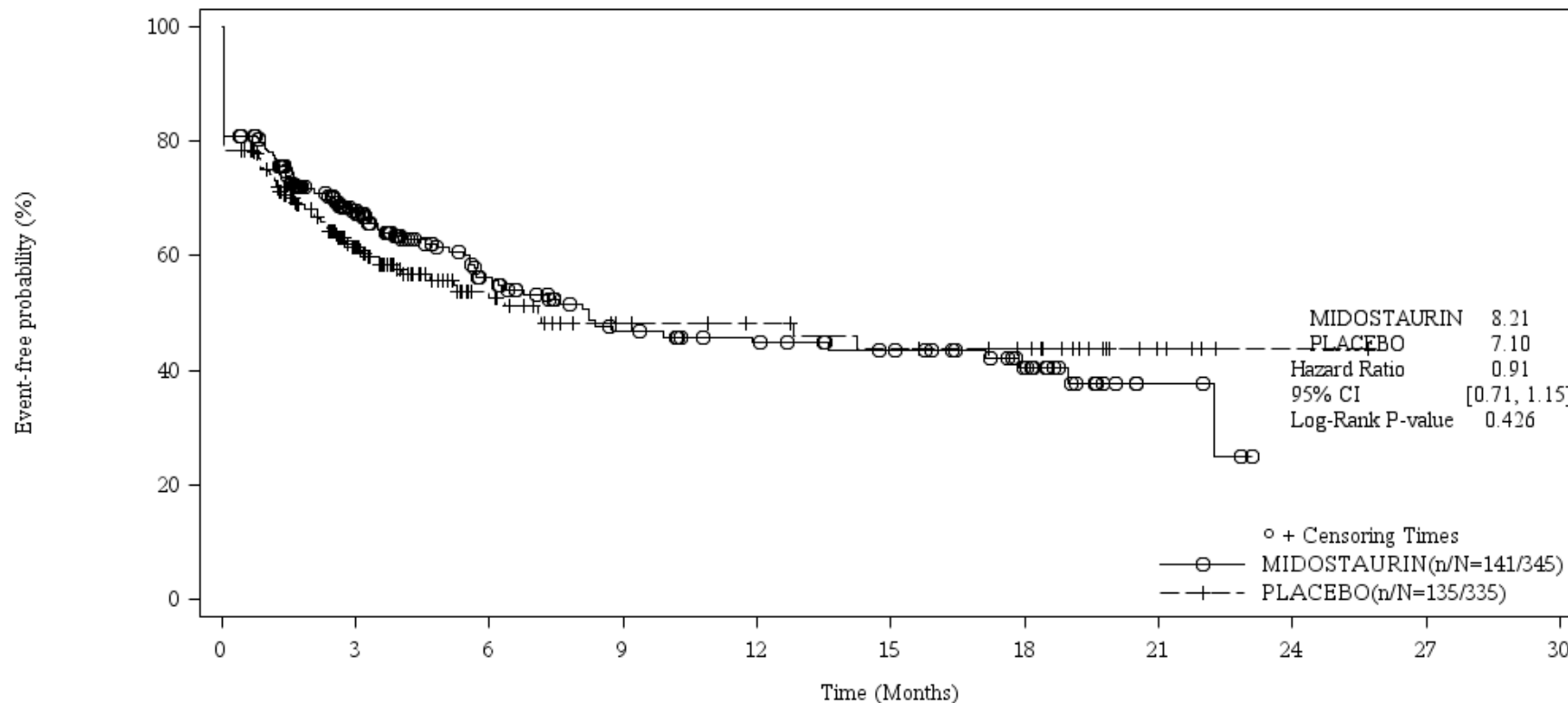
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Figure 4-5.2 (Page 9 of 12)
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

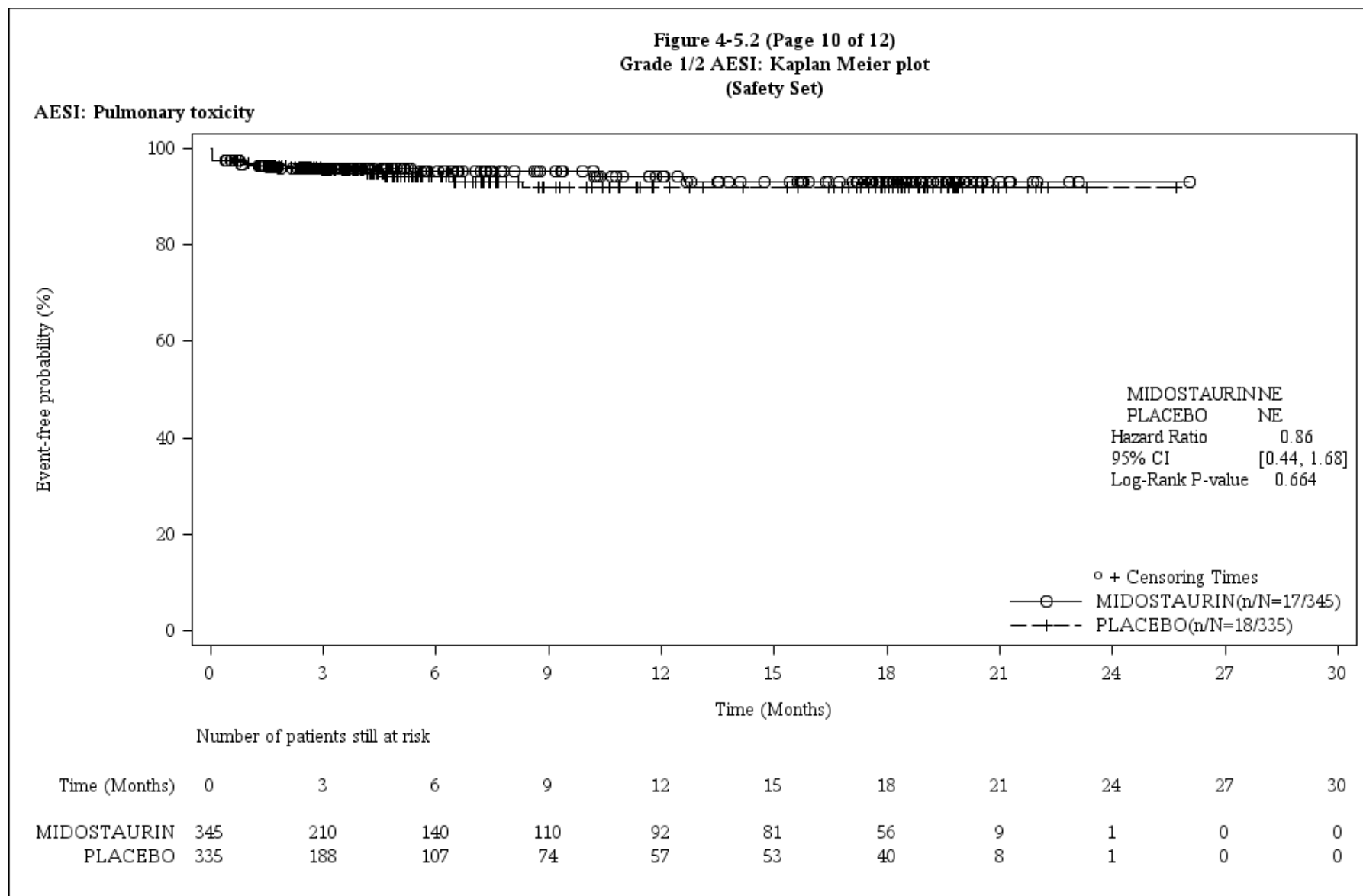
AEI: Infections



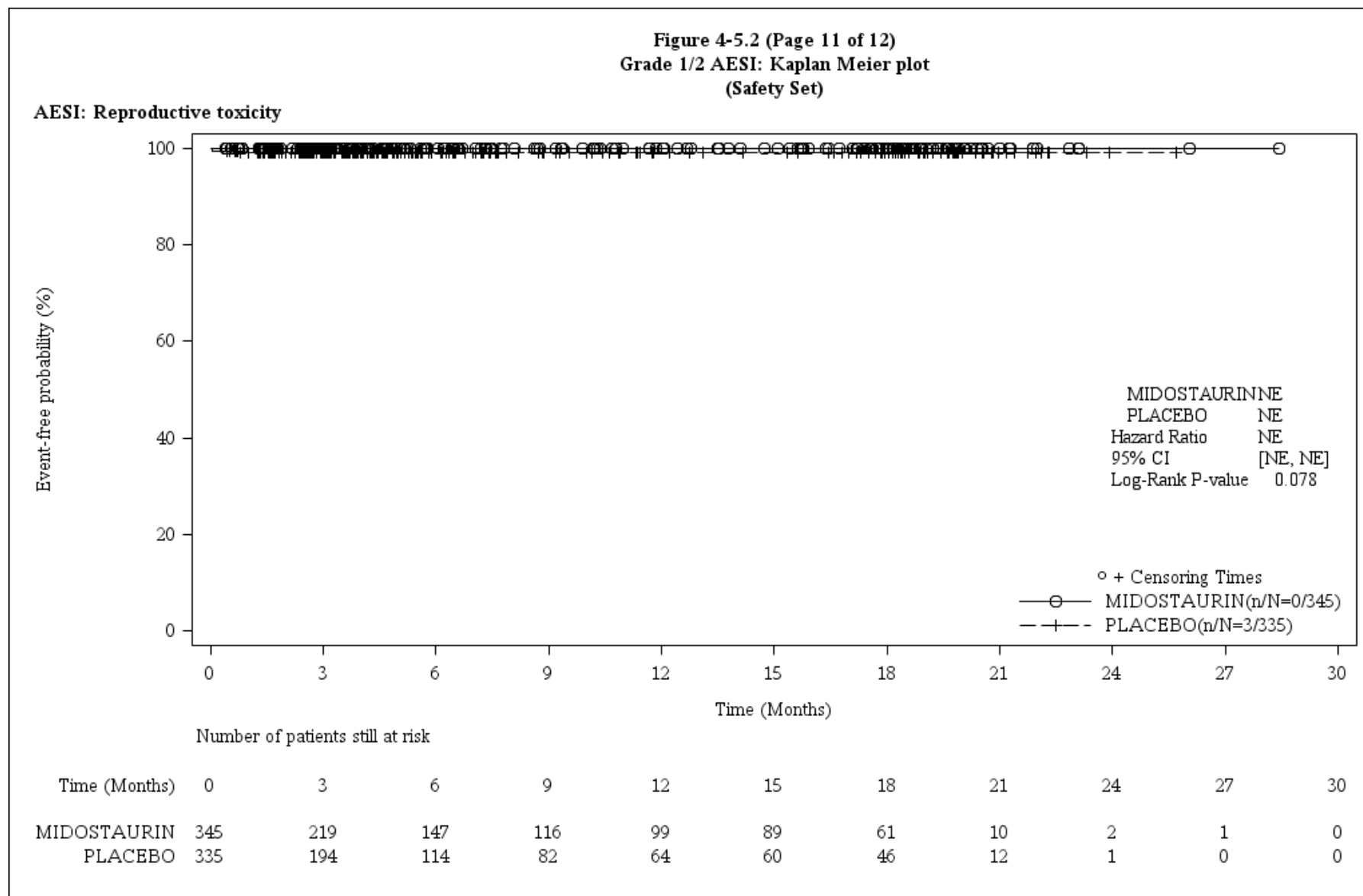
Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	141	75	49	42	36	23	4	0	0	0
PLACEBO	335	105	44	26	23	20	17	5	1	0	0

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



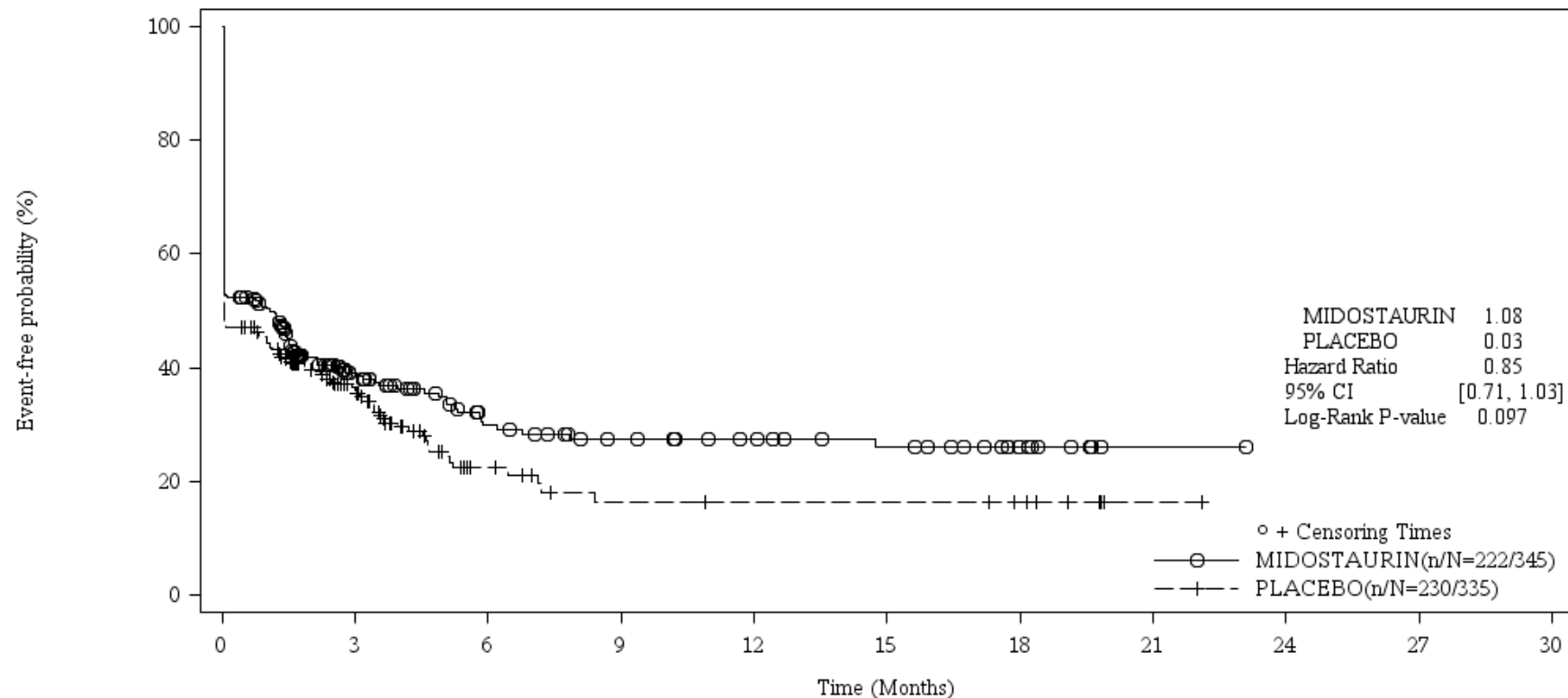
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Figure 4-5.2 (Page 12 of 12)
Grade 1/2 AEI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

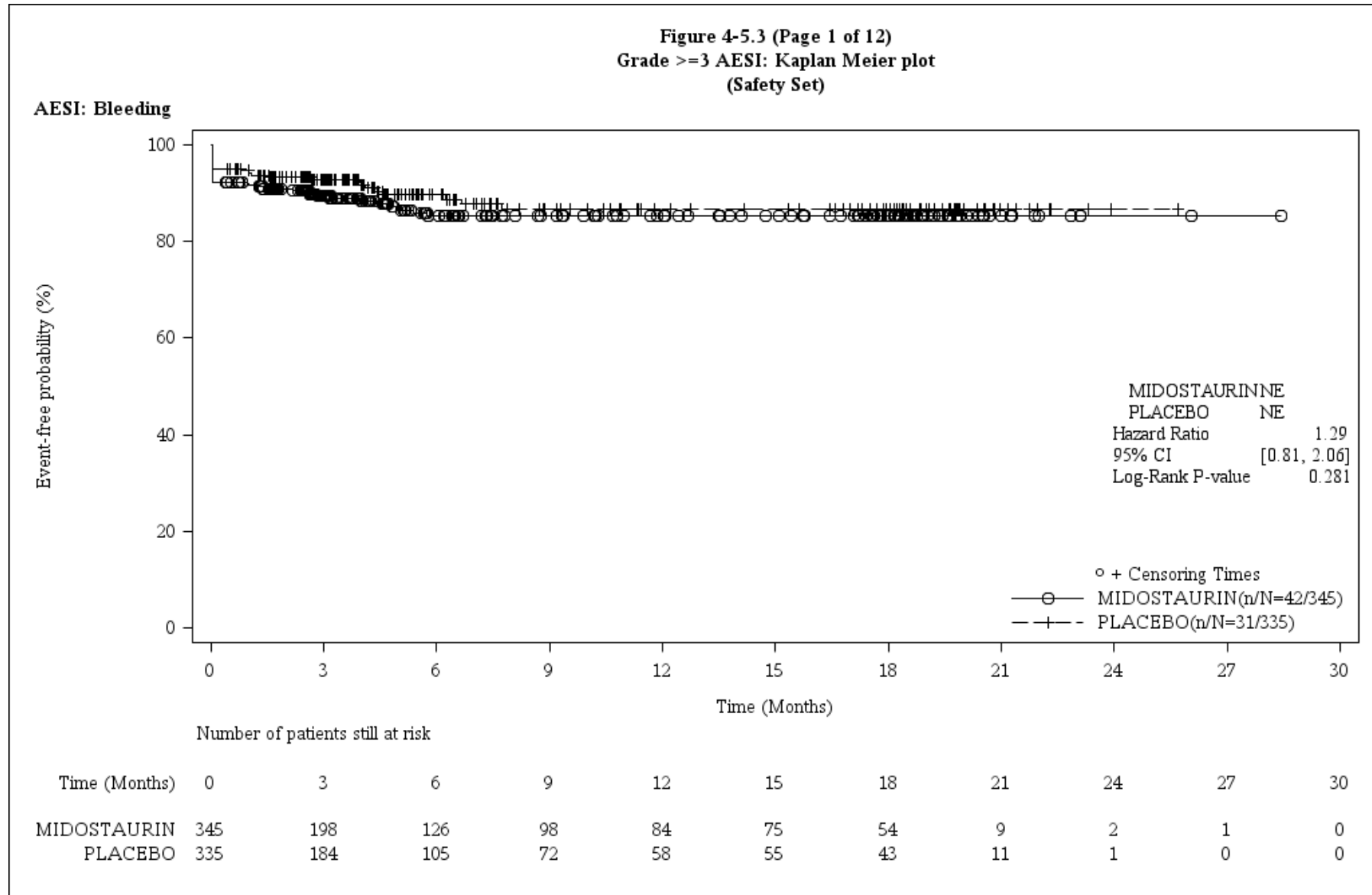
AEI: Skin toxicity



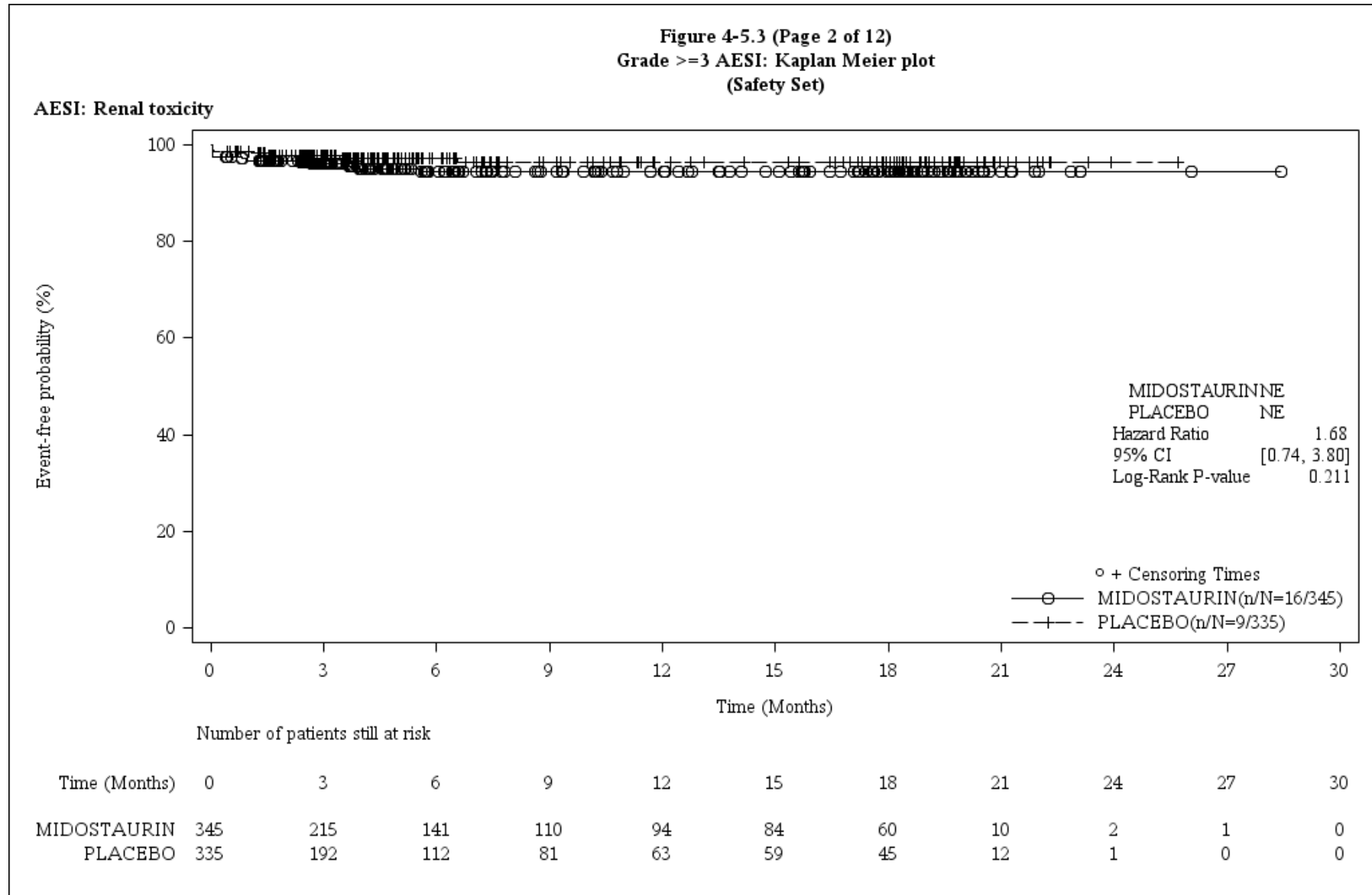
Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	73	40	30	24	19	9	1	0	0	0
PLACEBO	335	66	19	10	9	9	7	1	0	0	0

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



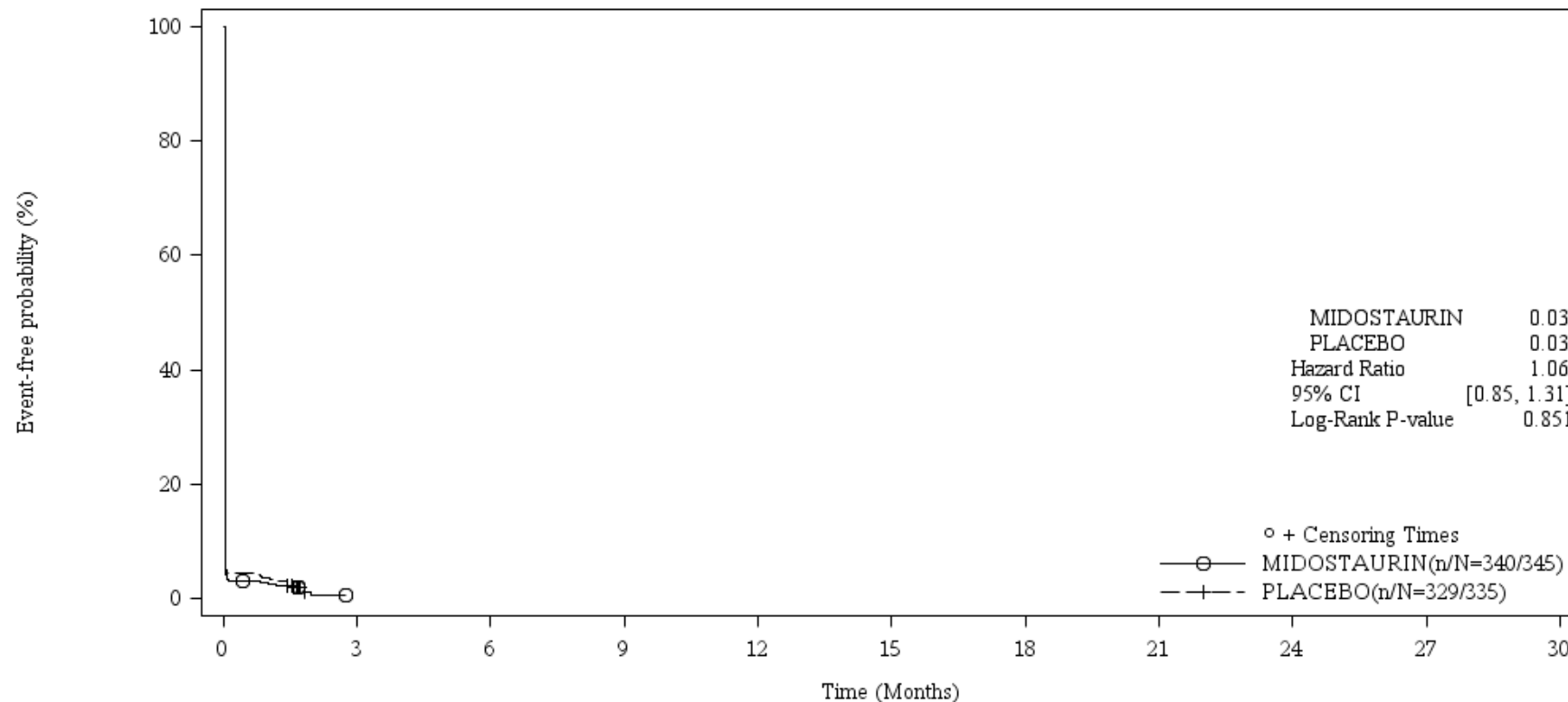
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



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

Figure 4-5.3 (Page 3 of 12)
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

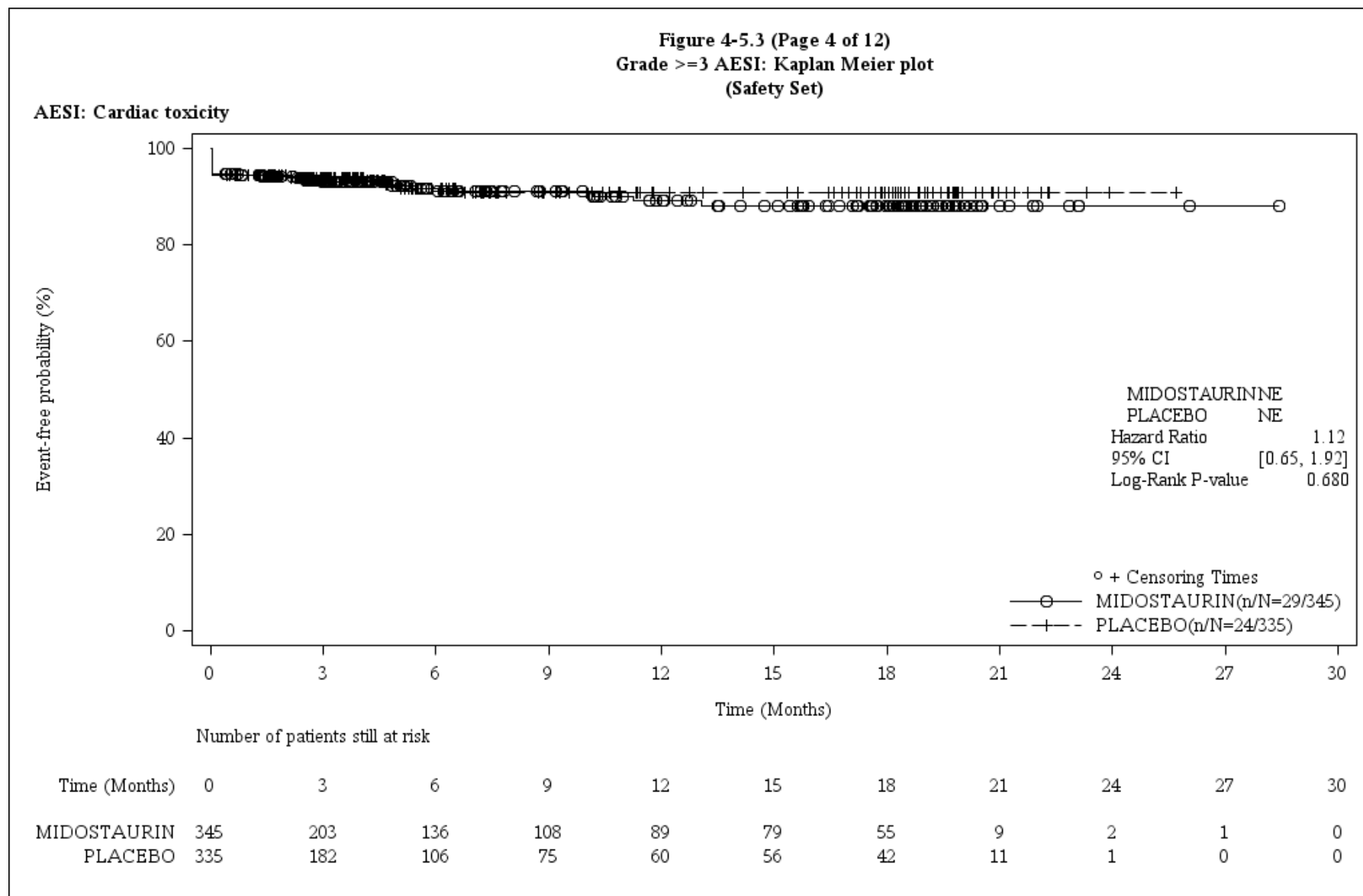
AESI: Hematologic toxicity



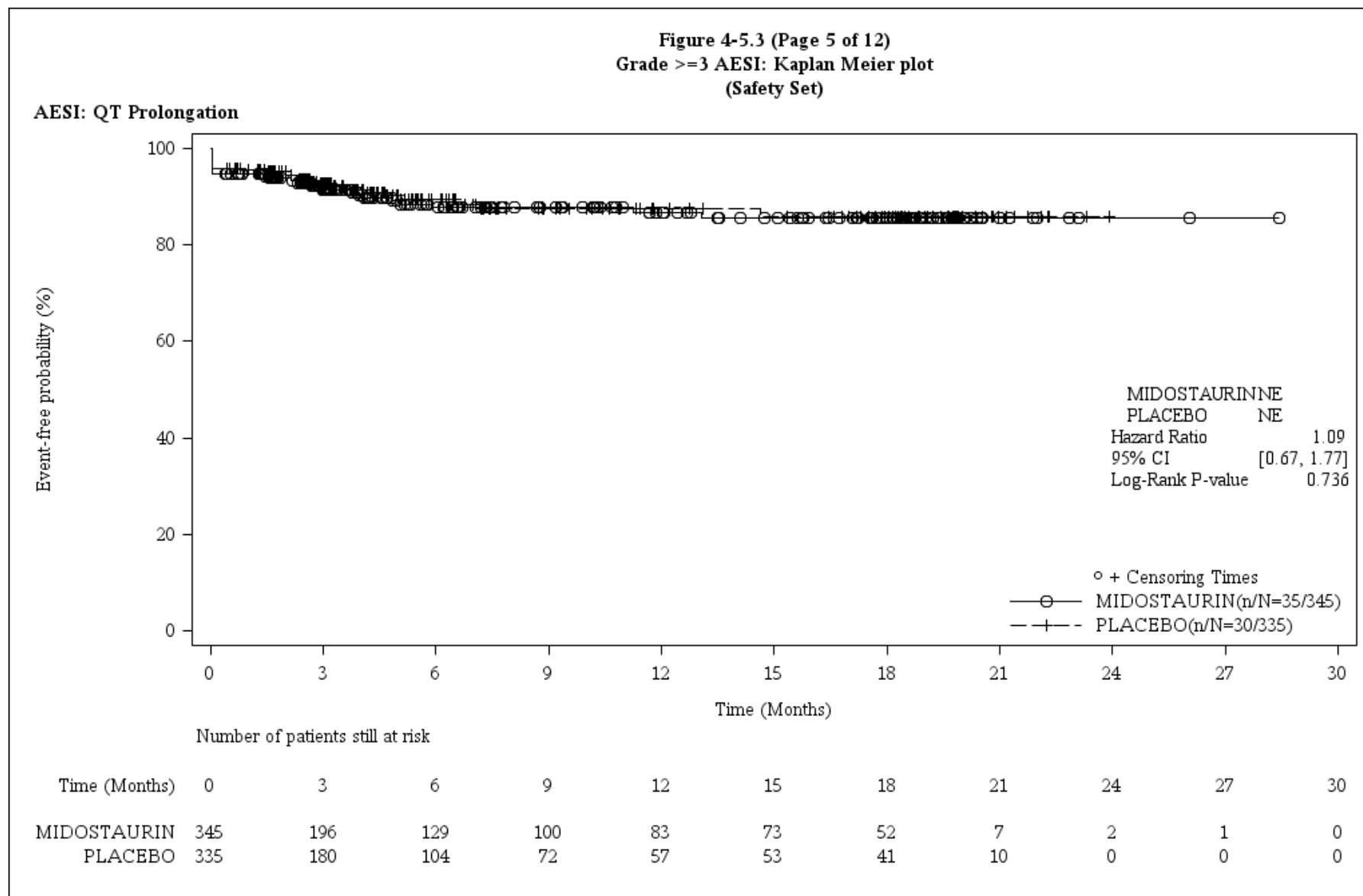
Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	335	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

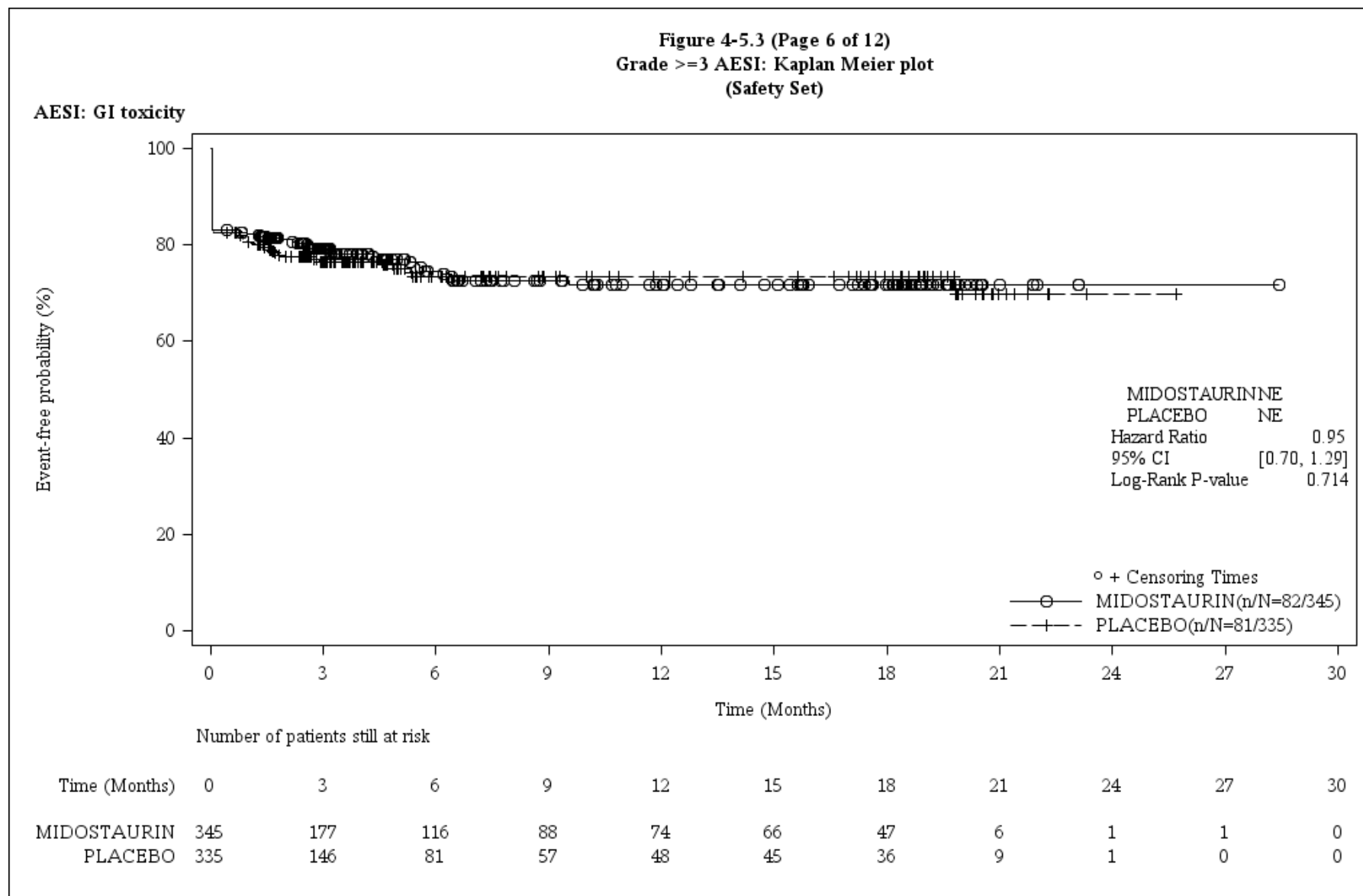
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



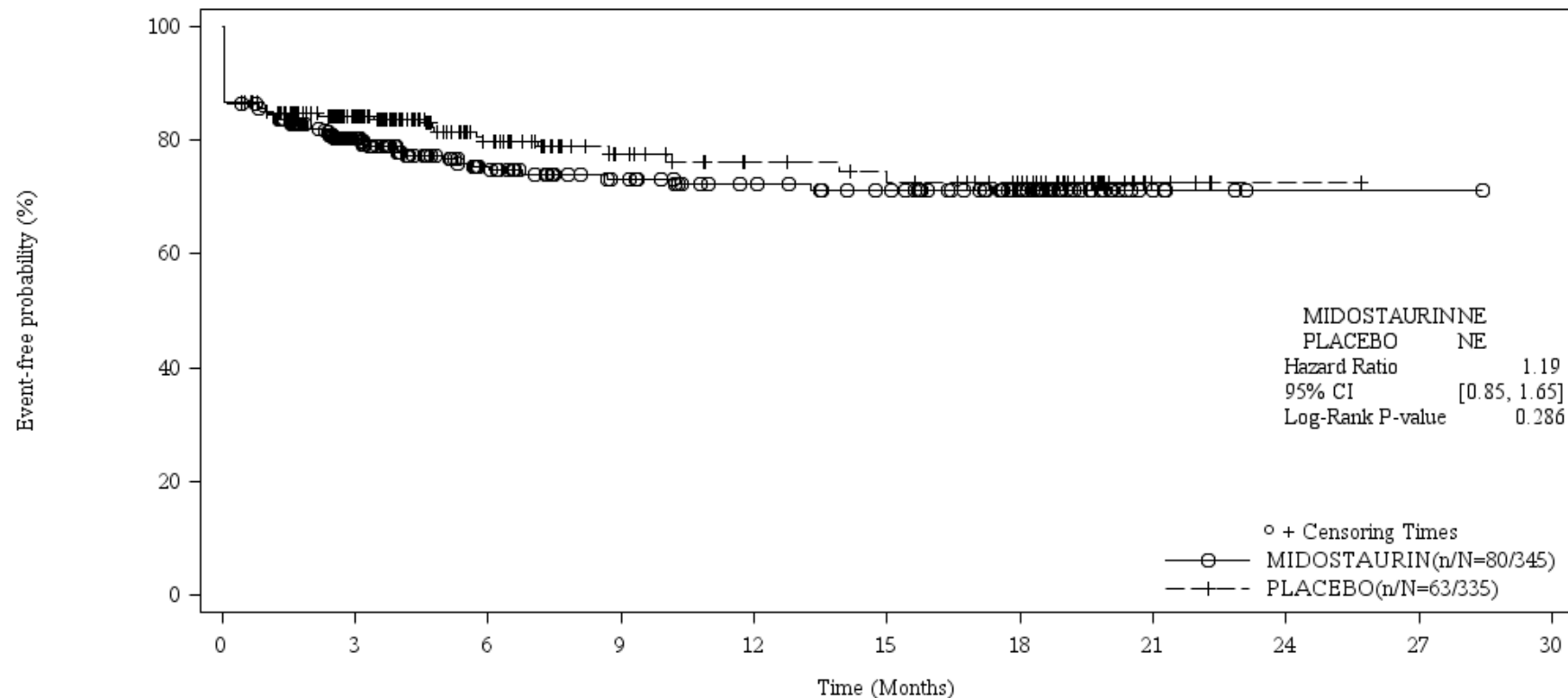
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 4-5.3 (Page 7 of 12)
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

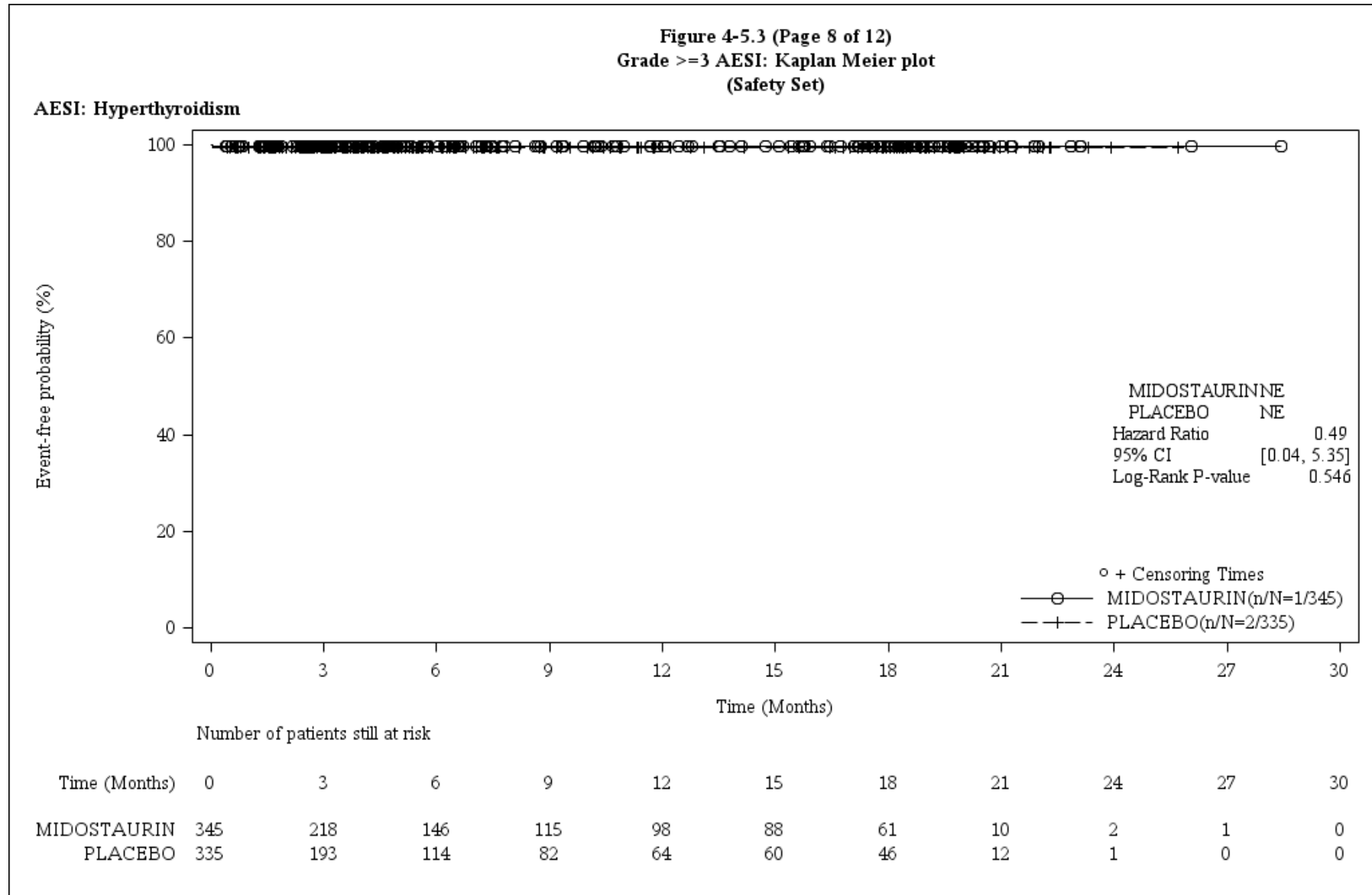
AESI: Hepatic toxicity



Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	185	115	87	74	67	45	5	1	1	0
PLACEBO	335	165	93	59	46	42	34	5	1	0	0

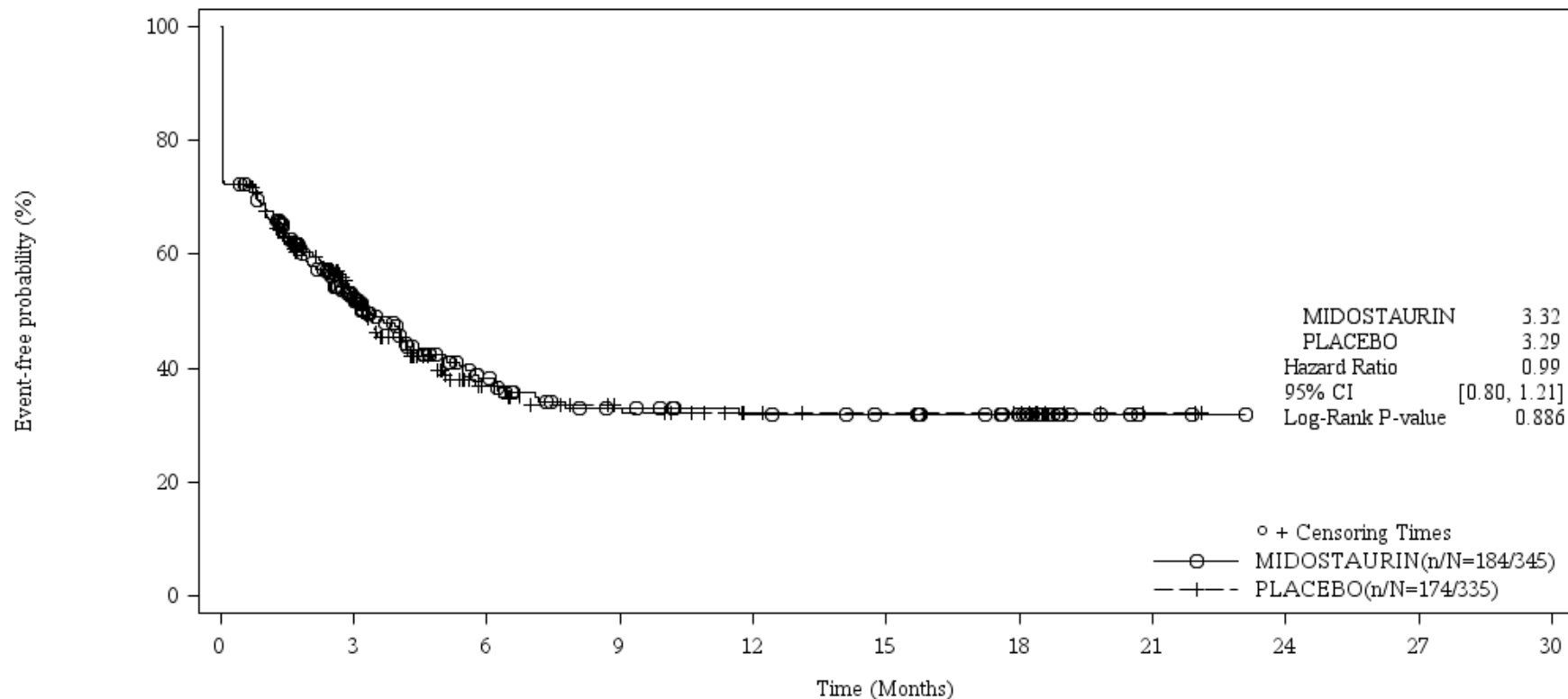
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 4-5.3 (Page 9 of 12)
Grade ≥ 3 AESI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

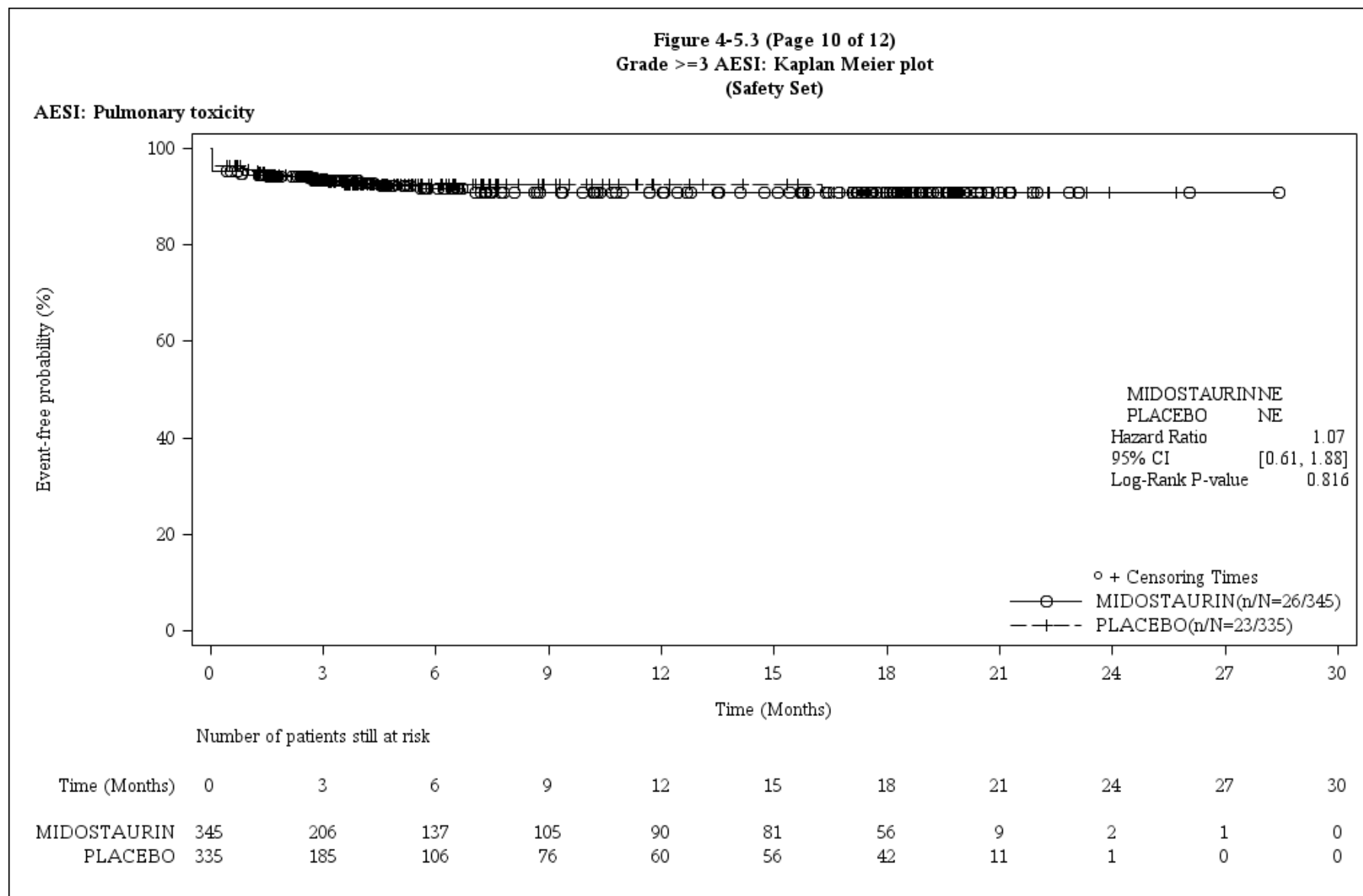
AESI: Infections



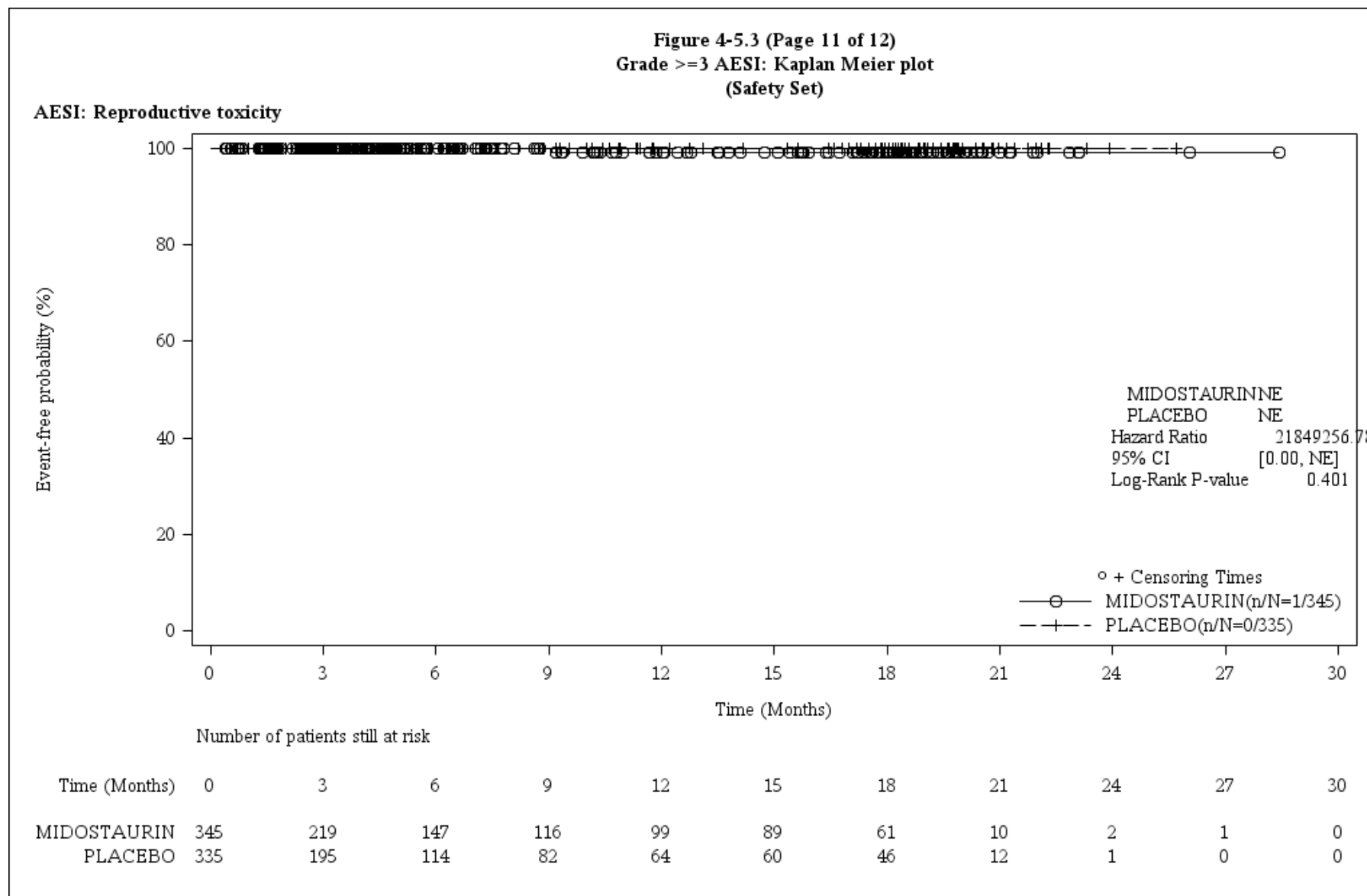
Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	108	49	34	29	26	18	2	0	0	0
PLACEBO	335	93	35	22	14	12	11	2	0	0	0

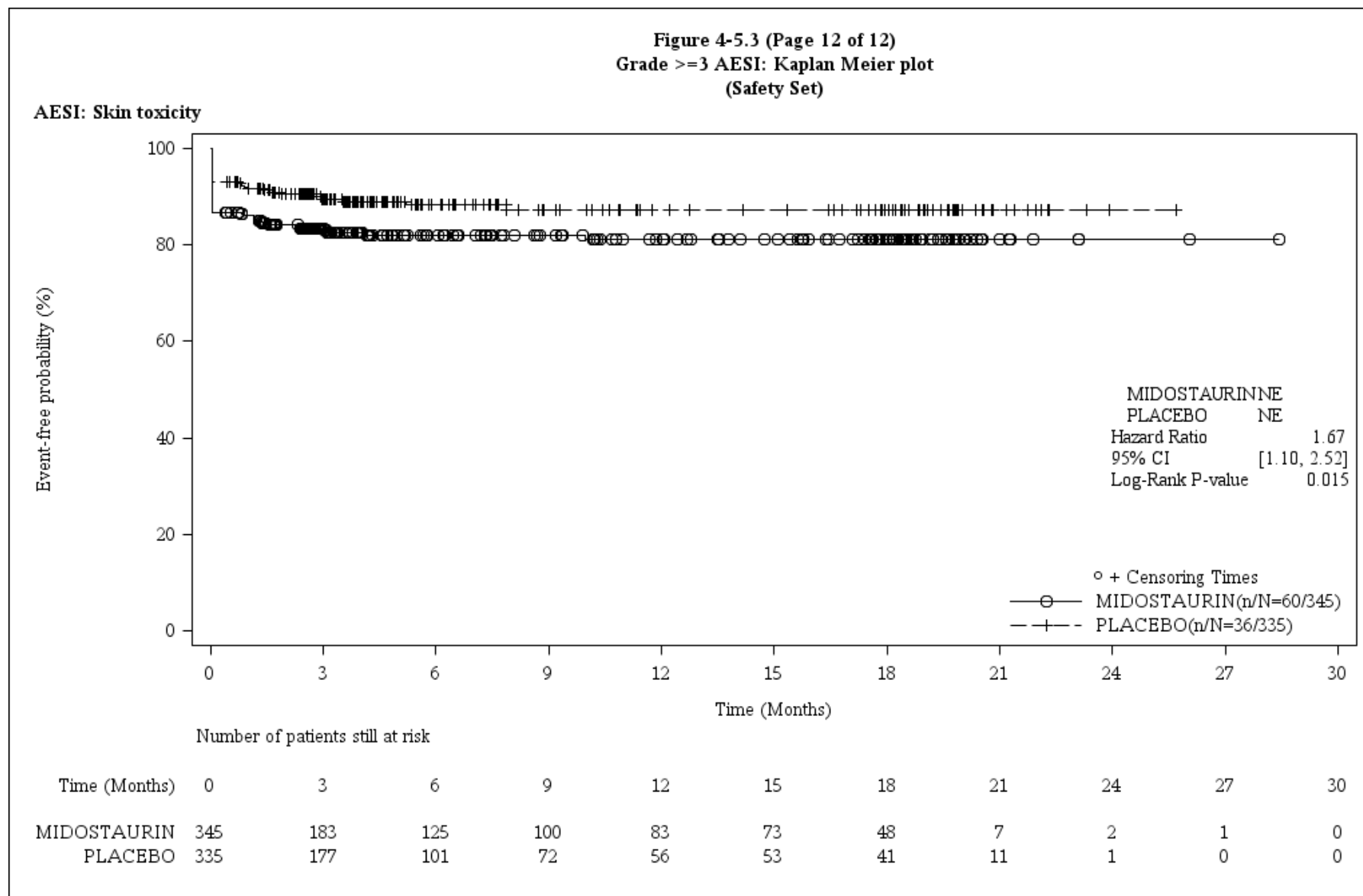
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



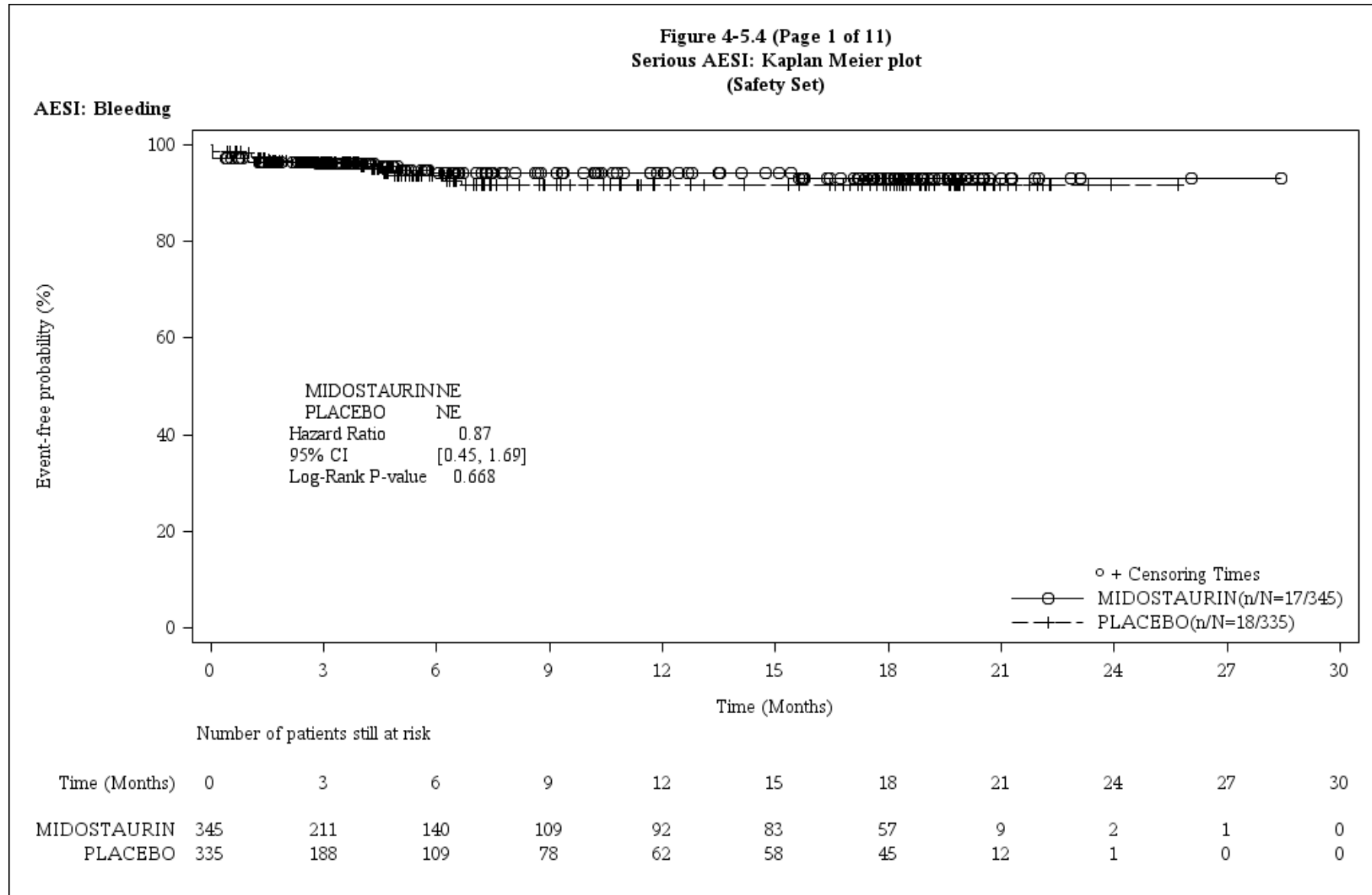
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



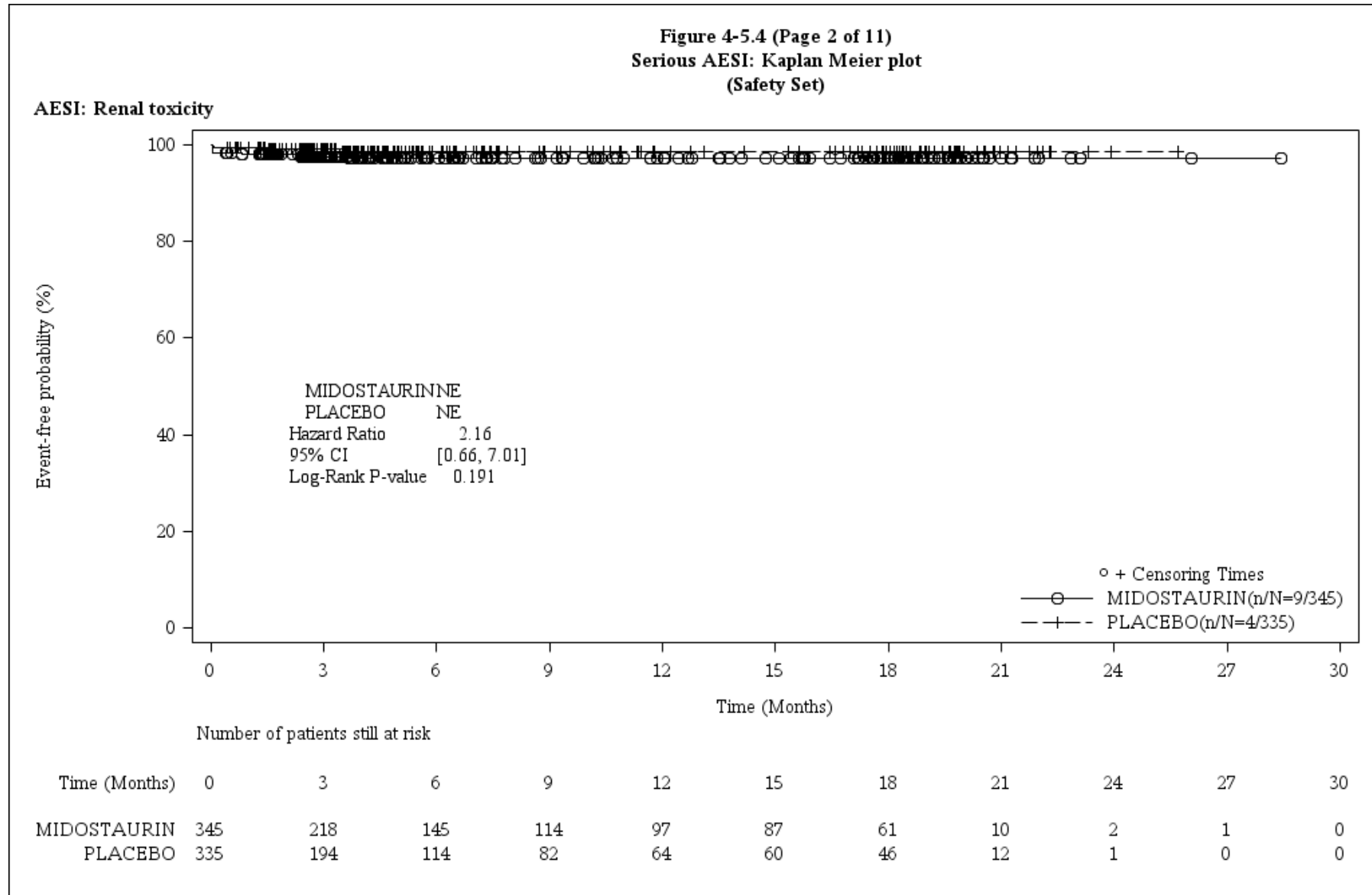
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



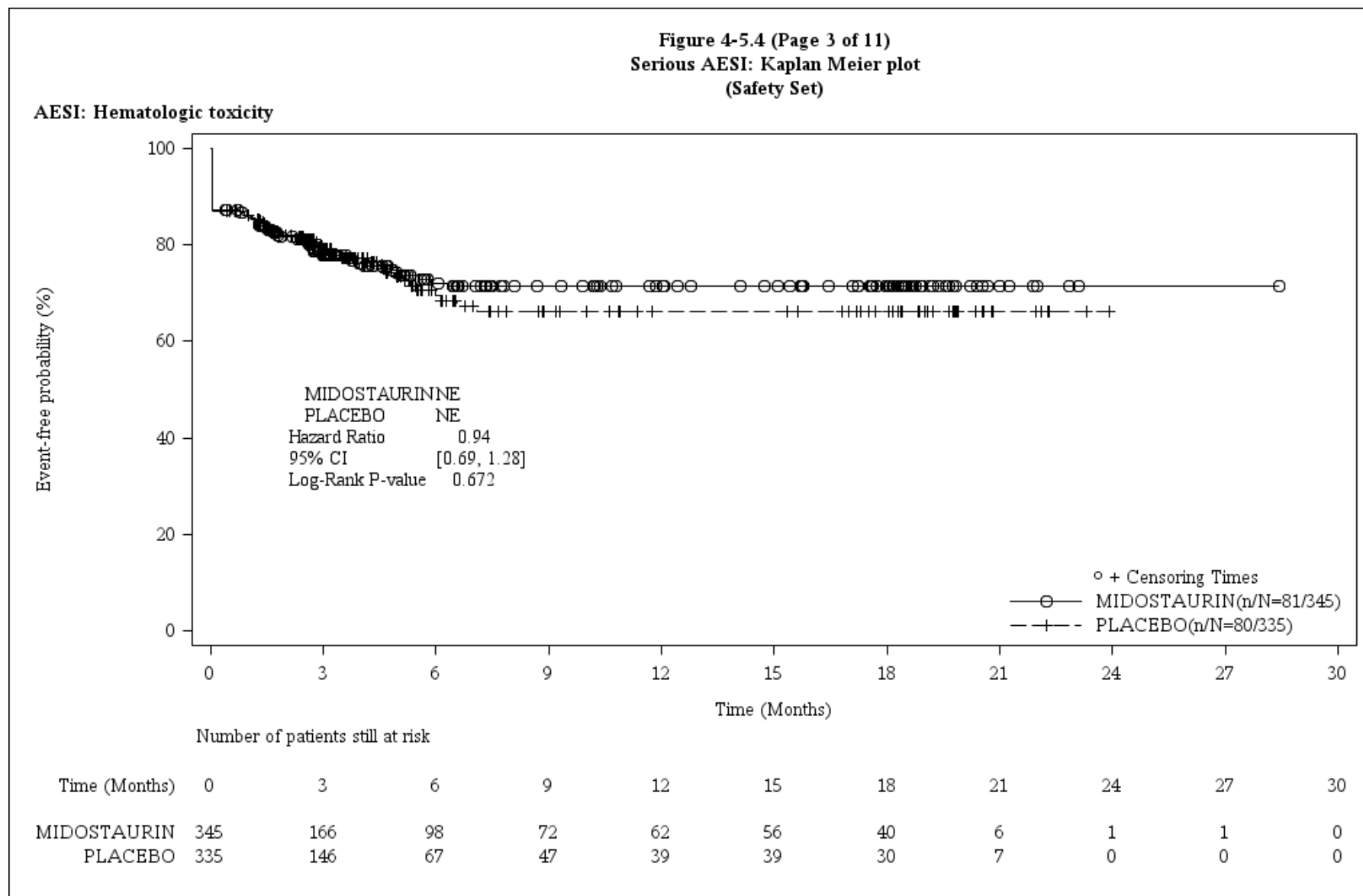
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



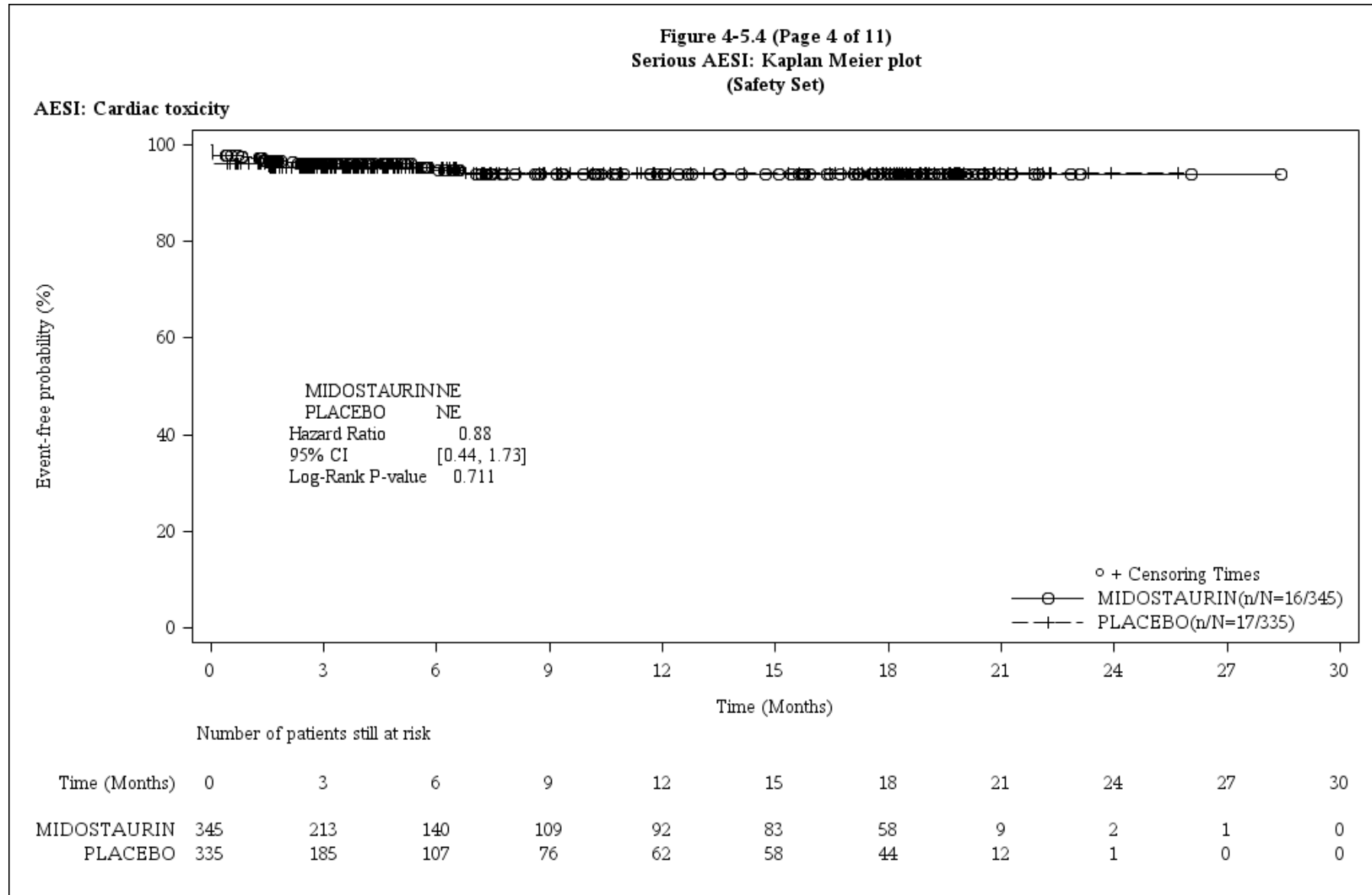
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



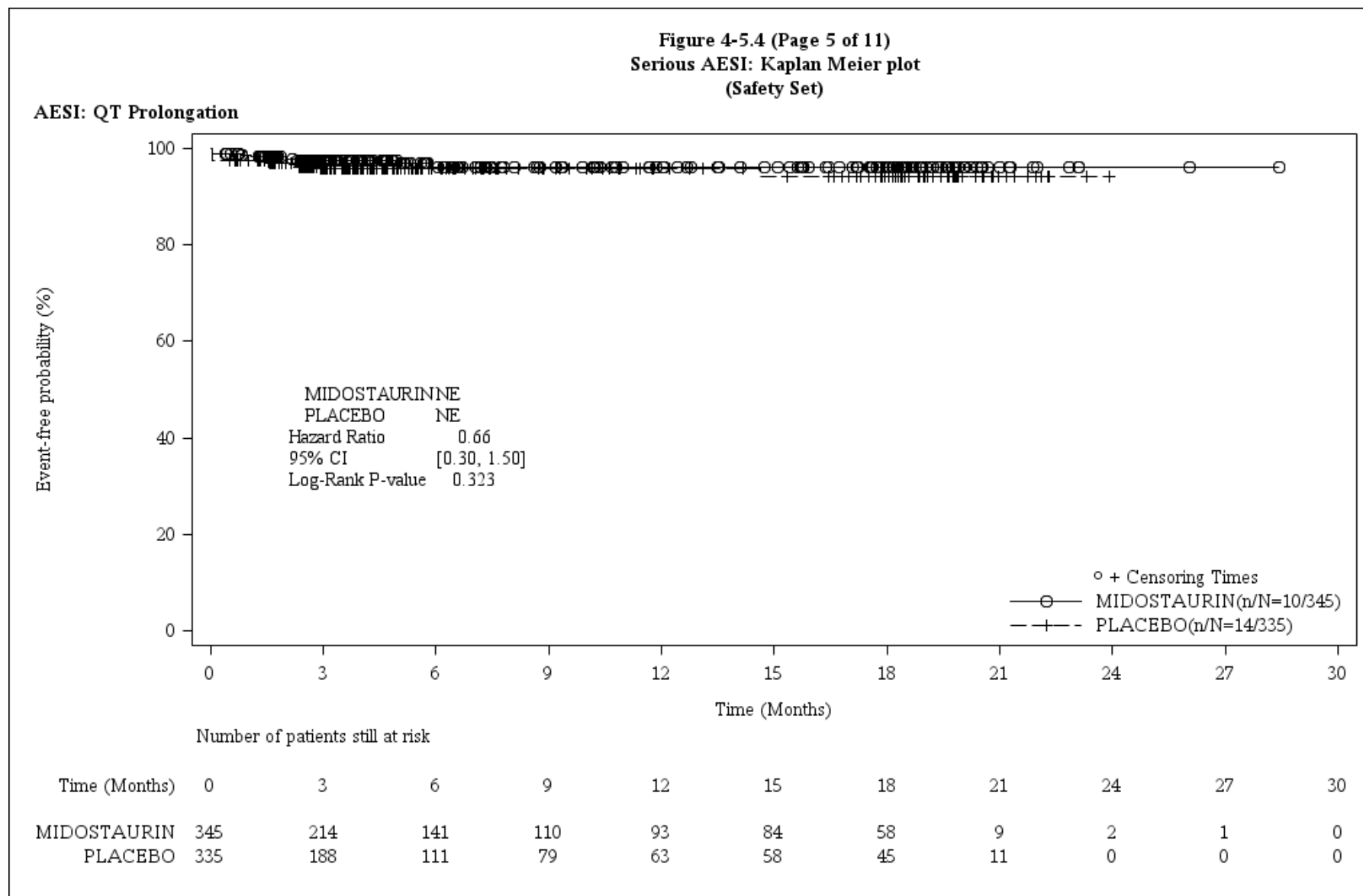
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



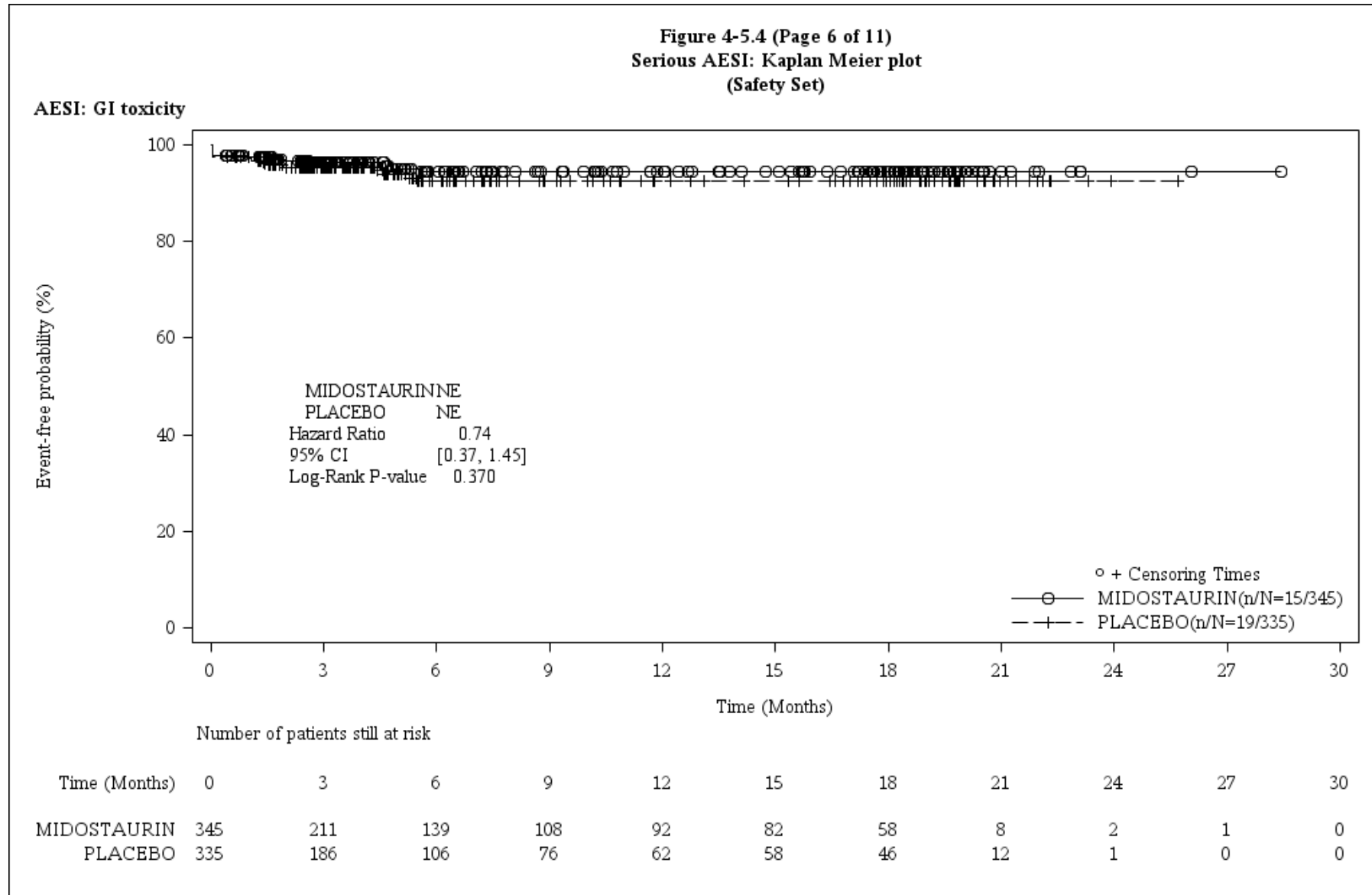
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



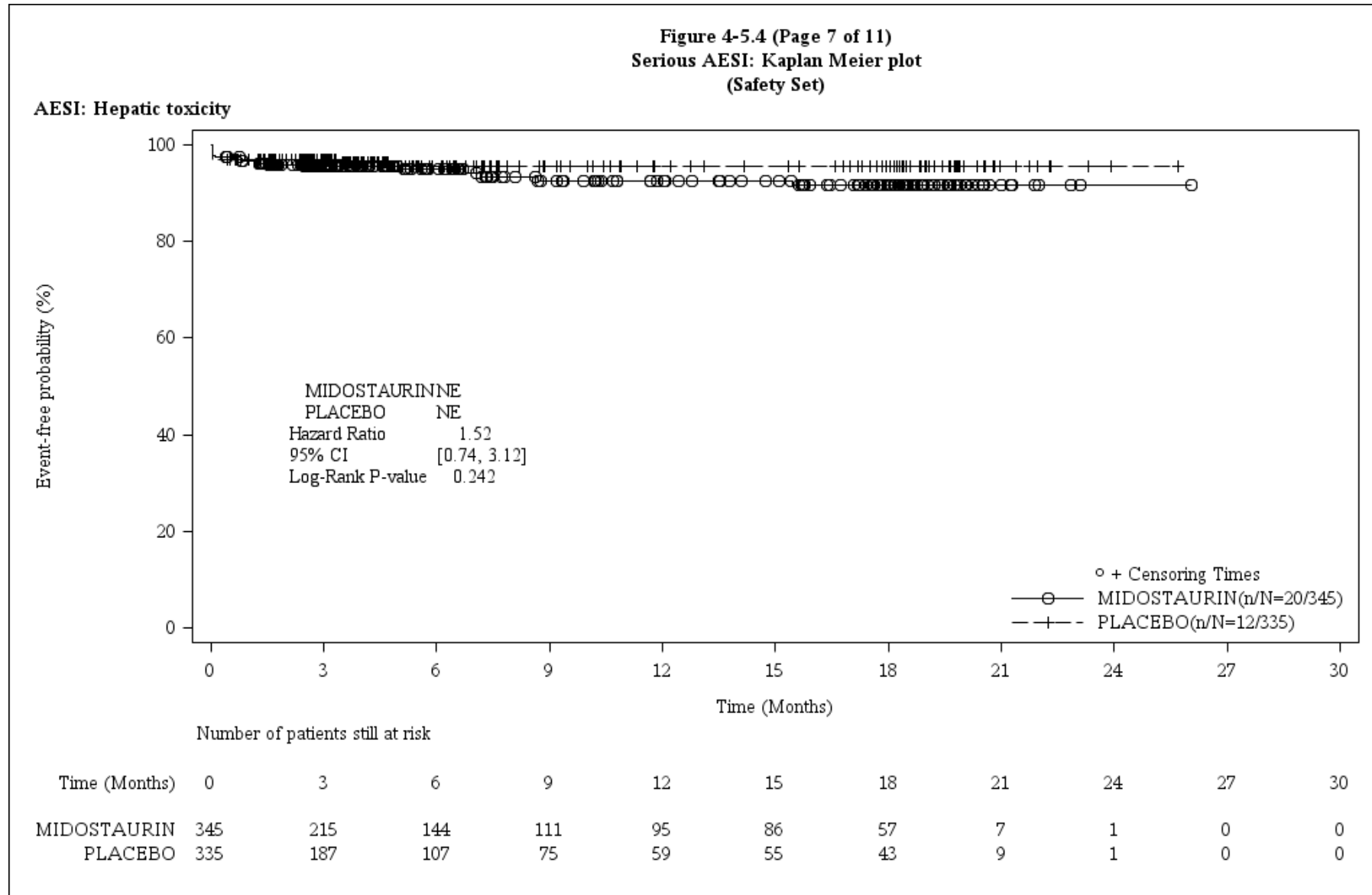
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



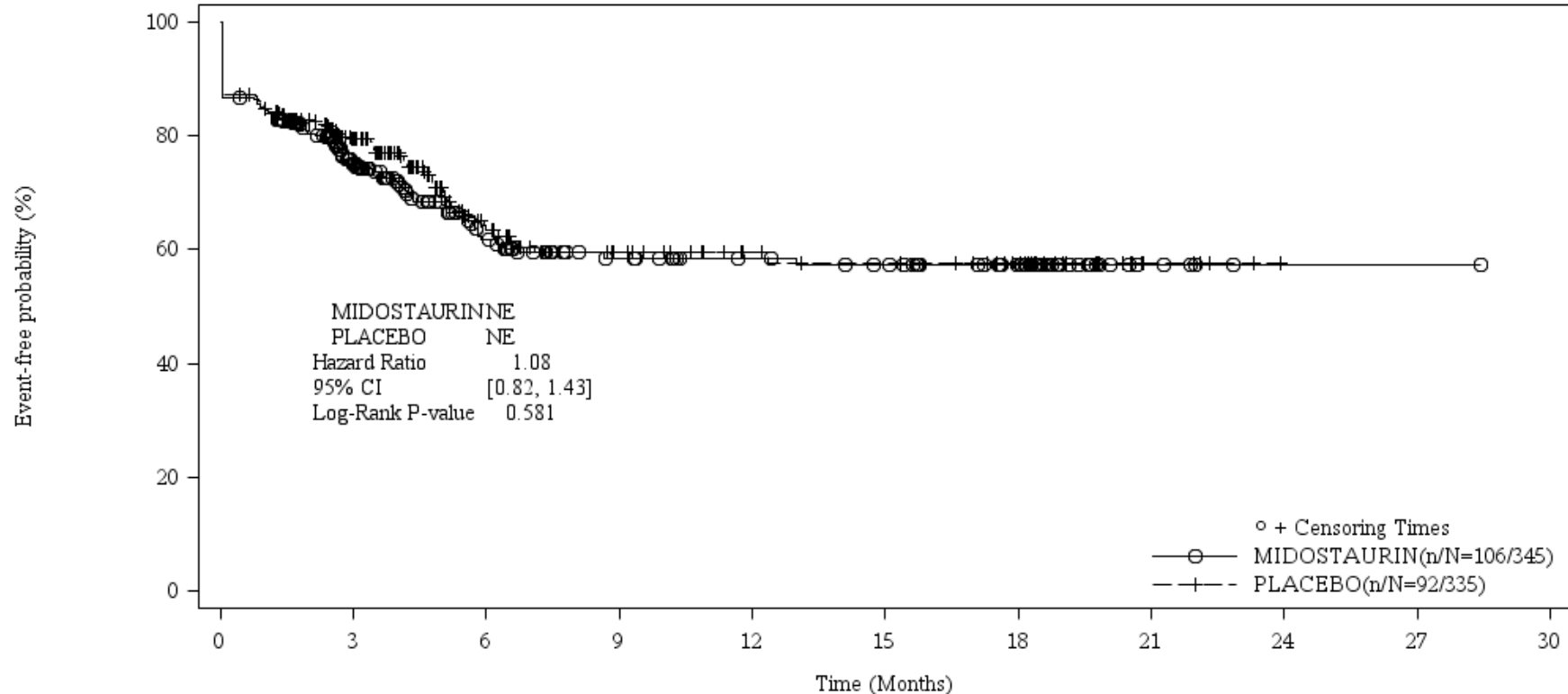
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Figure 4-5.4 (Page 8 of 11)
Serious AESI: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

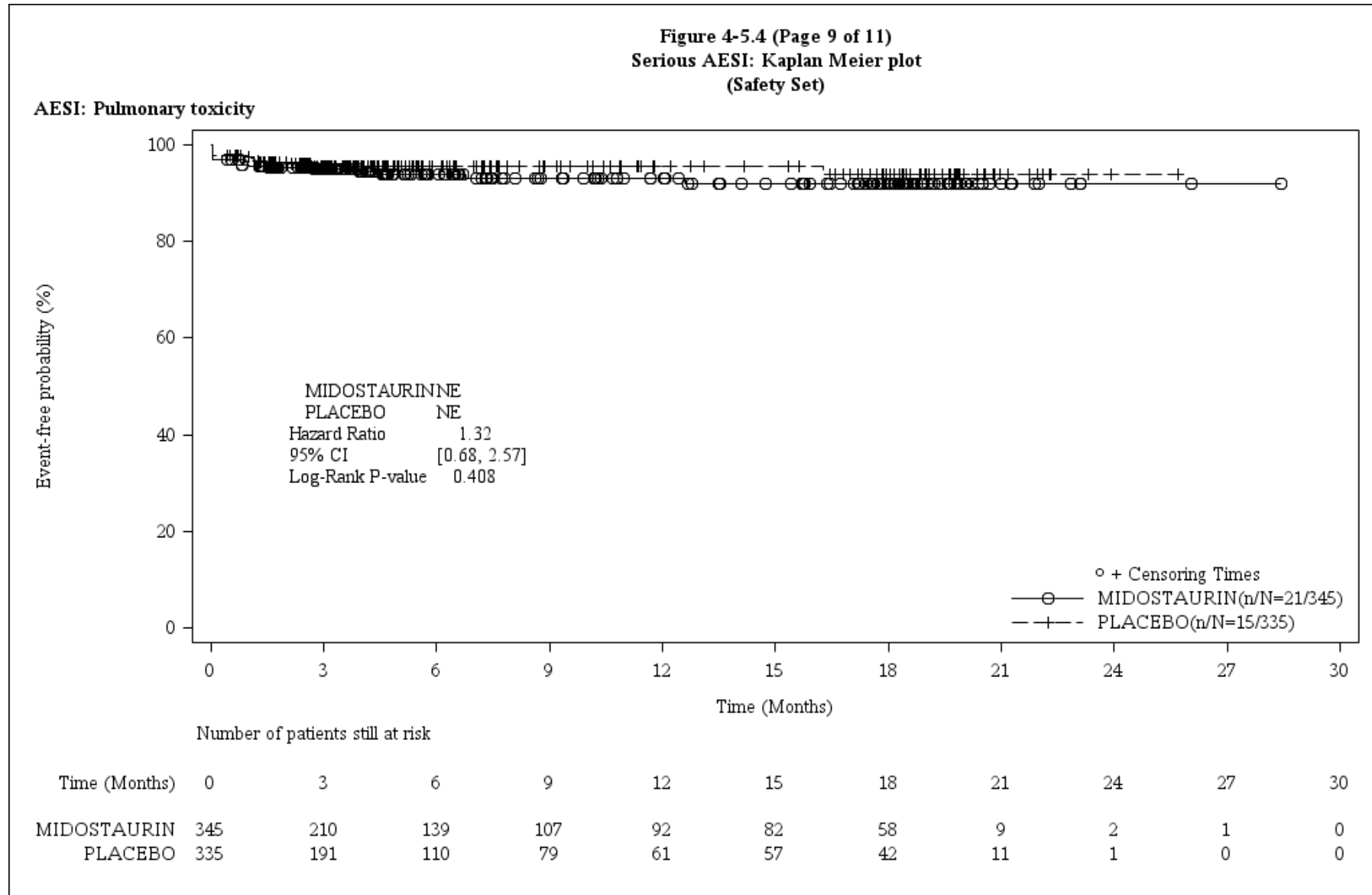
AESI: Infections



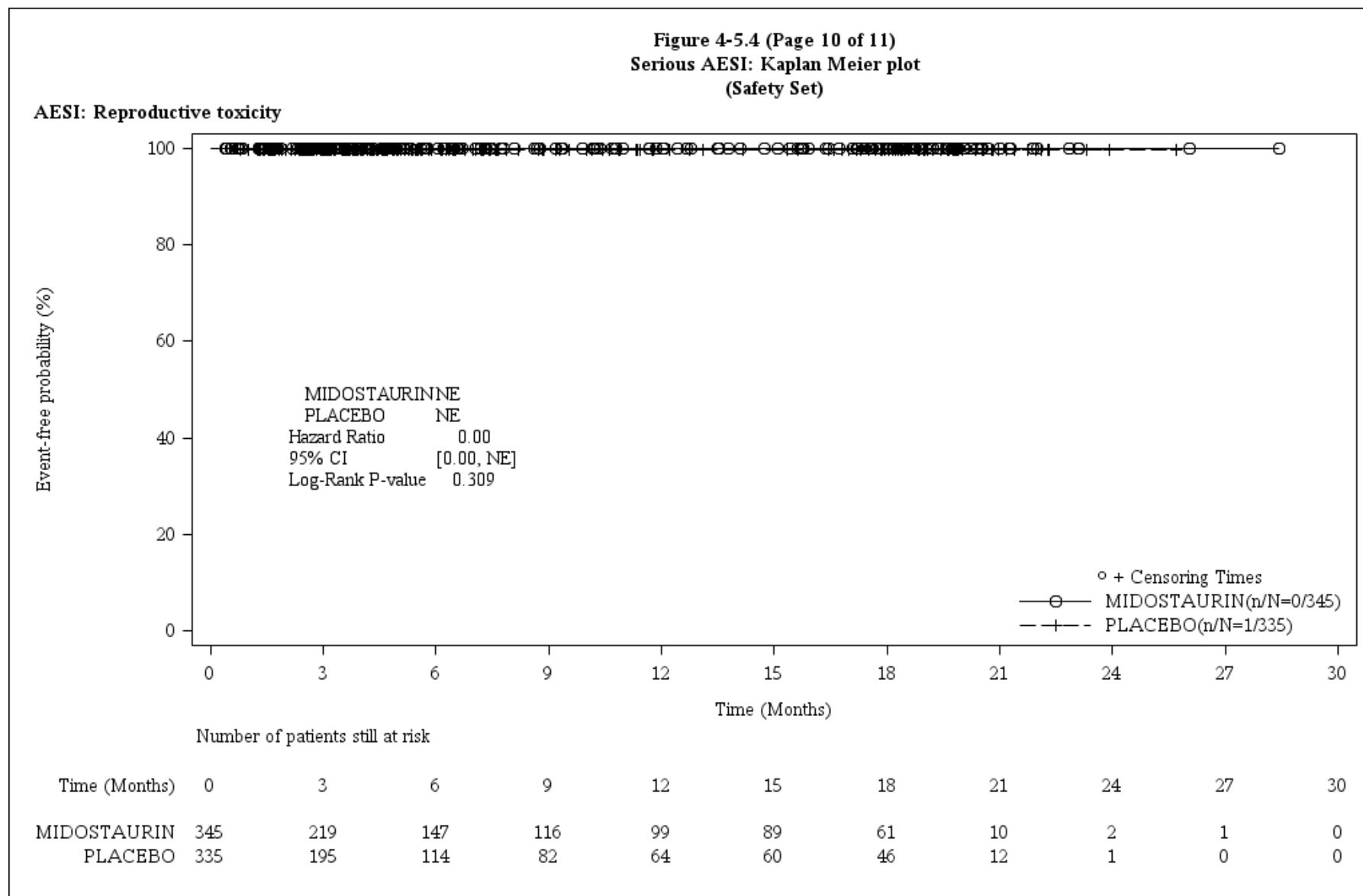
Number of patients still at risk

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	166	87	63	55	51	36	5	1	1	0
PLACEBO	335	155	71	47	35	32	25	6	0	0	0

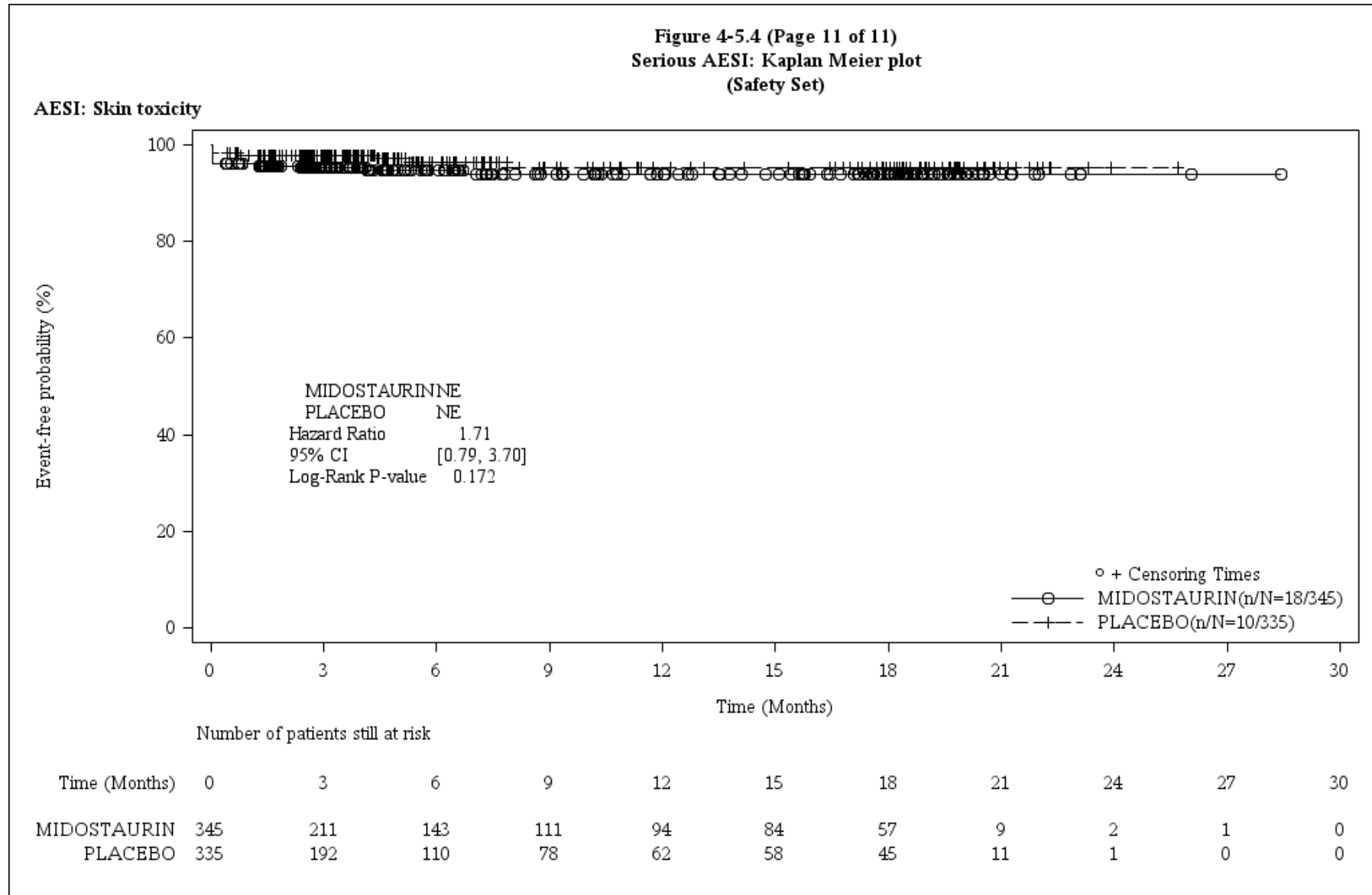
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



Anhang 4-G.7: Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term (RATIFY)

Anhang 4-G.7.1: UE jeglichen Schweregrads (Alle außer Nordamerika)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 1 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Blood and lymphatic system disorders							
Total	203 / 229 (88.6)	0.0 [NE, NE]	191 / 226 (84.5)	0.0 [NE, NE]	1.13	[0.91, 1.40]	0.428
Febrile neutropenia	189 / 229 (82.5)	0.0 [NE, NE]	180 / 226 (79.6)	0.0 [NE, NE]	1.04	[0.84, 1.29]	0.848
Leukopenia	53 / 229 (23.1)	NE [NE, NE]	56 / 226 (24.8)	NE [NE, NE]	0.90	[0.62, 1.31]	0.591
Lymphopenia	38 / 229 (16.6)	NE [NE, NE]	41 / 226 (18.1)	NE [NE, NE]	0.85	[0.55, 1.32]	0.485
Coagulopathy	9 / 229 (3.9)	NE [NE, NE]	14 / 226 (6.2)	NE [NE, NE]	0.63	[0.27, 1.44]	0.265

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 2 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cardiac disorders							
Total	60 / 229 (26.2)	NE [NE, NE]	50 / 226 (22.1)	NE [NE, NE]	1.12	[0.77, 1.63]	0.593
Sinus tachycardia	21 / 229 (9.2)	NE [NE, NE]	19 / 226 (8.4)	NE [NE, NE]	1.04	[0.56, 1.94]	0.893

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12a.sas@@/main/2 10MAY23:14:24

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 3 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Ear and labyrinth disorders							
Total	20 / 229 (8.7)	NE [NE, NE]	28 / 226 (12.4)	NE [NE, NE]	0.65	[0.36, 1.15]	0.132
Ear pain	9 / 229 (3.9)	NE [NE, NE]	12 / 226 (5.3)	NE [NE, NE]	0.70	[0.29, 1.65]	0.411

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12a.sas@@/main/2 10MAY23:14:24

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 4 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Eye disorders							
Total	57 / 229 (24.9)	NE [NE, NE]	56 / 226 (24.8)	NE [NE, NE]	0.95	[0.65, 1.37]	0.767
Keratitis	15 / 229 (6.6)	NE [NE, NE]	11 / 226 (4.9)	NE [NE, NE]	1.28	[0.59, 2.79]	0.533
Dry eye	8 / 229 (3.5)	NE [NE, NE]	12 / 226 (5.3)	NE [NE, NE]	0.62	[0.25, 1.52]	0.295

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 5 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Gastrointestinal disorders							
Total	218 / 229 (95.2)	0.0 [NE, NE]	208 / 226 (92.0)	0.0 [NE, NE]	0.94	[0.78, 1.15]	0.812
Nausea	188 / 229 (82.1)	0.0 [NE, NE]	155 / 226 (68.6)	0.0 [NE, NE]	1.36	[1.09, 1.70]	0.002
Diarrhoea	159 / 229 (69.4)	0.0 [NE, NE]	159 / 226 (70.4)	0.0 [NE, NE]	0.97	[0.77, 1.22]	0.691
Vomiting	138 / 229 (60.3)	1.3 [0.0, 2.4]	114 / 226 (50.4)	3.3 [1.6, 7.2]	1.28	[1.00, 1.65]	0.054
Abdominal pain	57 / 229 (24.9)	NE [NE, NE]	70 / 226 (31.0)	NE [13.1, NE]	0.71	[0.50, 1.00]	0.058
Constipation	53 / 229 (23.1)	NE [NE, NE]	57 / 226 (25.2)	NE [NE, NE]	0.87	[0.60, 1.27]	0.446
Stomatitis	49 / 229 (21.4)	NE [NE, NE]	31 / 226 (13.7)	NE [NE, NE]	1.59	[1.01, 2.49]	0.041
Abdominal pain upper	38 / 229 (16.6)	NE [NE, NE]	34 / 226 (15.0)	NE [NE, NE]	1.03	[0.65, 1.64]	0.898
Haemorrhoids	35 / 229 (15.3)	NE [NE, NE]	24 / 226 (10.6)	NE [NE, NE]	1.38	[0.82, 2.33]	0.220

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 6 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Dyspepsia	22 / 229 (9.6)	NE [NE, NE]	19 / 226 (8.4)	NE [NE, NE]	1.07	[0.58, 1.99]	0.832
Colitis	17 / 229 (7.4)	NE [NE, NE]	14 / 226 (6.2)	NE [NE, NE]	1.18	[0.58, 2.40]	0.643
Anorectal discomfort	16 / 229 (7.0)	NE [NE, NE]	9 / 226 (4.0)	NE [NE, NE]	1.65	[0.73, 3.74]	0.224
Mouth haemorrhage	16 / 229 (7.0)	NE [NE, NE]	18 / 226 (8.0)	NE [NE, NE]	0.81	[0.42, 1.60]	0.549
Flatulence	14 / 229 (6.1)	NE [NE, NE]	11 / 226 (4.9)	NE [NE, NE]	1.18	[0.53, 2.60]	0.696
Toothache	13 / 229 (5.7)	NE [NE, NE]	11 / 226 (4.9)	NE [NE, NE]	1.11	[0.50, 2.49]	0.793
Dysphagia	12 / 229 (5.2)	NE [NE, NE]	12 / 226 (5.3)	NE [NE, NE]	0.96	[0.43, 2.13]	0.922

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 7 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
General disorders and administration site conditions							
Total	180 / 229 (78.6)	0.8 [0.0, 1.2]	186 / 226 (82.3)	0.0 [0.0, 1.0]	0.83	[0.67, 1.02]	0.046
Fatigue	148 / 229 (64.6)	1.2 [0.0, 2.0]	151 / 226 (66.8)	0.8 [0.0, 1.4]	0.89	[0.71, 1.12]	0.281
Pyrexia	79 / 229 (34.5)	20.4 [7.8, NE]	79 / 226 (35.0)	NE [5.7, NE]	0.91	[0.67, 1.25]	0.555
Oedema peripheral	45 / 229 (19.7)	NE [NE, NE]	52 / 226 (23.0)	NE [22.0, NE]	0.78	[0.53, 1.17]	0.230
Injection site reaction	25 / 229 (10.9)	NE [NE, NE]	27 / 226 (11.9)	NE [NE, NE]	0.87	[0.51, 1.50]	0.621
Chills	23 / 229 (10.0)	NE [NE, NE]	23 / 226 (10.2)	NE [NE, NE]	0.95	[0.53, 1.69]	0.843
Chest pain	11 / 229 (4.8)	NE [NE, NE]	18 / 226 (8.0)	NE [NE, NE]	0.55	[0.26, 1.16]	0.110
Catheter site pain	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	13 / 226 (5.8)	NE [NE, NE]	0.70	[0.31, 1.59]	0.392

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 8 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Non-cardiac chest pain	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	9 / 226 (4.0)	NE [NE, NE]	0.98	[0.40, 2.42]	0.967

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12a.sas@@/main/2 10MAY23:14:24

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 9 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Hepatobiliary disorders							
Total	44 / 229 (19.2)	NE [NE, NE]	47 / 226 (20.8)	NE [NE, NE]	0.88	[0.58, 1.33]	0.528
Hyperbilirubinaemia	34 / 229 (14.8)	NE [NE, NE]	39 / 226 (17.3)	NE [NE, NE]	0.83	[0.52, 1.32]	0.413

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 10 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Immune system disorders							
Total	40 / 229 (17.5)	NE [NE, NE]	37 / 226 (16.4)	NE [NE, NE]	1.01	[0.64, 1.58]	0.983
Hypersensitivity	36 / 229 (15.7)	NE [NE, NE]	32 / 226 (14.2)	NE [NE, NE]	1.05	[0.65, 1.70]	0.830

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12a.sas@@/main/2 10MAY23:14:24

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 11 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Infections and infestations							
Total	161 / 229 (70.3)	2.5 [1.5, 3.2]	160 / 226 (70.8)	2.1 [1.2, 2.9]	0.91	[0.73, 1.14]	0.416
Device related infection	46 / 229 (20.1)	NE [NE, NE]	34 / 226 (15.0)	NE [NE, NE]	1.30	[0.84, 2.03]	0.232
Pneumonia	39 / 229 (17.0)	NE [NE, NE]	42 / 226 (18.6)	NE [NE, NE]	0.87	[0.56, 1.35]	0.510
Nasopharyngitis	20 / 229 (8.7)	NE [NE, NE]	15 / 226 (6.6)	NE [NE, NE]	1.09	[0.56, 2.13]	0.808
Conjunctivitis	18 / 229 (7.9)	NE [NE, NE]	17 / 226 (7.5)	NE [NE, NE]	0.97	[0.50, 1.89]	0.935
Sepsis	16 / 229 (7.0)	NE [NE, NE]	20 / 226 (8.8)	NE [NE, NE]	0.71	[0.37, 1.37]	0.299
Oral herpes	14 / 229 (6.1)	NE [NE, NE]	17 / 226 (7.5)	NE [NE, NE]	0.71	[0.35, 1.44]	0.340
Rhinitis	14 / 229 (6.1)	NE [NE, NE]	10 / 226 (4.4)	NE [NE, NE]	1.12	[0.49, 2.53]	0.790
Cystitis	13 / 229 (5.7)	NE [NE, NE]	12 / 226 (5.3)	NE [NE, NE]	0.96	[0.44, 2.11]	0.922

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 12 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Urinary tract infection	13 / 229 (5.7)	NE [NE, NE]	21 / 226 (9.3)	NE [NE, NE]	0.53	[0.27, 1.07]	0.072
Upper respiratory tract infection	12 / 229 (5.2)	NE [NE, NE]	7 / 226 (3.1)	NE [NE, NE]	1.34	[0.53, 3.42]	0.533
Vascular device infection	12 / 229 (5.2)	NE [NE, NE]	4 / 226 (1.8)	NE [NE, NE]	2.88	[0.93, 8.95]	0.055
Cellulitis	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	8 / 226 (3.5)	NE [NE, NE]	1.16	[0.46, 2.95]	0.751
Folliculitis	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	7 / 226 (3.1)	NE [NE, NE]	1.34	[0.51, 3.51]	0.552
Infection	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	10 / 226 (4.4)	NE [NE, NE]	0.89	[0.37, 2.15]	0.800
Lip infection	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	11 / 226 (4.9)	NE [NE, NE]	0.81	[0.34, 1.92]	0.638

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 13 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Injury, poisoning and procedural complications							
Total	106 / 229 (46.3)	6.2 [3.7, 15.7]	105 / 226 (46.5)	6.3 [2.7, NE]	0.94	[0.72, 1.23]	0.674
Radiation mucositis	98 / 229 (42.8)	13.8 [3.9, NE]	93 / 226 (41.2)	NE [4.6, NE]	1.01	[0.76, 1.34]	0.860

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 14 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Investigations							
Total	225 / 229 (98.3)	0.0 [NE, NE]	221 / 226 (97.8)	0.0 [NE, NE]	0.98	[0.80, 1.19]	0.822
Haemoglobin decreased	221 / 229 (96.5)	0.0 [NE, NE]	215 / 226 (95.1)	0.0 [NE, NE]	1.32	[1.03, 1.69]	0.067
Platelet count decreased	221 / 229 (96.5)	0.0 [NE, NE]	215 / 226 (95.1)	0.0 [NE, NE]	1.17	[0.92, 1.49]	0.365
Neutrophil count decreased	219 / 229 (95.6)	0.0 [NE, NE]	216 / 226 (95.6)	0.0 [NE, NE]	1.06	[0.84, 1.33]	0.963
Alanine aminotransferase increased	80 / 229 (34.9)	NE [5.7, NE]	74 / 226 (32.7)	NE [11.2, NE]	1.04	[0.76, 1.43]	0.765
Aspartate aminotransferase increased	58 / 229 (25.3)	NE [NE, NE]	53 / 226 (23.5)	NE [NE, NE]	1.05	[0.72, 1.52]	0.823
Electrocardiogram QT prolonged	45 / 229 (19.7)	NE [NE, NE]	38 / 226 (16.8)	NE [NE, NE]	1.09	[0.71, 1.68]	0.653
Gamma-glutamyltransferase increased	36 / 229 (15.7)	NE [NE, NE]	42 / 226 (18.6)	NE [NE, NE]	0.79	[0.51, 1.23]	0.320
Activated partial thromboplastin time pr	29 / 229 (12.7)	NE [NE, NE]	19 / 226 (8.4)	NE [NE, NE]	1.49	[0.84, 2.66]	0.170

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 15 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Blood bilirubin increased	29 / 229 (12.7)	NE [NE, NE]	27 / 226 (11.9)	NE [NE, NE]	1.03	[0.61, 1.73]	0.920
Blood alkaline phosphatase increased	27 / 229 (11.8)	NE [NE, NE]	26 / 226 (11.5)	NE [NE, NE]	0.99	[0.58, 1.70]	0.969
C-reactive protein increased	23 / 229 (10.0)	NE [NE, NE]	30 / 226 (13.3)	NE [NE, NE]	0.70	[0.40, 1.20]	0.197
Blood creatinine increased	21 / 229 (9.2)	NE [NE, NE]	16 / 226 (7.1)	NE [NE, NE]	1.22	[0.63, 2.33]	0.559
Weight increased	15 / 229 (6.6)	NE [NE, NE]	7 / 226 (3.1)	NE [NE, NE]	1.92	[0.78, 4.71]	0.150
Prothrombin time prolonged	12 / 229 (5.2)	NE [NE, NE]	9 / 226 (4.0)	NE [NE, NE]	1.32	[0.55, 3.12]	0.527
Blood fibrinogen decreased	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	10 / 226 (4.4)	NE [NE, NE]	0.95	[0.40, 2.29]	0.913
Weight decreased	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	16 / 226 (7.1)	NE [NE, NE]	0.58	[0.26, 1.27]	0.170
Blood lactate dehydrogenase increased	7 / 229 (3.1)	NE [NE, NE]	14 / 226 (6.2)	NE [NE, NE]	0.46	[0.19, 1.15]	0.090

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 16 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Metabolism and nutrition disorders							
Total	127 / 229 (55.5)	4.1 [3.0, 5.4]	123 / 226 (54.4)	3.4 [1.8, 5.2]	0.95	[0.74, 1.22]	0.754
Hypokalaemia	64 / 229 (27.9)	NE [NE, NE]	59 / 226 (26.1)	NE [NE, NE]	1.02	[0.71, 1.45]	0.849
Hyperglycaemia	46 / 229 (20.1)	NE [NE, NE]	37 / 226 (16.4)	NE [NE, NE]	1.17	[0.76, 1.80]	0.486
Hypocalcaemia	43 / 229 (18.8)	NE [NE, NE]	39 / 226 (17.3)	NE [NE, NE]	1.09	[0.71, 1.69]	0.696
Hypoalbuminaemia	39 / 229 (17.0)	NE [NE, NE]	36 / 226 (15.9)	NE [NE, NE]	1.07	[0.68, 1.68]	0.790
Decreased appetite	35 / 229 (15.3)	NE [NE, NE]	37 / 226 (16.4)	NE [NE, NE]	0.88	[0.56, 1.40]	0.607
Hyponatraemia	33 / 229 (14.4)	NE [NE, NE]	32 / 226 (14.2)	NE [NE, NE]	1.01	[0.62, 1.64]	0.989
Hypomagnesaemia	24 / 229 (10.5)	NE [NE, NE]	26 / 226 (11.5)	NE [NE, NE]	0.86	[0.49, 1.50]	0.592

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 17 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Hyperuricaemia	19 / 229 (8.3)	NE [NE, NE]	13 / 226 (5.8)	NE [NE, NE]	1.25	[0.61, 2.53]	0.541
Hyperkalaemia	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	8 / 226 (3.5)	NE [NE, NE]	1.17	[0.46, 2.96]	0.744
Hypernatraemia	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	6 / 226 (2.7)	NE [NE, NE]	1.49	[0.54, 4.11]	0.436

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 18 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Musculoskeletal and connective tissue disorders							
Total	91 / 229 (39.7)	7.9 [5.7, 12.2]	86 / 226 (38.1)	7.6 [5.2, 12.6]	0.87	[0.64, 1.16]	0.356
Back pain	50 / 229 (21.8)	NE [NE, NE]	34 / 226 (15.0)	NE [NE, NE]	1.33	[0.86, 2.05]	0.194
Arthralgia	35 / 229 (15.3)	NE [NE, NE]	21 / 226 (9.3)	NE [NE, NE]	1.50	[0.87, 2.58]	0.137
Bone pain	22 / 229 (9.6)	NE [NE, NE]	22 / 226 (9.7)	NE [NE, NE]	0.84	[0.46, 1.52]	0.566
Pain in extremity	22 / 229 (9.6)	NE [NE, NE]	21 / 226 (9.3)	NE [NE, NE]	0.96	[0.53, 1.74]	0.900
Neck pain	18 / 229 (7.9)	NE [NE, NE]	10 / 226 (4.4)	NE [NE, NE]	1.62	[0.75, 3.51]	0.219
Myalgia	14 / 229 (6.1)	NE [NE, NE]	16 / 226 (7.1)	NE [NE, NE]	0.75	[0.37, 1.54]	0.432

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 19 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Nervous system disorders							
Total	126 / 229 (55.0)	3.5 [2.8, 4.4]	117 / 226 (51.8)	3.6 [2.7, 6.1]	1.02	[0.79, 1.31]	0.831
Headache	105 / 229 (45.9)	4.4 [3.1, 17.7]	84 / 226 (37.2)	NE [4.5, NE]	1.26	[0.94, 1.68]	0.103
Dizziness	45 / 229 (19.7)	NE [NE, NE]	41 / 226 (18.1)	NE [NE, NE]	1.02	[0.67, 1.56]	0.914
Syncope	12 / 229 (5.2)	NE [NE, NE]	13 / 226 (5.8)	NE [NE, NE]	0.85	[0.39, 1.86]	0.688
Peripheral sensory neuropathy	8 / 229 (3.5)	NE [NE, NE]	15 / 226 (6.6)	NE [NE, NE]	0.44	[0.19, 1.05]	0.058
Taste disorder	7 / 229 (3.1)	NE [NE, NE]	11 / 226 (4.9)	NE [NE, NE]	0.60	[0.23, 1.55]	0.283

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 20 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Psychiatric disorders							
Total	60 / 229 (26.2)	NE [NE, NE]	48 / 226 (21.2)	NE [15.9, NE]	1.15	[0.79, 1.69]	0.460
Insomnia	28 / 229 (12.2)	NE [NE, NE]	17 / 226 (7.5)	NE [NE, NE]	1.58	[0.87, 2.89]	0.134
Anxiety	12 / 229 (5.2)	NE [NE, NE]	18 / 226 (8.0)	NE [NE, NE]	0.59	[0.28, 1.23]	0.154
Depression	11 / 229 (4.8)	NE [NE, NE]	21 / 226 (9.3)	NE [NE, NE]	0.44	[0.21, 0.92]	0.025

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 21 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Renal and urinary disorders							
Total	31 / 229 (13.5)	NE [NE, NE]	28 / 226 (12.4)	NE [NE, NE]	1.01	[0.61, 1.69]	0.969

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12a.sas@@/main/2 10MAY23:14:24

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 22 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Reproductive system and breast disorders							
Total	30 / 229 (13.1)	NE [NE, NE]	34 / 226 (15.0)	NE [NE, NE]	0.79	[0.48, 1.29]	0.329
Vaginal haemorrhage	11 / 229 (4.8)	NE [NE, NE]	15 / 226 (6.6)	NE [NE, NE]	0.69	[0.32, 1.51]	0.356

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12a.sas@@/main/2 10MAY23:14:24

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 23 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders							
Total	136 / 229 (59.4)	3.1 [1.5, 4.4]	125 / 226 (55.3)	3.8 [2.7, 6.1]	1.05	[0.82, 1.34]	0.828
Epistaxis	63 / 229 (27.5)	NE [NE, NE]	53 / 226 (23.5)	NE [NE, NE]	1.16	[0.81, 1.68]	0.437
Cough	46 / 229 (20.1)	NE [NE, NE]	45 / 226 (19.9)	NE [13.5, NE]	0.93	[0.62, 1.41]	0.710
Laryngeal pain	27 / 229 (11.8)	NE [NE, NE]	22 / 226 (9.7)	NE [NE, NE]	1.07	[0.61, 1.88]	0.811
Pneumonitis	26 / 229 (11.4)	NE [NE, NE]	27 / 226 (11.9)	NE [NE, NE]	0.92	[0.53, 1.57]	0.733
Dyspnoea	25 / 229 (10.9)	NE [NE, NE]	28 / 226 (12.4)	NE [NE, NE]	0.82	[0.48, 1.41]	0.484
Pleural effusion	12 / 229 (5.2)	NE [NE, NE]	8 / 226 (3.5)	NE [NE, NE]	1.41	[0.57, 3.45]	0.453

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 24 of 26)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Skin and subcutaneous tissue disorders							
Total	178 / 229 (77.7)	0.0 [NE, NE]	171 / 226 (75.7)	0.0 [0.0, 1.0]	1.07	[0.86, 1.32]	0.710
Dermatitis exfoliative	138 / 229 (60.3)	1.0 [0.0, 2.2]	137 / 226 (60.6)	2.3 [0.0, 3.4]	1.00	[0.79, 1.27]	0.807
Petechiae	81 / 229 (35.4)	NE [NE, NE]	60 / 226 (26.5)	NE [NE, NE]	1.36	[0.98, 1.90]	0.056
Hyperhidrosis	33 / 229 (14.4)	NE [NE, NE]	17 / 226 (7.5)	NE [NE, NE]	1.91	[1.06, 3.43]	0.027
Pruritus	24 / 229 (10.5)	NE [NE, NE]	35 / 226 (15.5)	NE [NE, NE]	0.60	[0.36, 1.01]	0.053
Dry skin	16 / 229 (7.0)	NE [NE, NE]	12 / 226 (5.3)	NE [NE, NE]	1.23	[0.58, 2.60]	0.582
Alopecia	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	6 / 226 (2.7)	NE [NE, NE]	1.64	[0.60, 4.52]	0.332
Rash	8 / 229 (3.5)	NE [NE, NE]	14 / 226 (6.2)	NE [NE, NE]	0.54	[0.23, 1.29]	0.162

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 25 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndr	6 / 229 (2.6)	NE [NE, NE]	10 / 226 (4.4)	NE [NE, NE]	0.58	[0.21, 1.59]	0.280

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12a.sas@@/main/2 10MAY23:14:24

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2a (Page 26 of 26)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Vascular disorders							
Total	90 / 229 (39.3)	17.7 [5.9, NE]	86 / 226 (38.1)	6.7 [5.1, NE]	0.99	[0.74, 1.33]	0.852
Haematoma	37 / 229 (16.2)	NE [NE, NE]	37 / 226 (16.4)	NE [NE, NE]	0.94	[0.59, 1.48]	0.761
Hypotension	33 / 229 (14.4)	NE [NE, NE]	34 / 226 (15.0)	NE [NE, NE]	0.87	[0.54, 1.41]	0.569
Hypertension	18 / 229 (7.9)	NE [NE, NE]	12 / 226 (5.3)	NE [NE, NE]	1.35	[0.65, 2.81]	0.426
Phlebitis superficial	17 / 229 (7.4)	NE [NE, NE]	18 / 226 (8.0)	NE [NE, NE]	0.91	[0.47, 1.78]	0.781

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

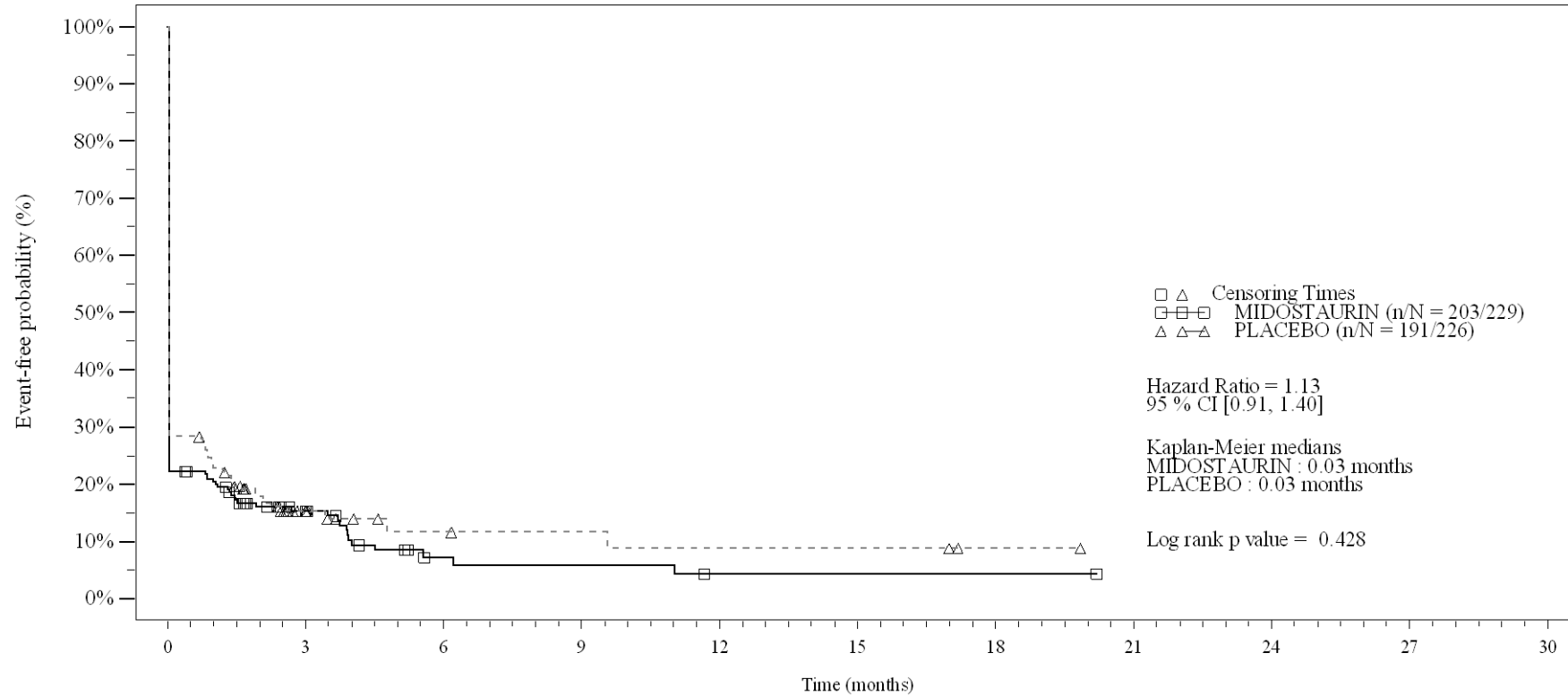
/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12a.sas@@/main/2 10MAY23:14:24

Final version

Anhang 4-G.7.2: UE jeglichen Schweregrads – KMP (Alle außer Nordamerika)

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Blood and lymphatic system disorders



No. of patients still at risk

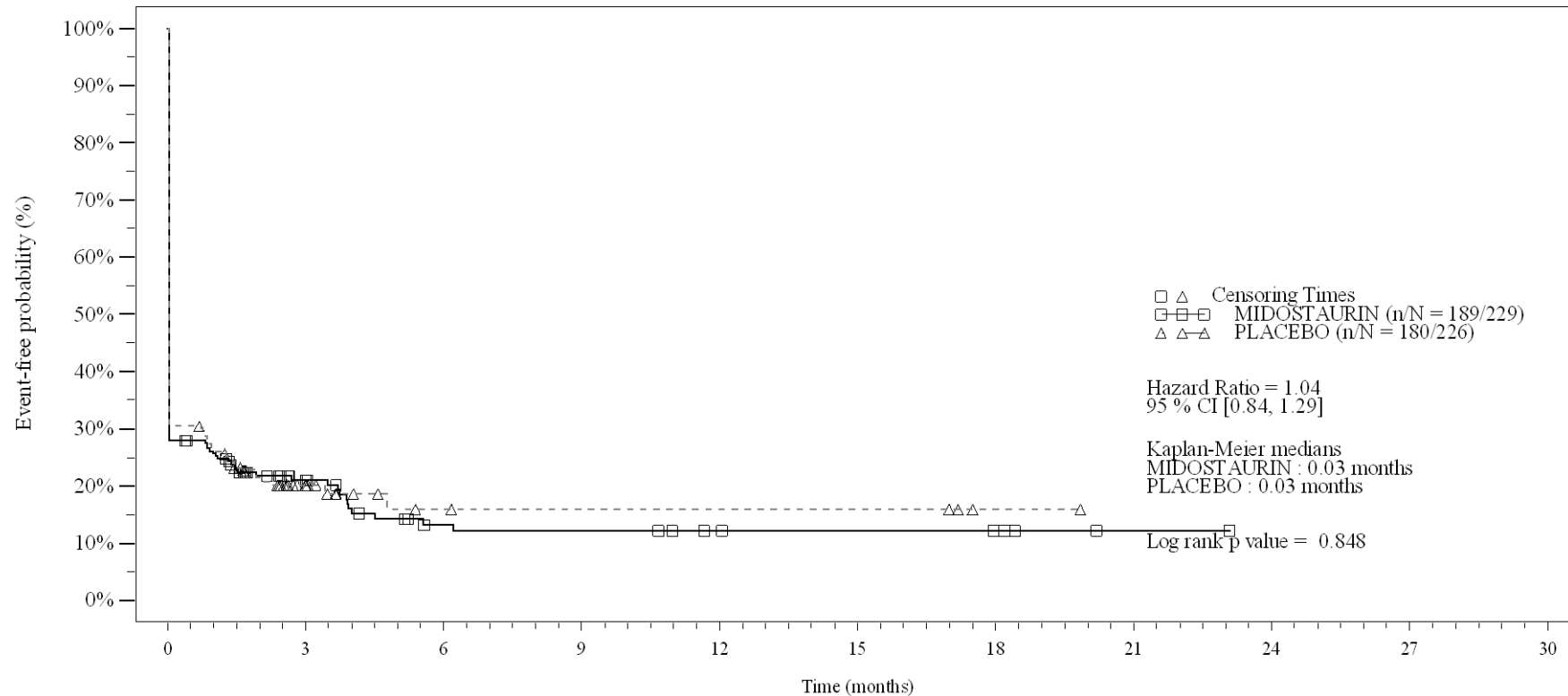
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	21	5	4	1	1	1	0	0	0	0
PLACEBO	226	13	5	4	3	3	1	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Febrile neutropenia



No. of patients still at risk

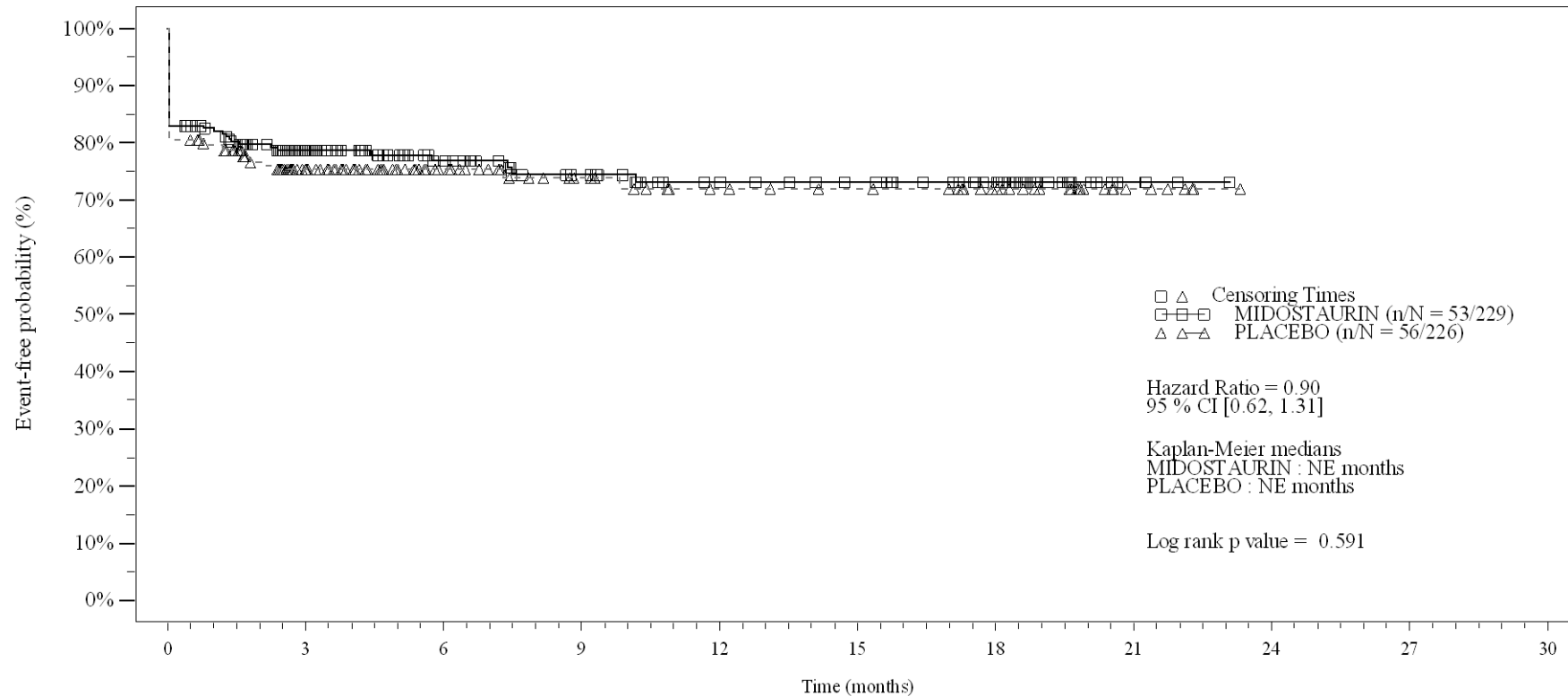
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	28	12	11	7	6	4	1	0	0	0
PLACEBO	226	17	5	4	4	4	1	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Leukopenia



No. of patients still at risk

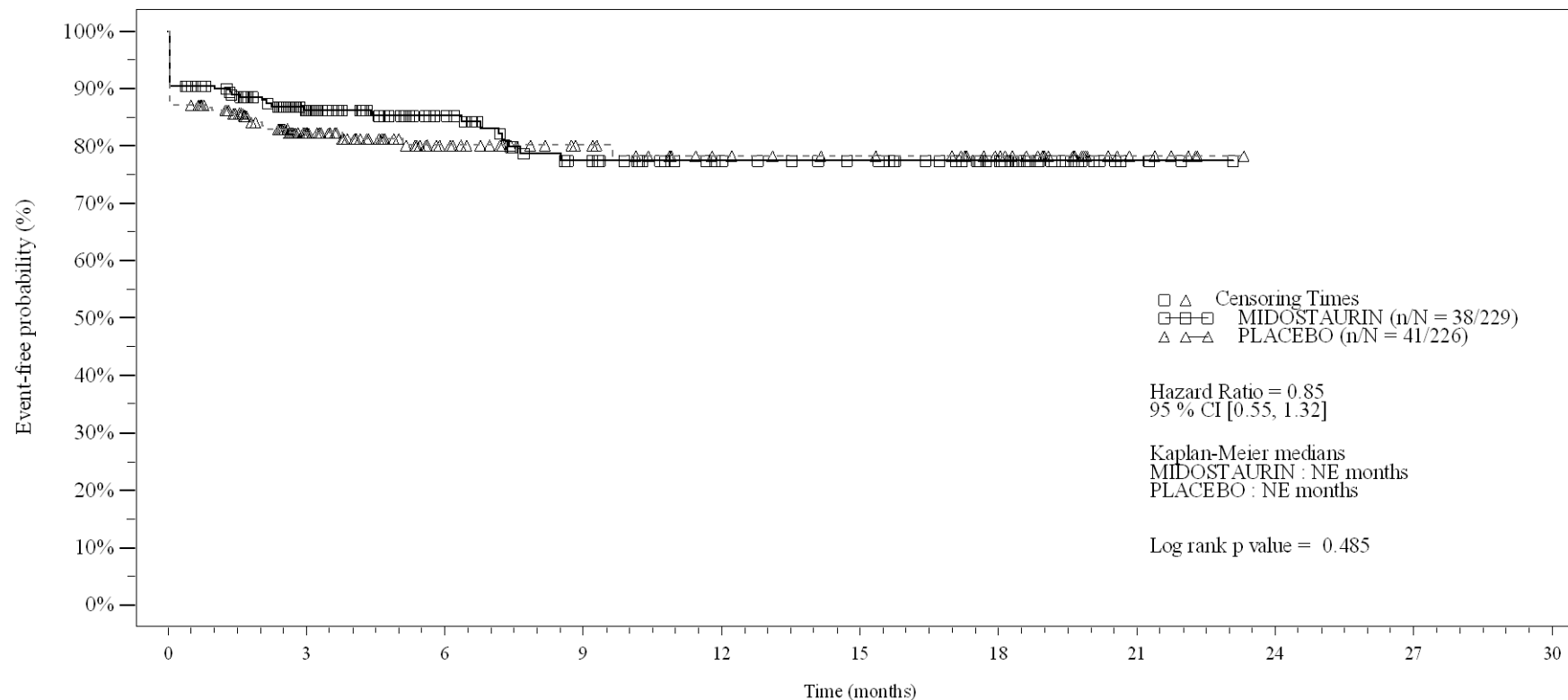
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	115	75	59	47	42	30	5	0	0	0
PLACEBO	226	95	59	41	33	30	23	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Lymphopenia



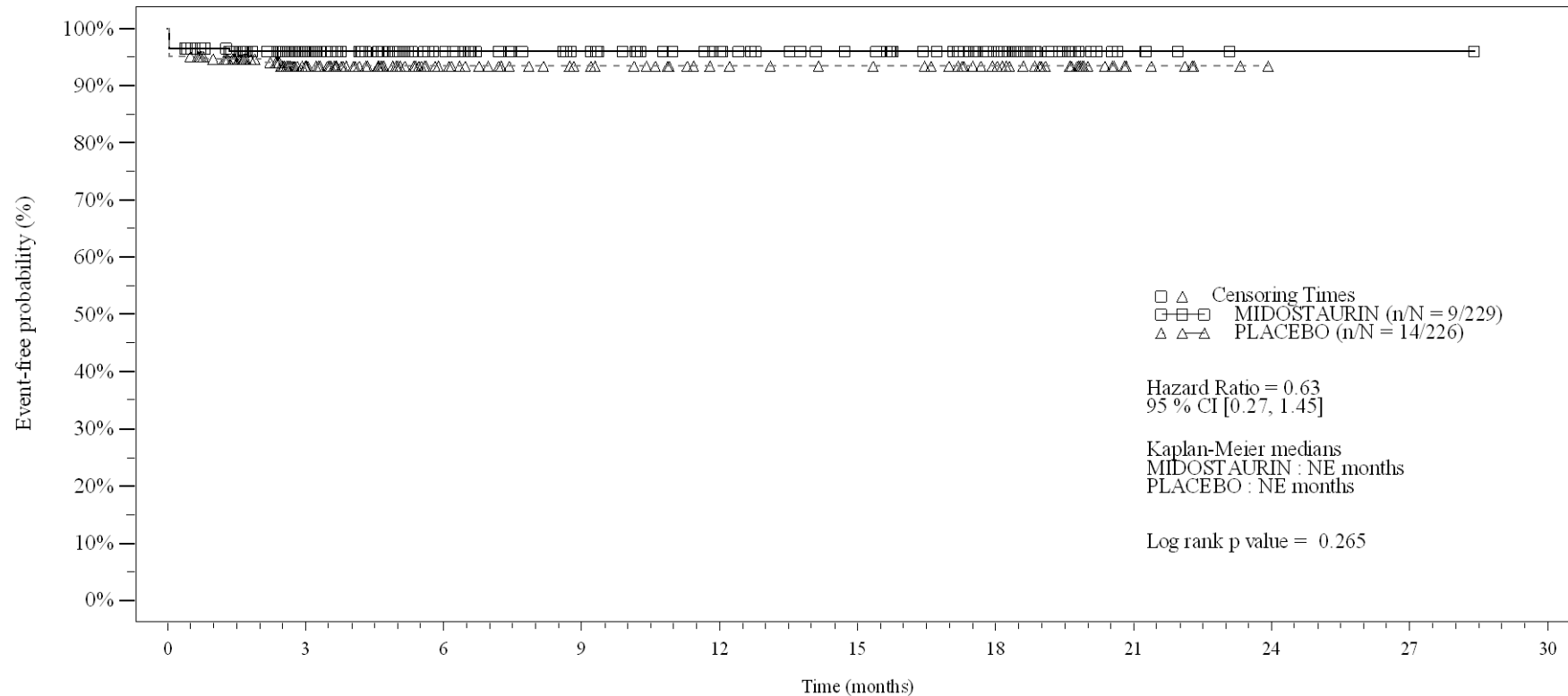
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	126	84	62	49	44	30	5	0	0	0	0
PLACEBO	226	100	60	43	34	31	24	6	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Coagulopathy



No. of patients still at risk

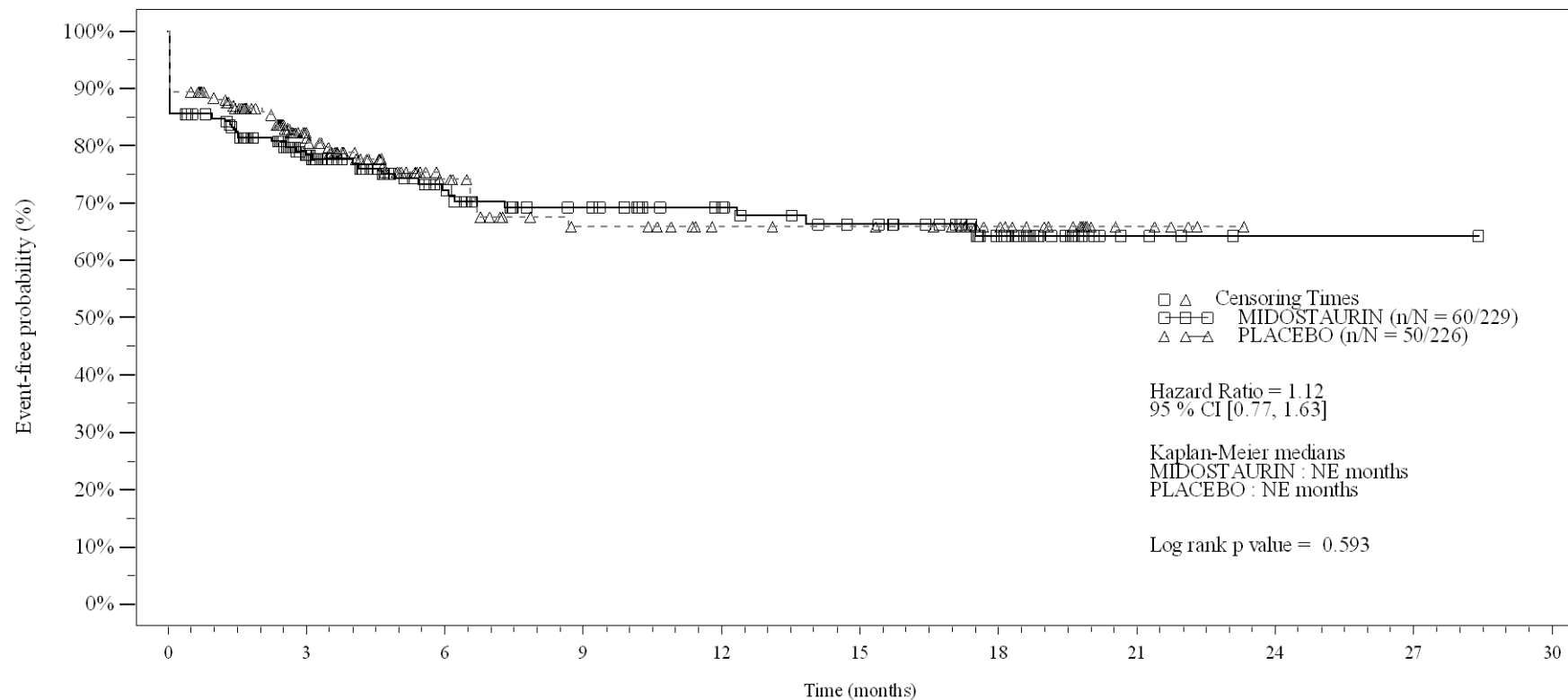
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	94	75	62	53	35	5	1	1	0
PLACEBO	226	117	70	53	43	40	30	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Cardiac disorders



No. of patients still at risk

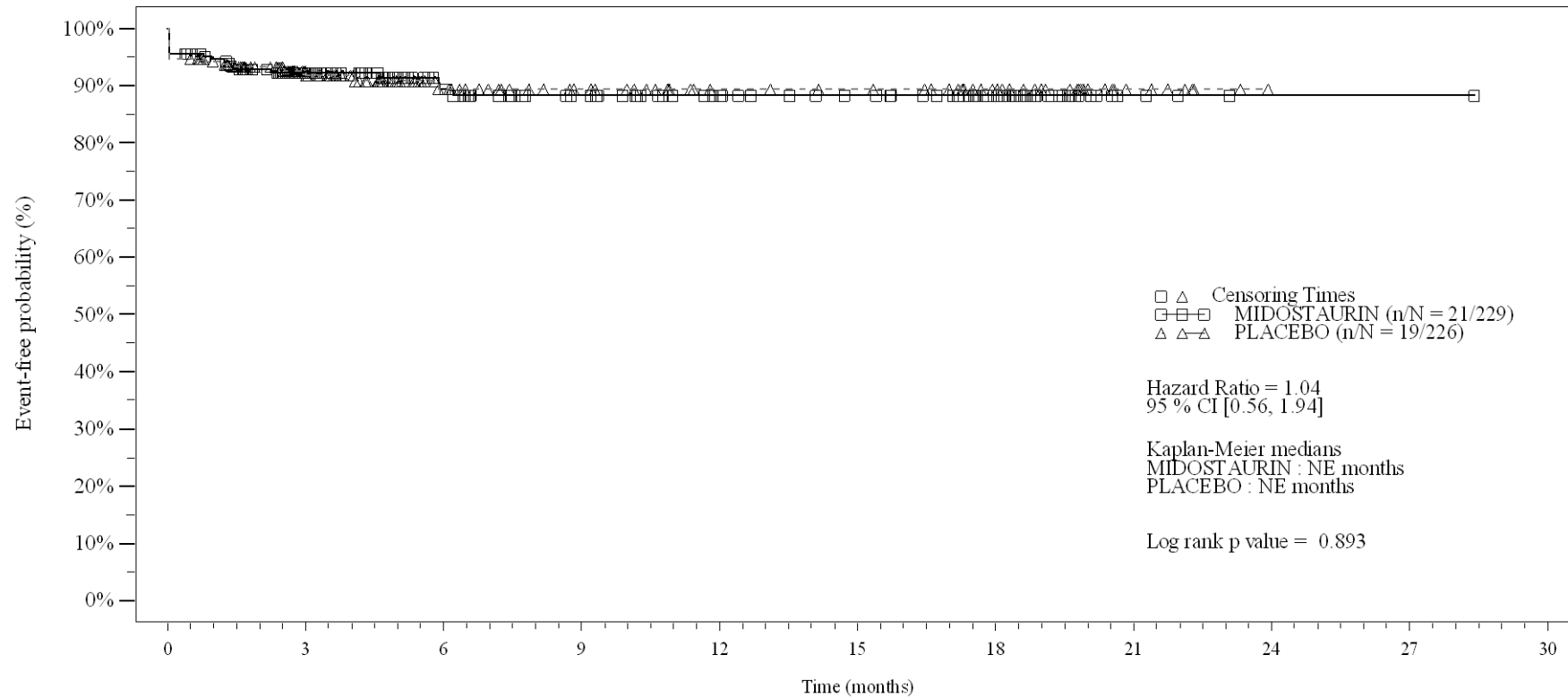
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	115	74	59	50	42	26	4	1	1	0
PLACEBO	226	99	52	34	28	27	19	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Sinus tachycardia



No. of patients still at risk

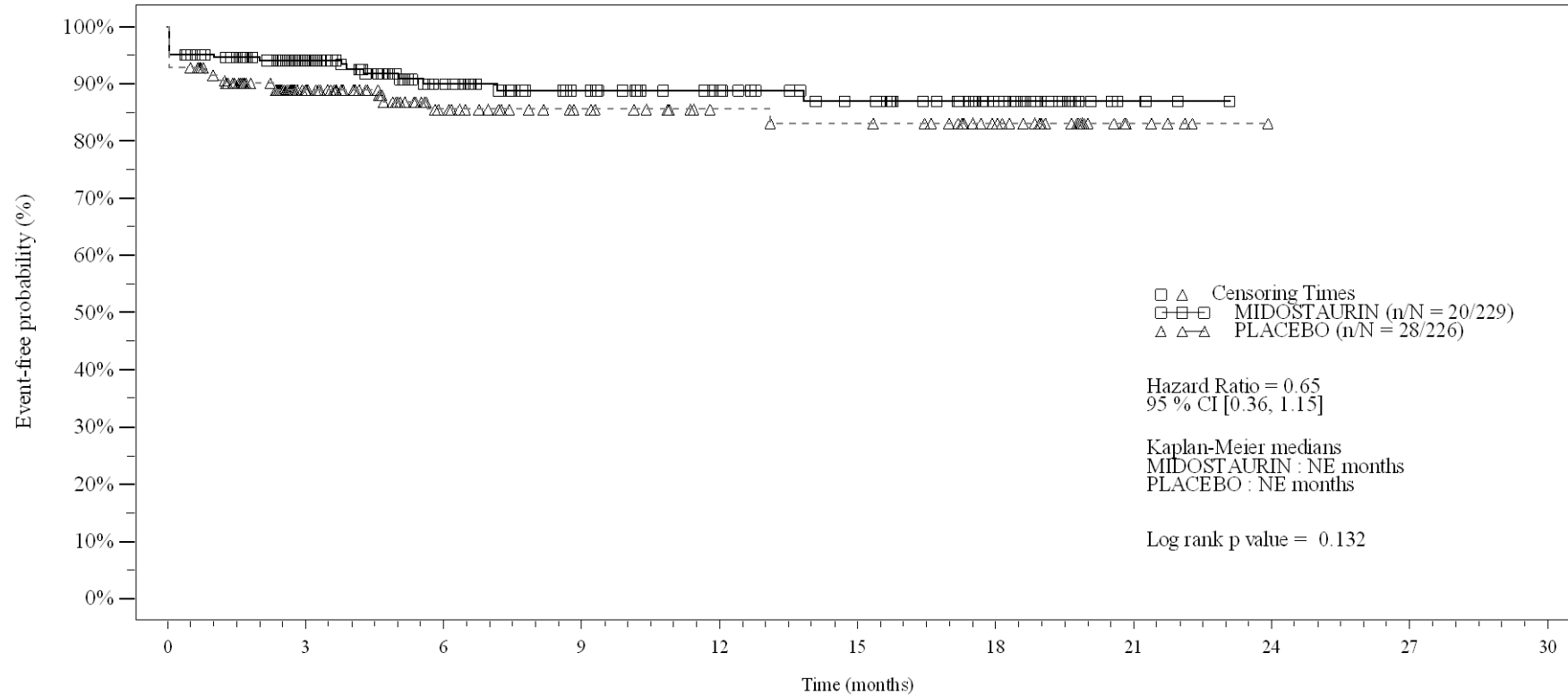
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	132	87	69	55	48	31	5	1	1	0
PLACEBO	226	115	65	48	37	35	25	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Ear and labyrinth disorders



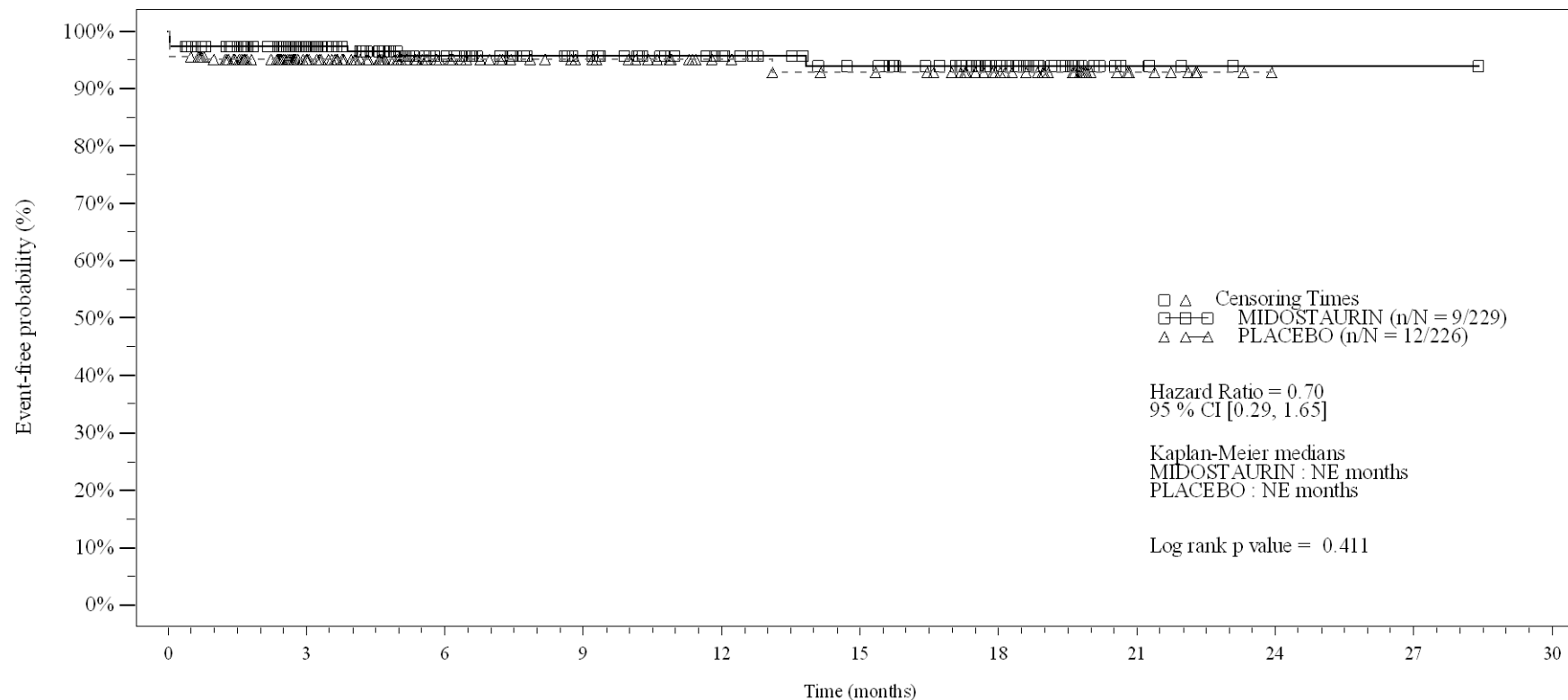
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	138	90	69	57	47	29	5	0	0	0	0
PLACEBO	226	111	62	45	36	34	24	5	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Ear pain



No. of patients still at risk

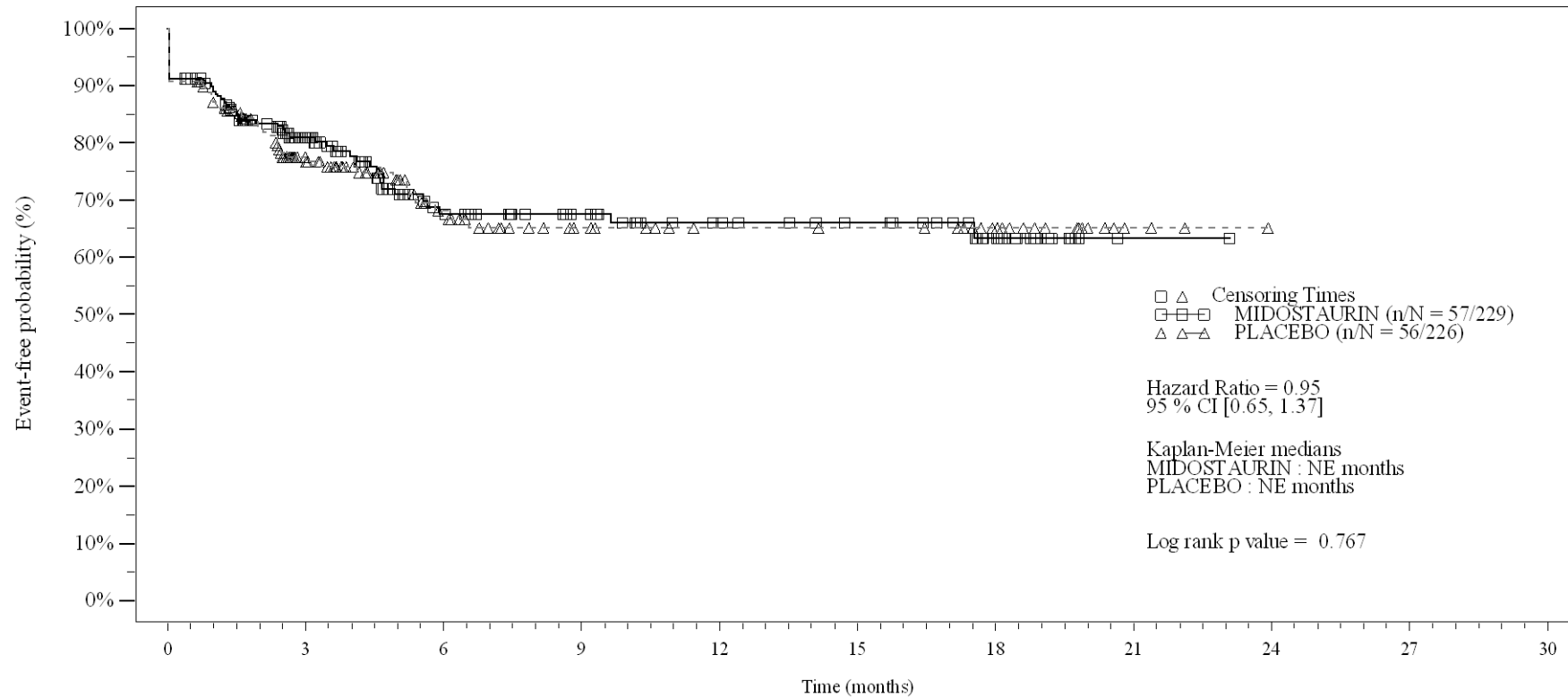
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	97	77	63	53	32	6	1	1	0
PLACEBO	226	119	71	54	42	38	27	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Eye disorders



No. of patients still at risk

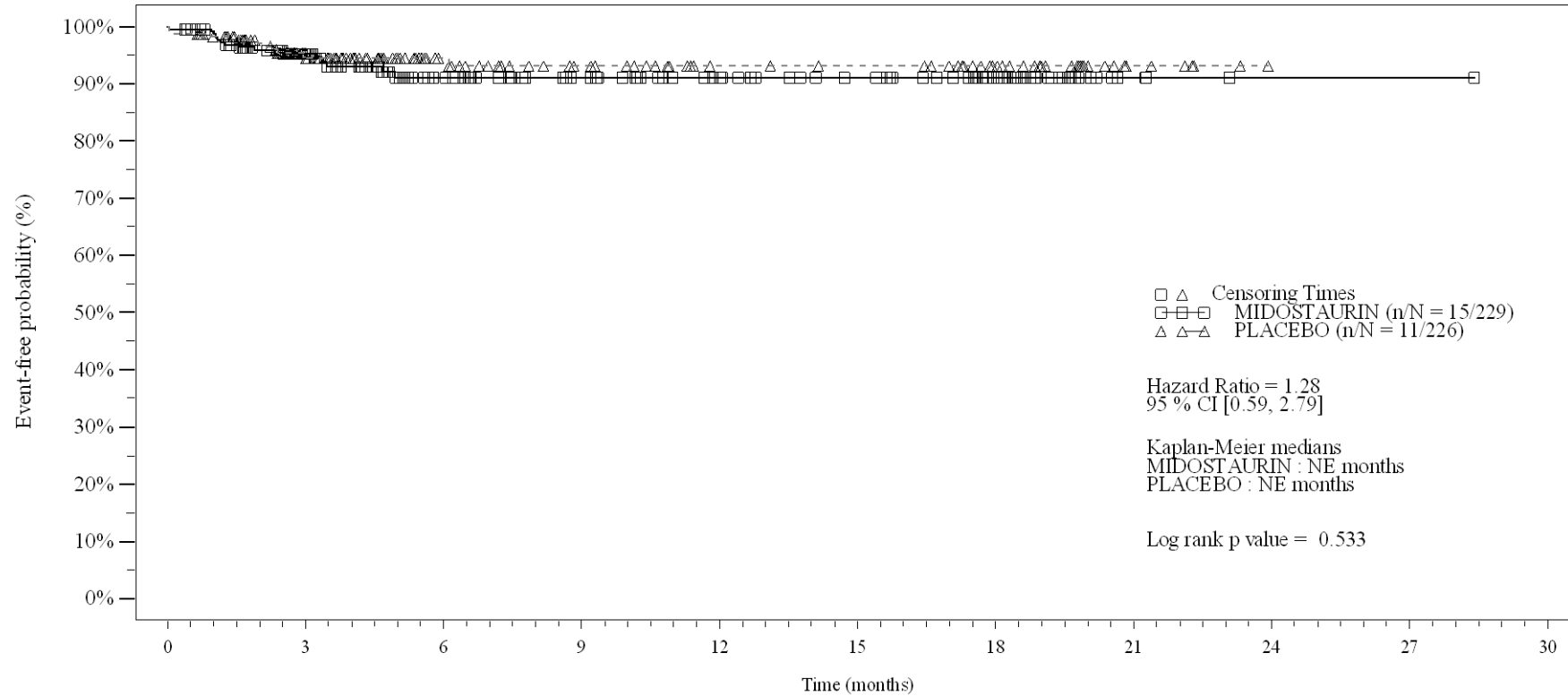
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	111	60	46	35	30	17	1	0	0	0
PLACEBO	226	92	47	29	23	22	16	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Keratitis



No. of patients still at risk

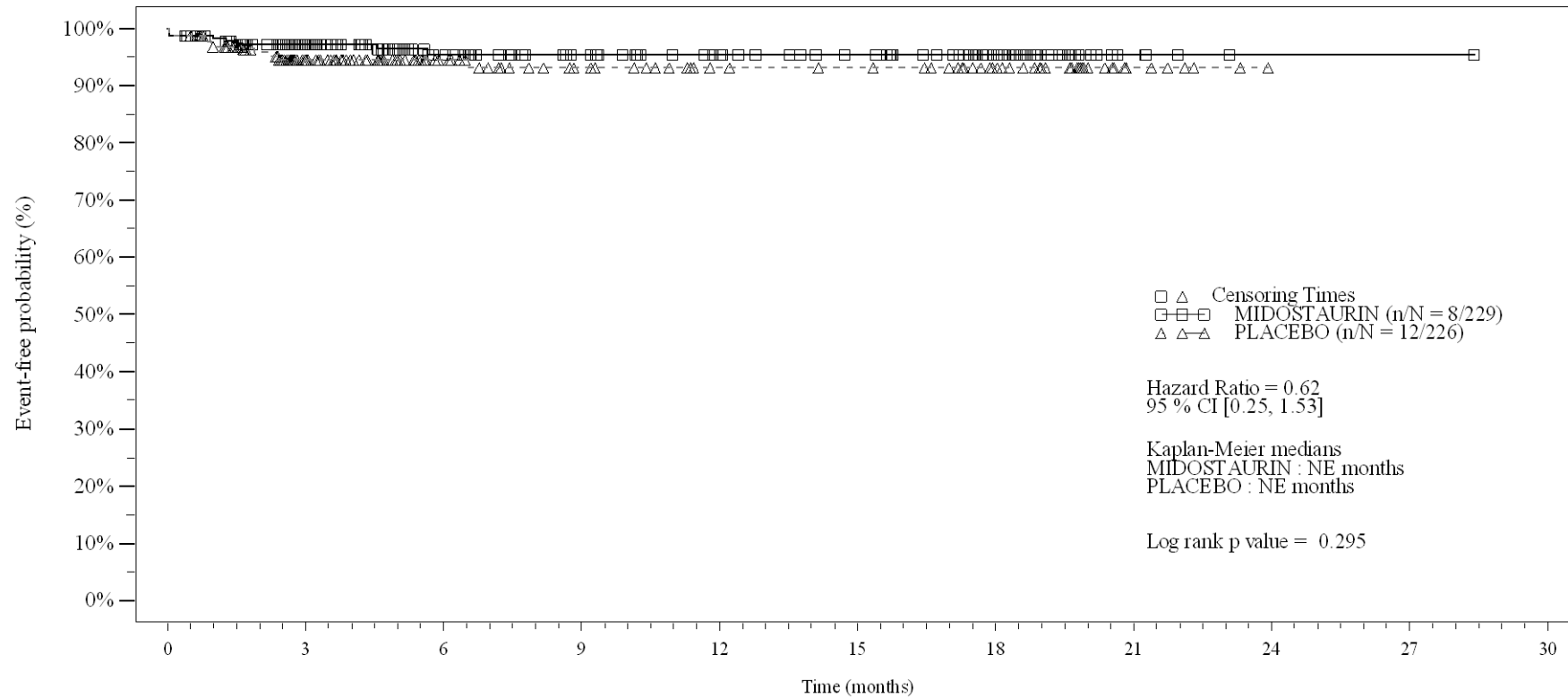
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	138	89	70	56	47	31	4	1	1	0
PLACEBO	226	119	67	50	38	36	26	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Dry eye



No. of patients still at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	141	94	74	62	54	34	6	1	1	0
PLACEBO	226	119	70	52	42	40	29	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

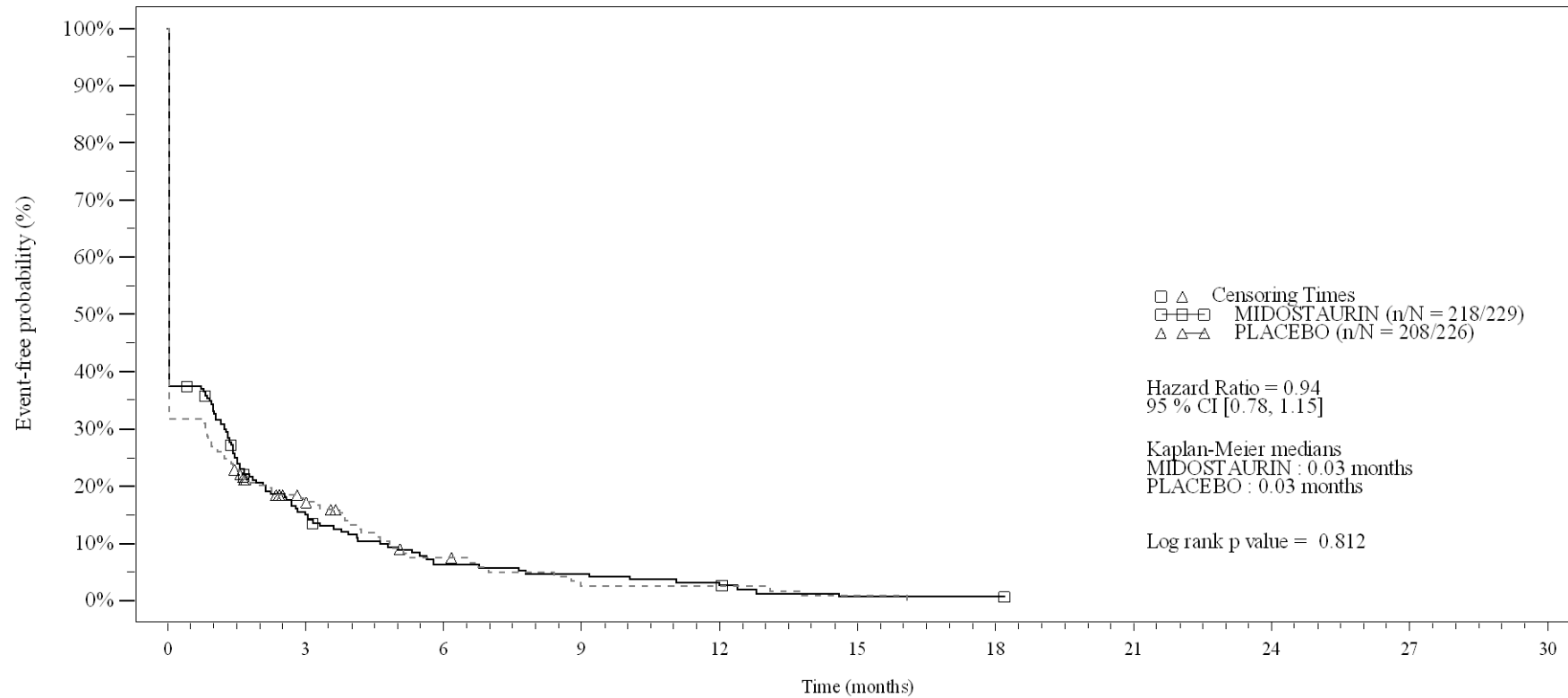
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saff4_12a.sas - 27JUN2023 12:50

Final version

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Gastrointestinal disorders



No. of patients still at risk

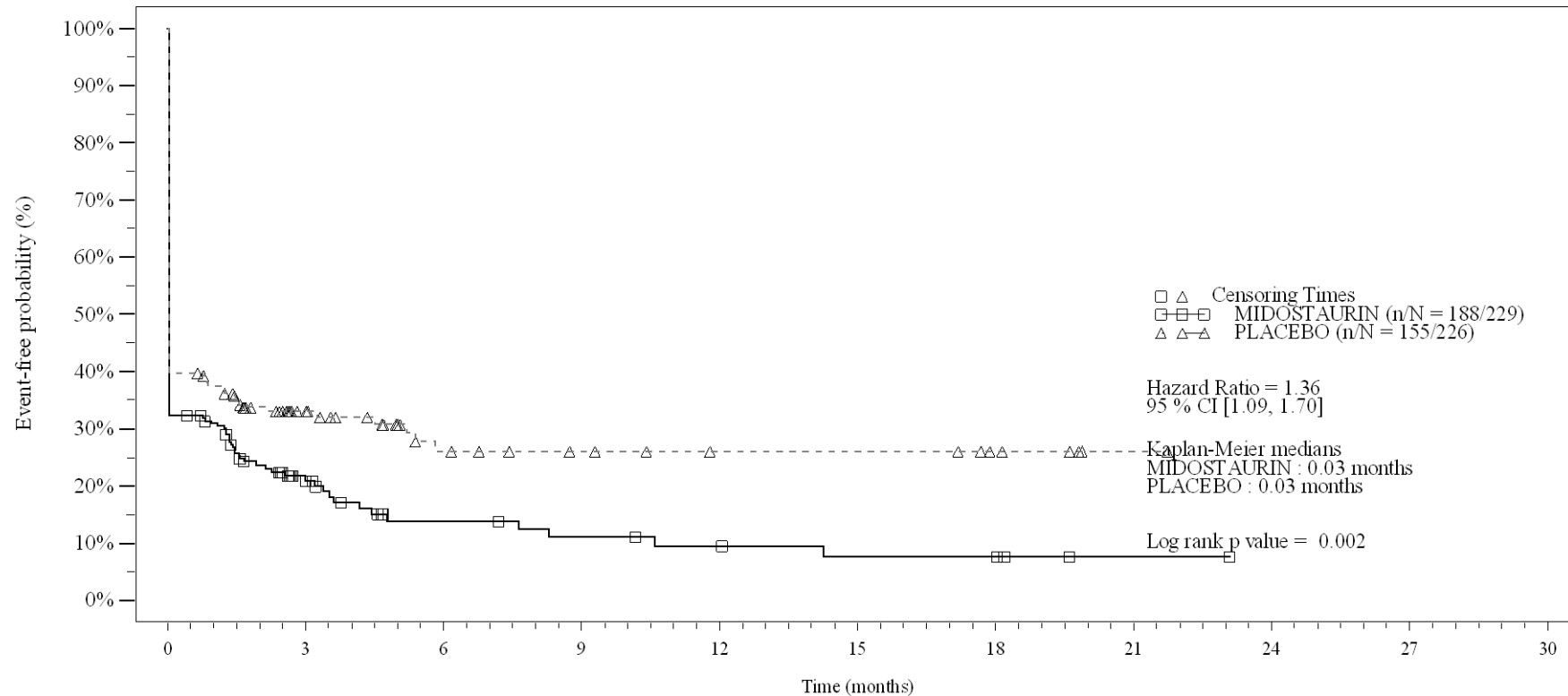
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	30	12	9	5	1	1	0	0	0	0
PLACEBO	226	28	10	3	3	1	0	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Nausea



No. of patients still at risk

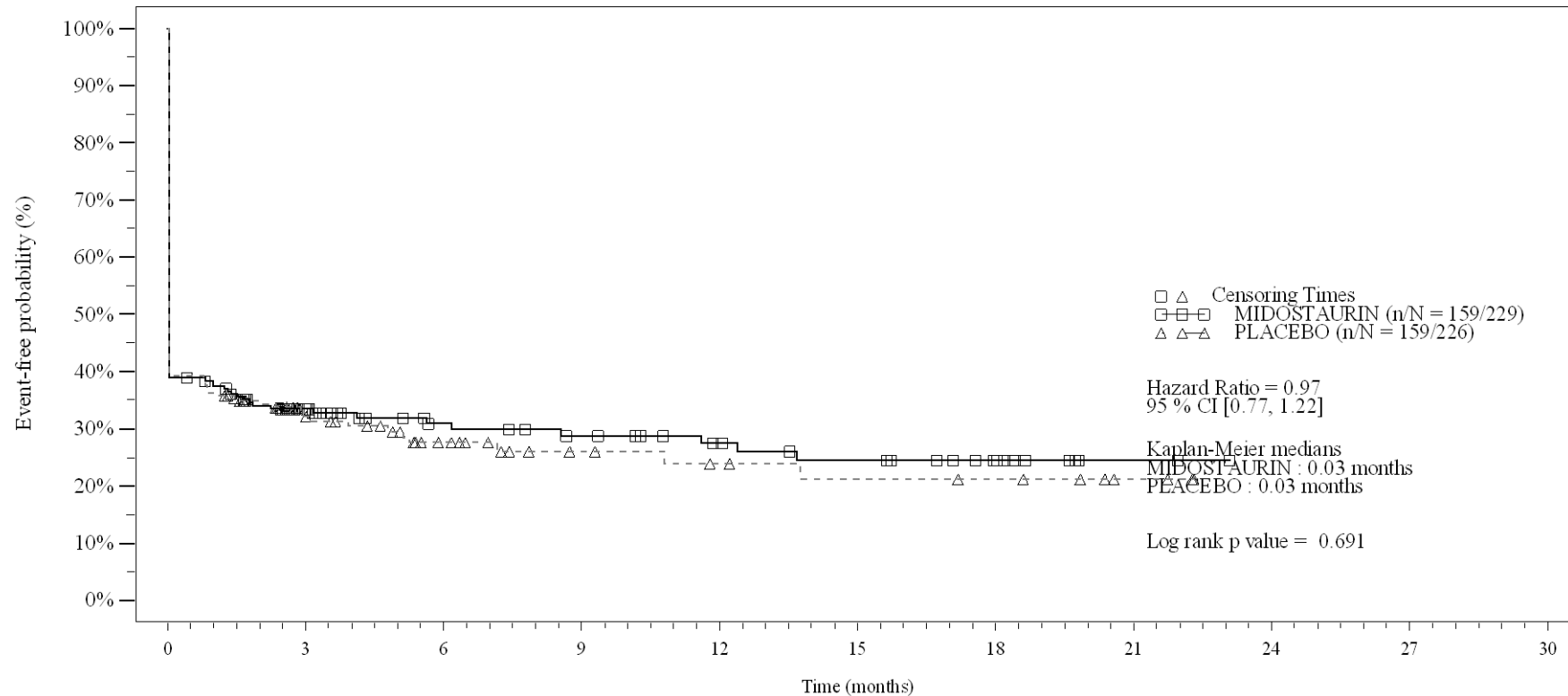
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	229	25	11	8	6	4	4	1	0	0	0
PLACEBO	226	34	16	11	8	8	5	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Diarrhoea



No. of patients still at risk

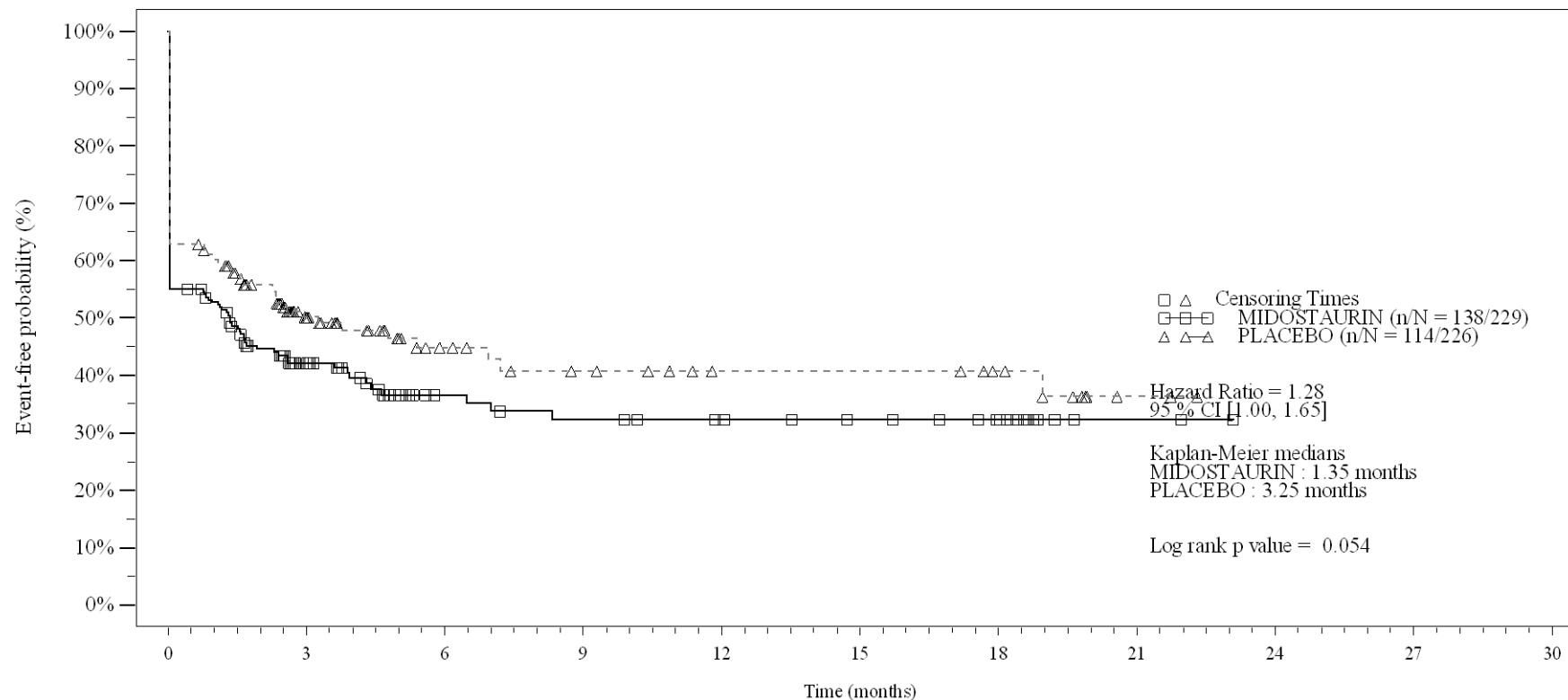
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	48	31	26	20	16	10	2	0	0	0
PLACEBO	226	40	24	13	10	8	7	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Vomiting



No. of patients still at risk

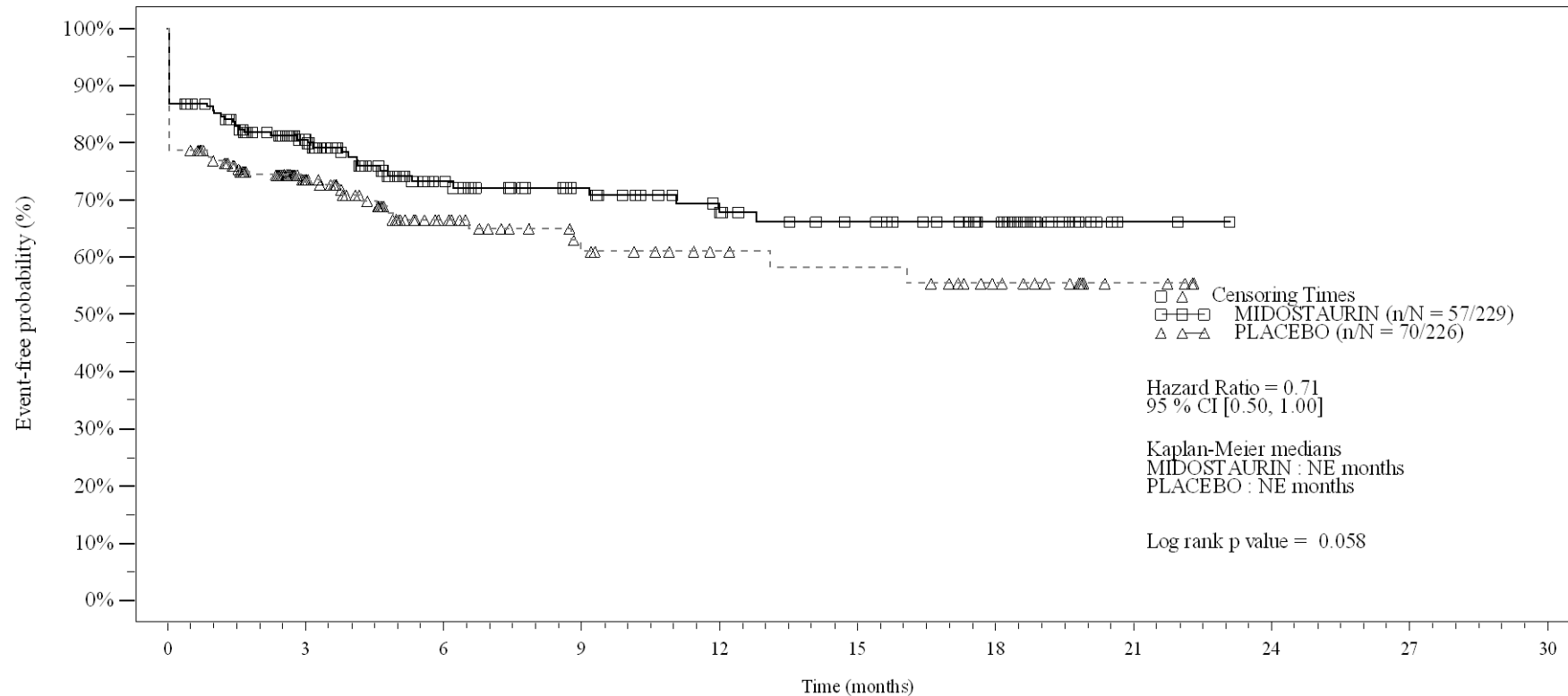
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	55	26	22	19	16	11	2	0	0	0
PLACEBO	226	51	25	18	13	13	10	2	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Abdominal pain



No. of patients still at risk

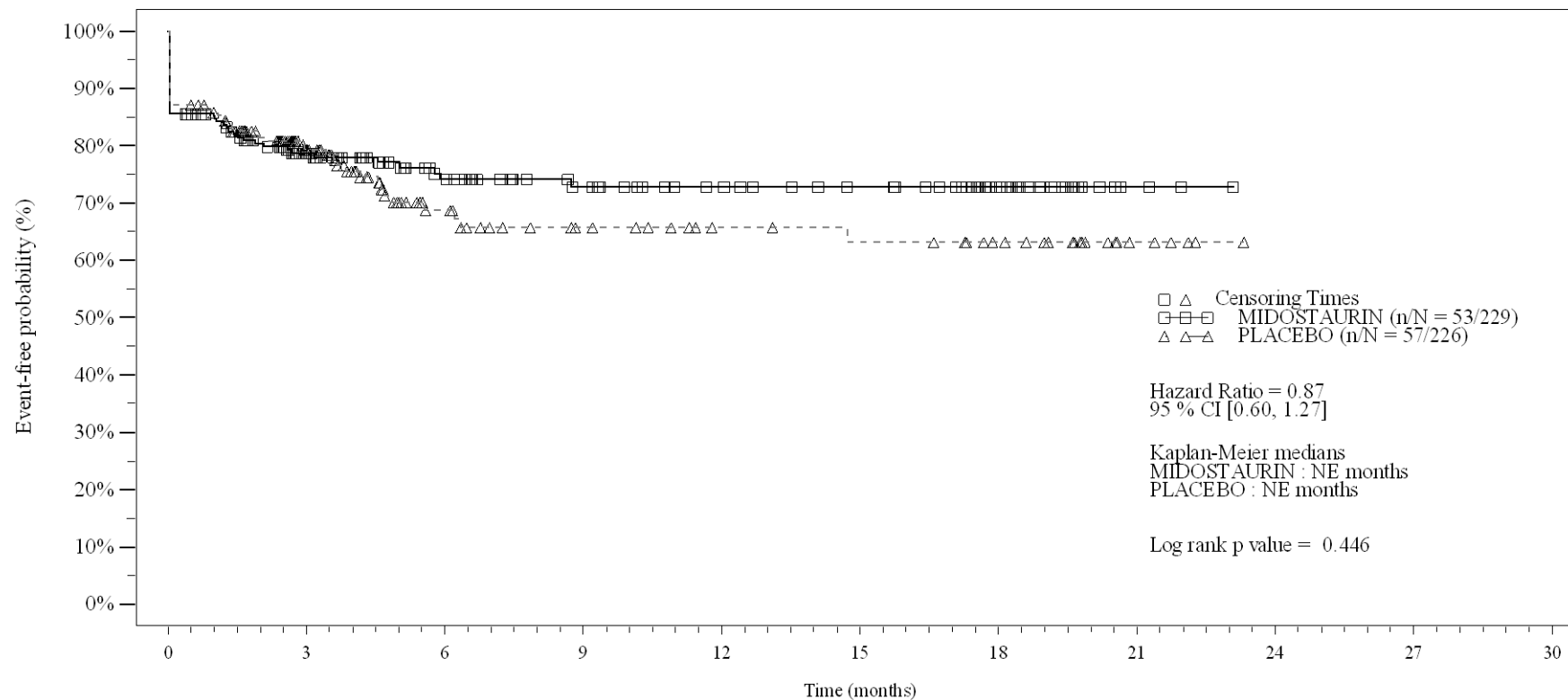
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	117	71	56	44	37	25	2	0	0	0
PLACEBO	226	89	46	30	23	21	14	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Constipation



No. of patients still at risk

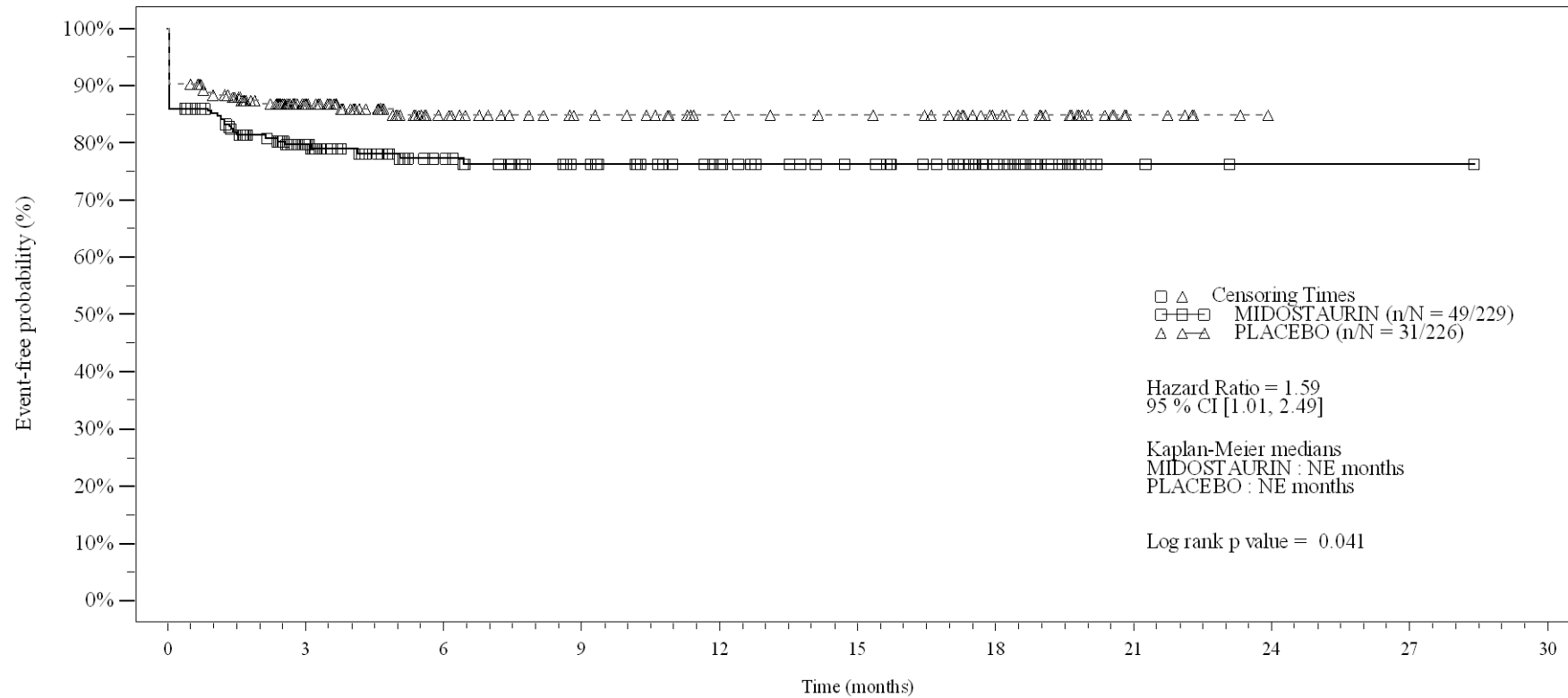
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	114	74	57	47	41	26	4	0	0	0
PLACEBO	226	99	48	33	26	24	19	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Stomatitis



No. of patients still at risk

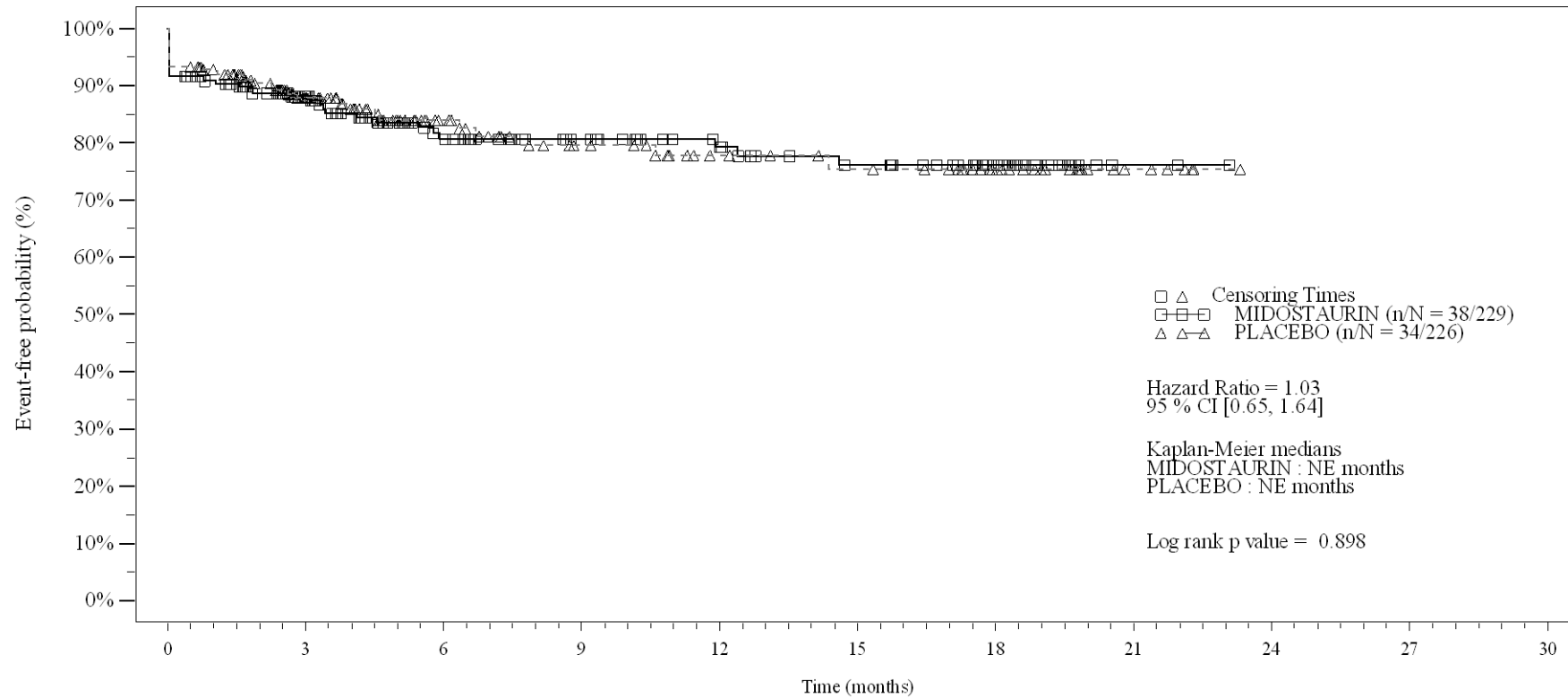
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	114	80	65	53	44	26	4	1	1	0
PLACEBO	226	111	63	48	39	36	25	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Abdominal pain upper



No. of patients still at risk

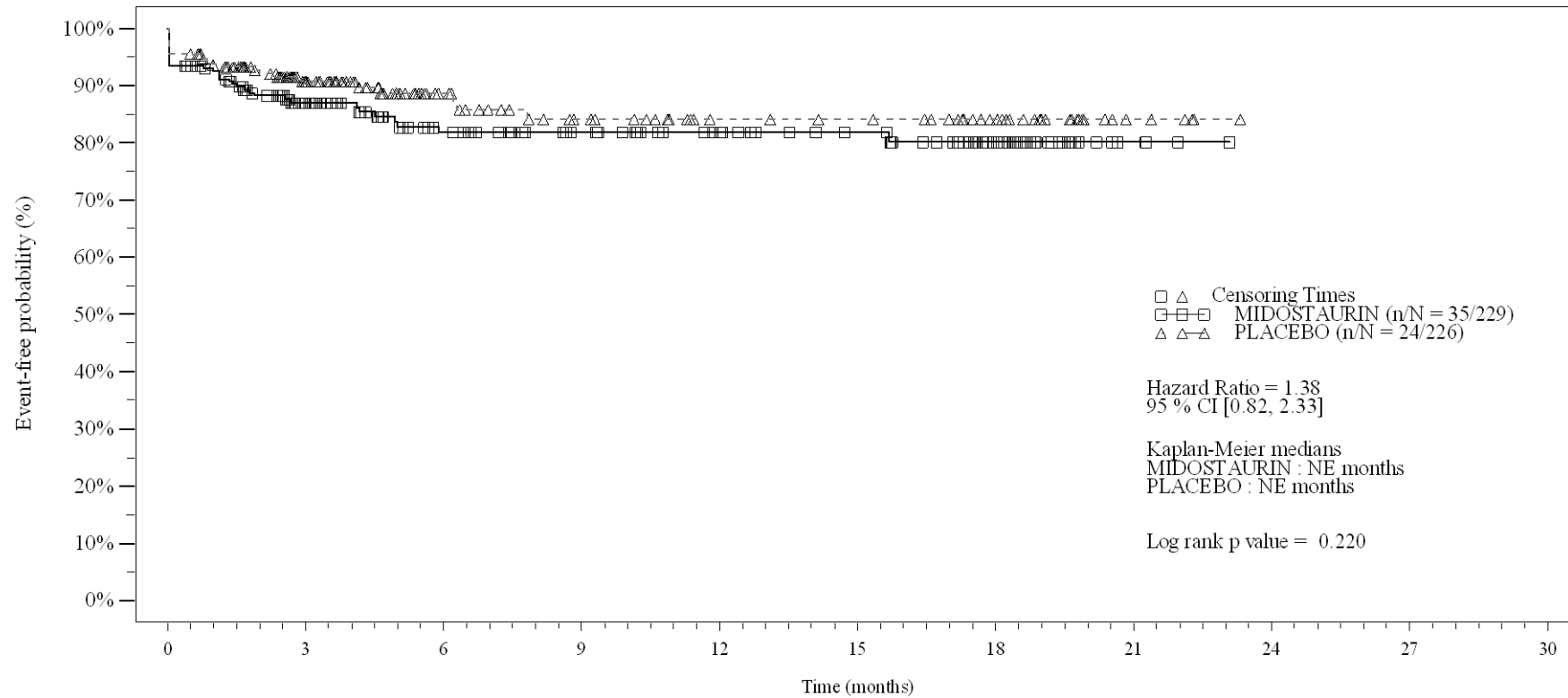
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	130	84	65	54	45	29	3	0	0	0
PLACEBO	226	110	65	46	36	32	22	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Haemorrhoids



No. of patients still at risk

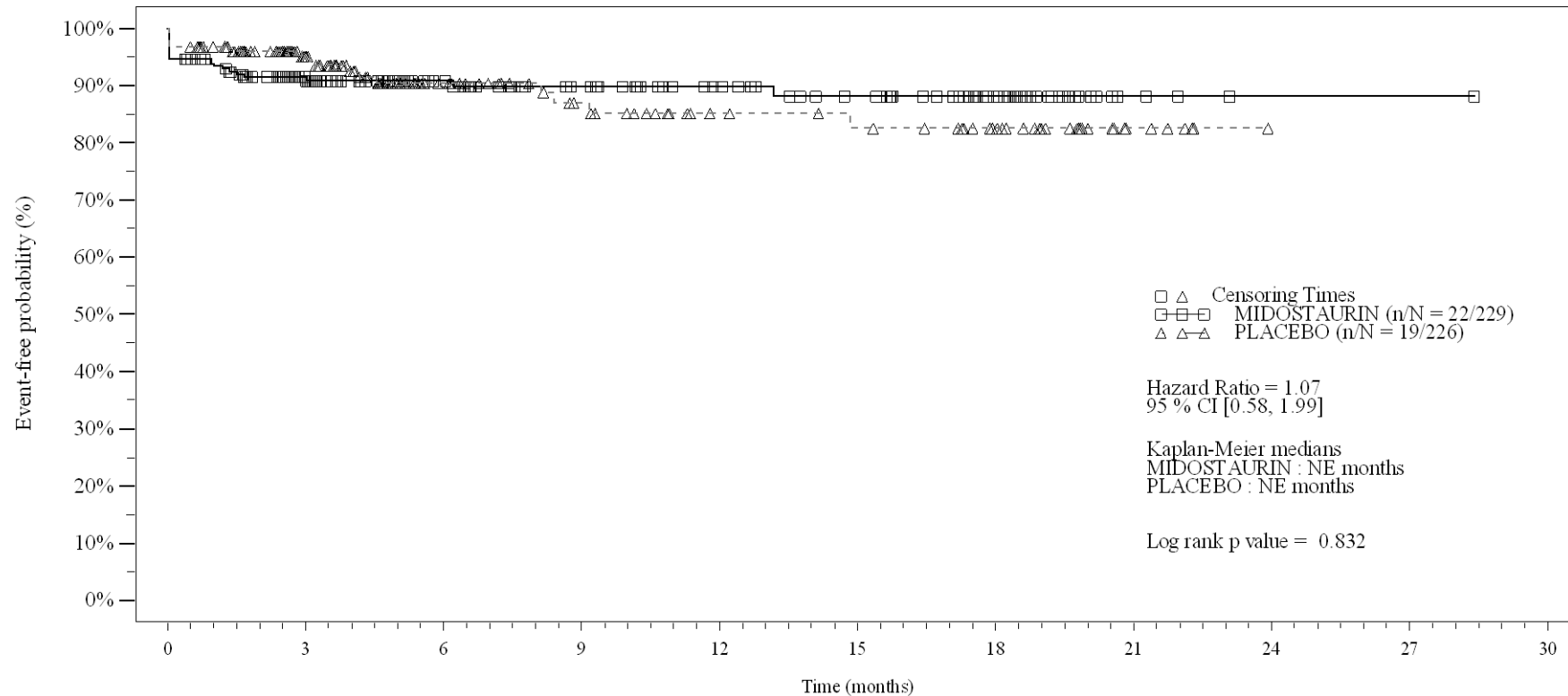
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	125	86	70	59	51	33	4	0	0	0
PLACEBO	226	114	64	47	36	34	24	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Dyspepsia



No. of patients still at risk

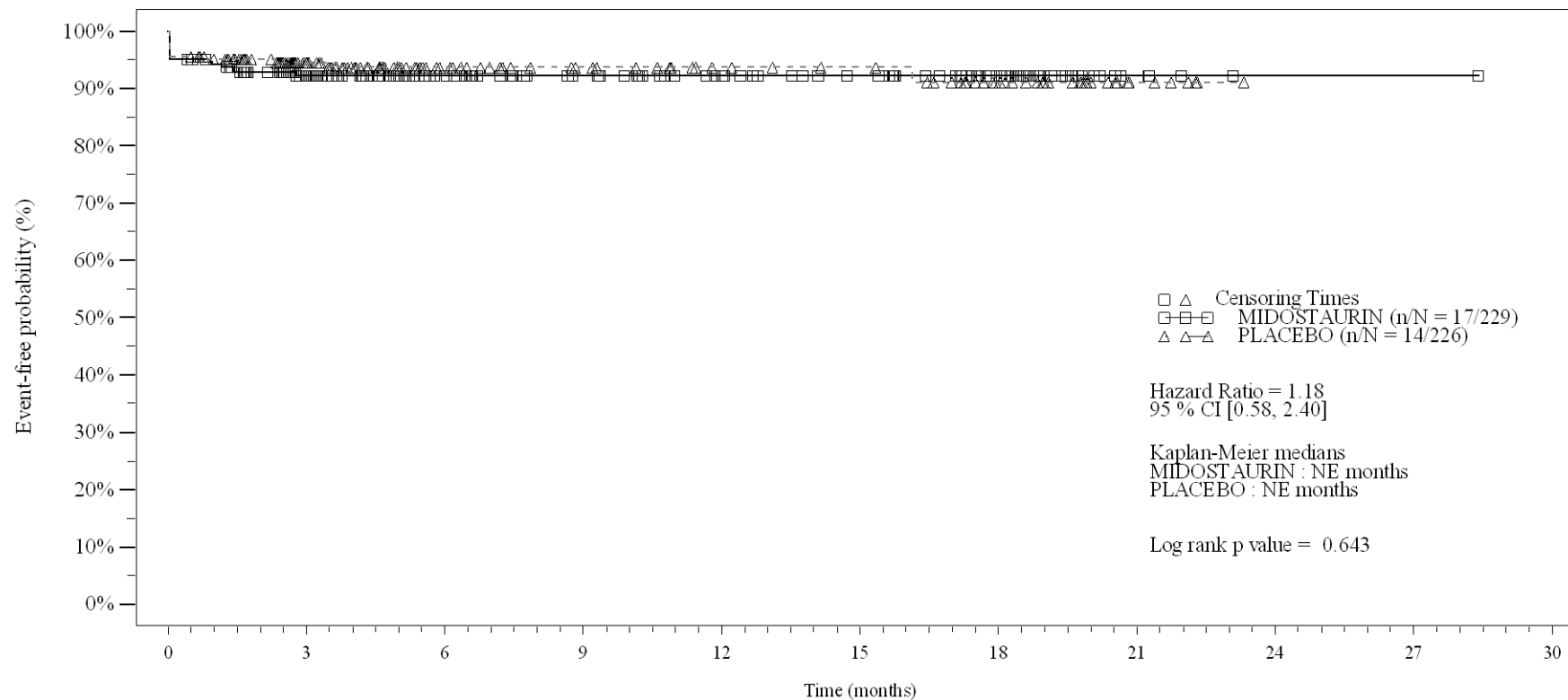
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	133	88	71	59	50	32	5	1	1	0
PLACEBO	226	119	65	47	35	32	24	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Colitis



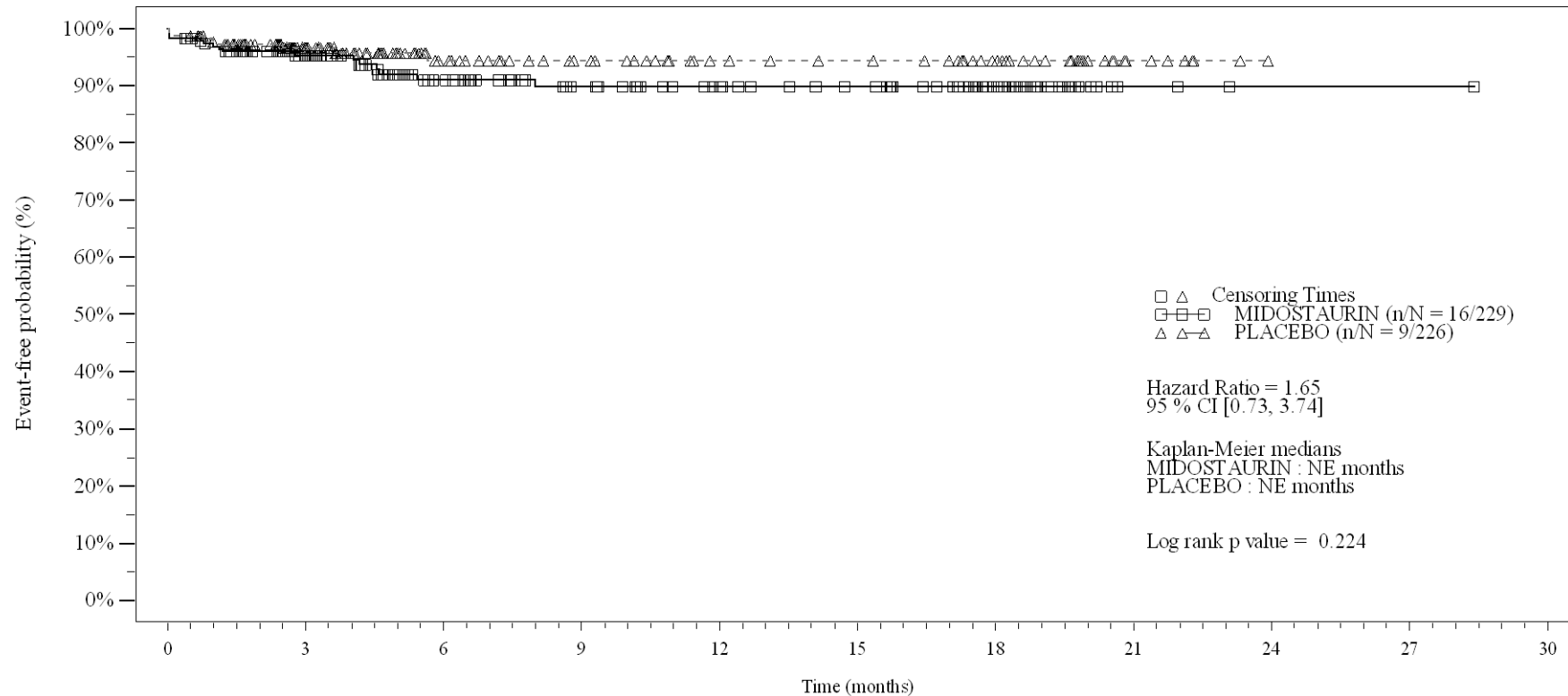
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	136	94	76	64	55	34	6	1	1	1	0
PLACEBO	226	116	67	51	42	39	27	6	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Anorectal discomfort



No. of patients still at risk

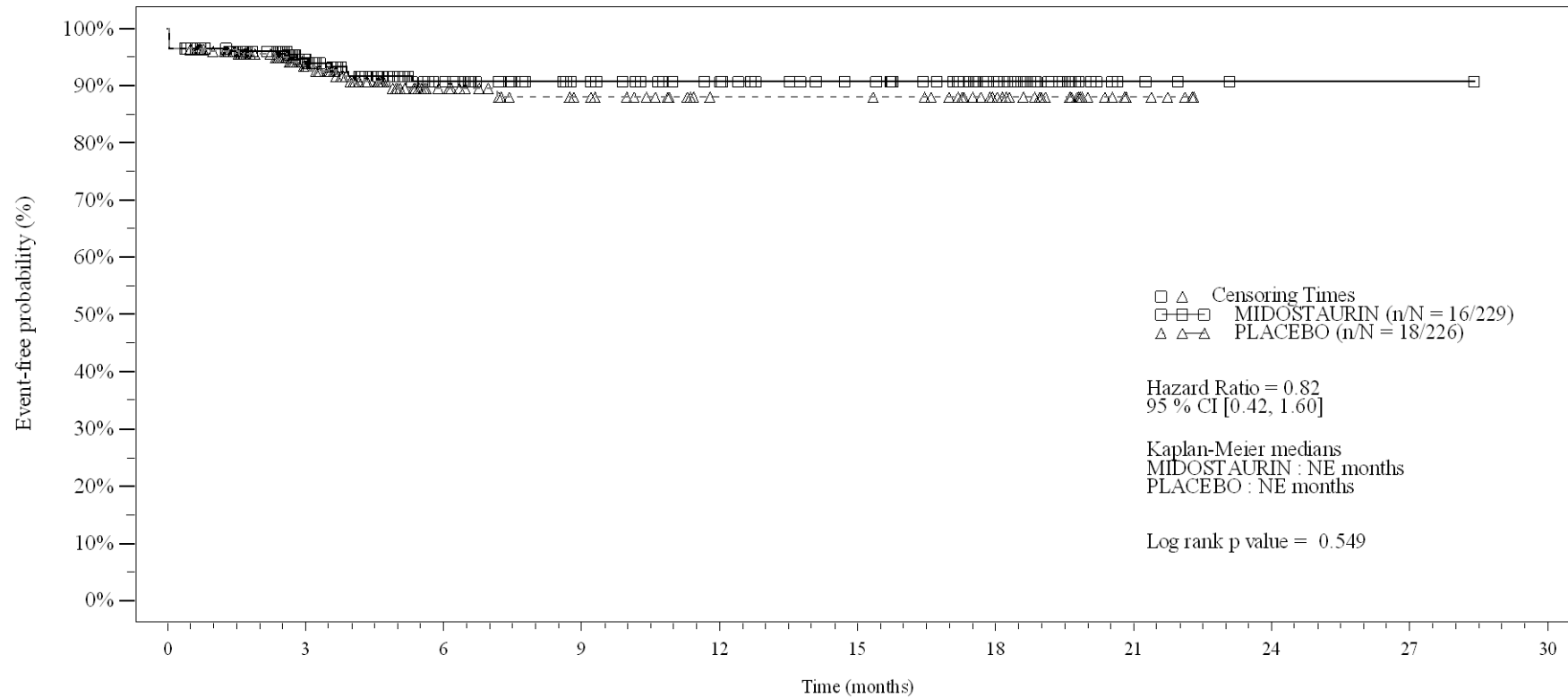
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	138	90	69	58	51	32	4	1	1	0
PLACEBO	226	121	69	52	41	38	29	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Mouth haemorrhage



No. of patients still at risk

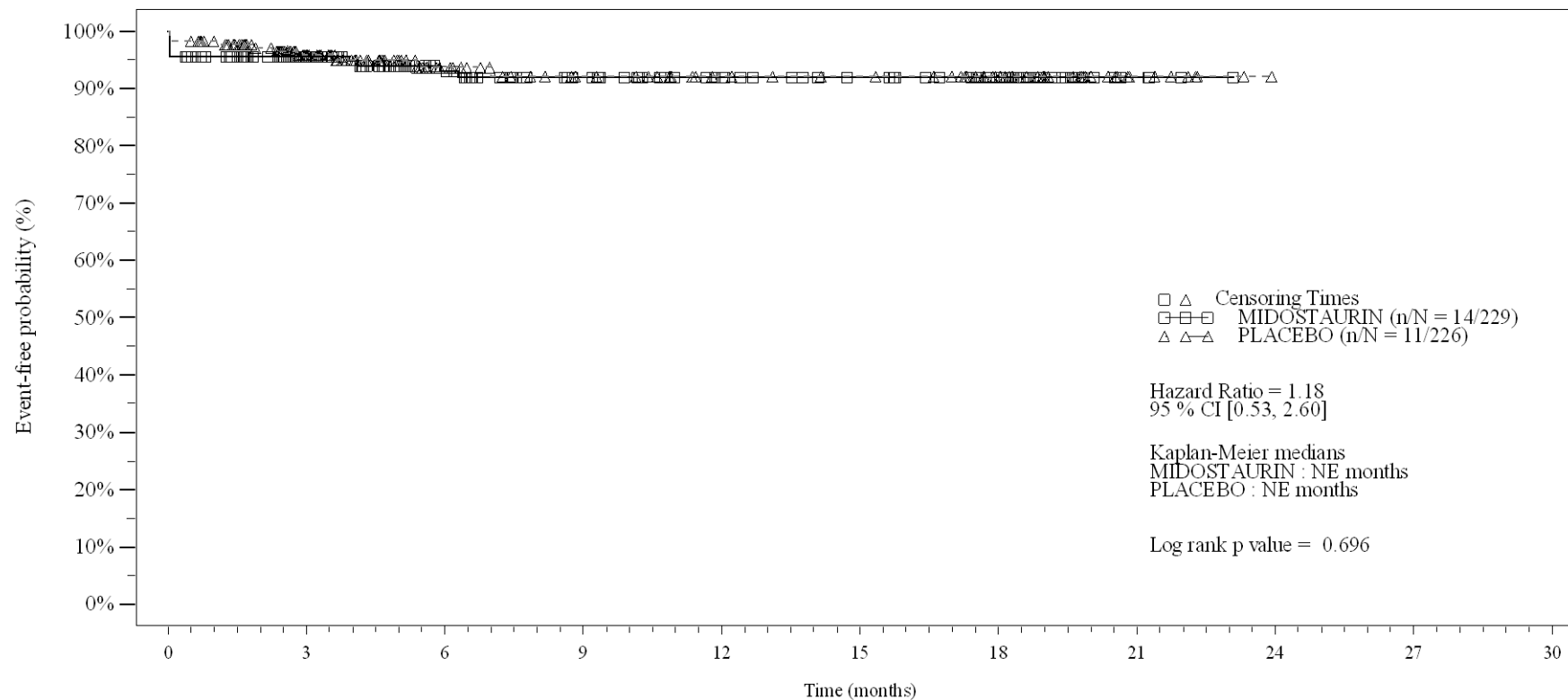
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	136	89	69	58	49	30	5	1	1	0
PLACEBO	226	117	64	49	37	37	26	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Flatulence



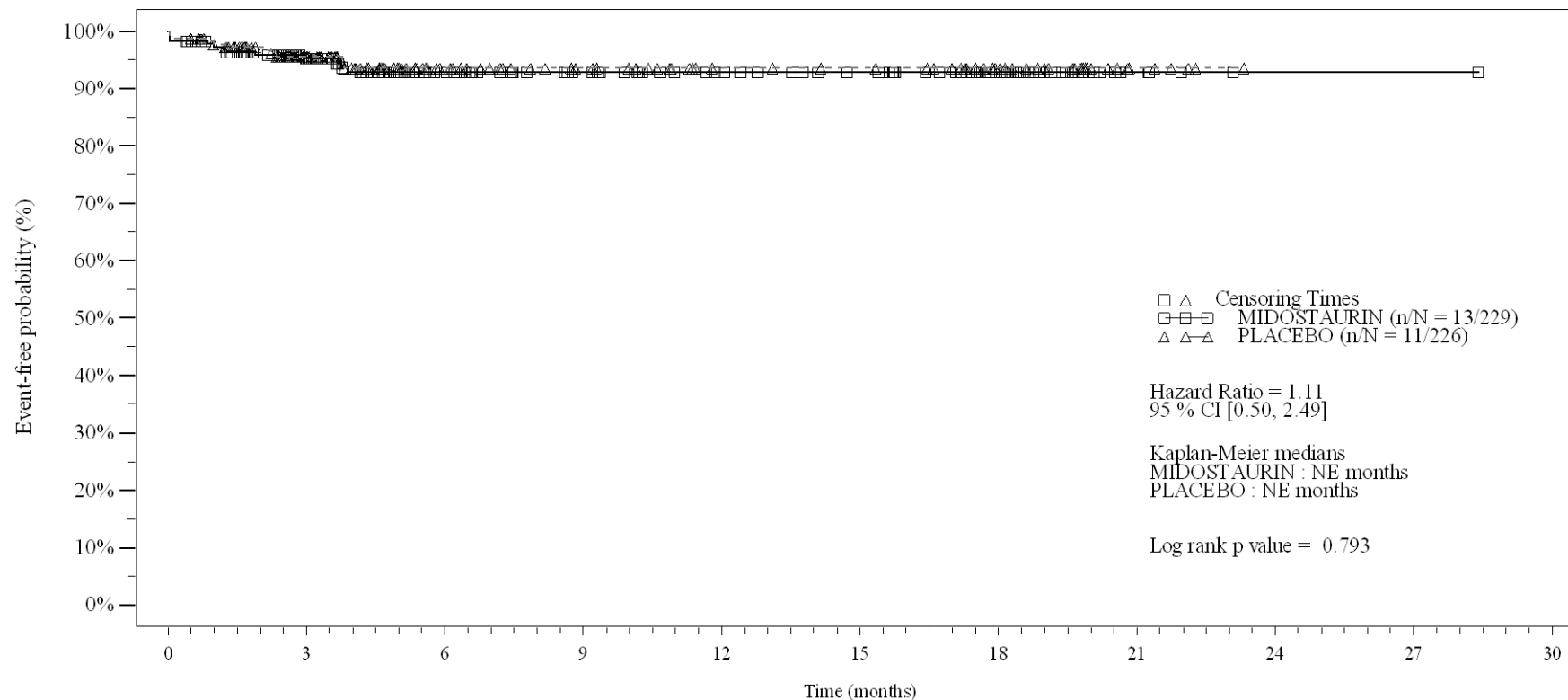
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	139	91	70	56	48	34	5	0	0	0	0
PLACEBO	226	120	67	50	41	38	28	7	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Toothache



No. of patients still at risk

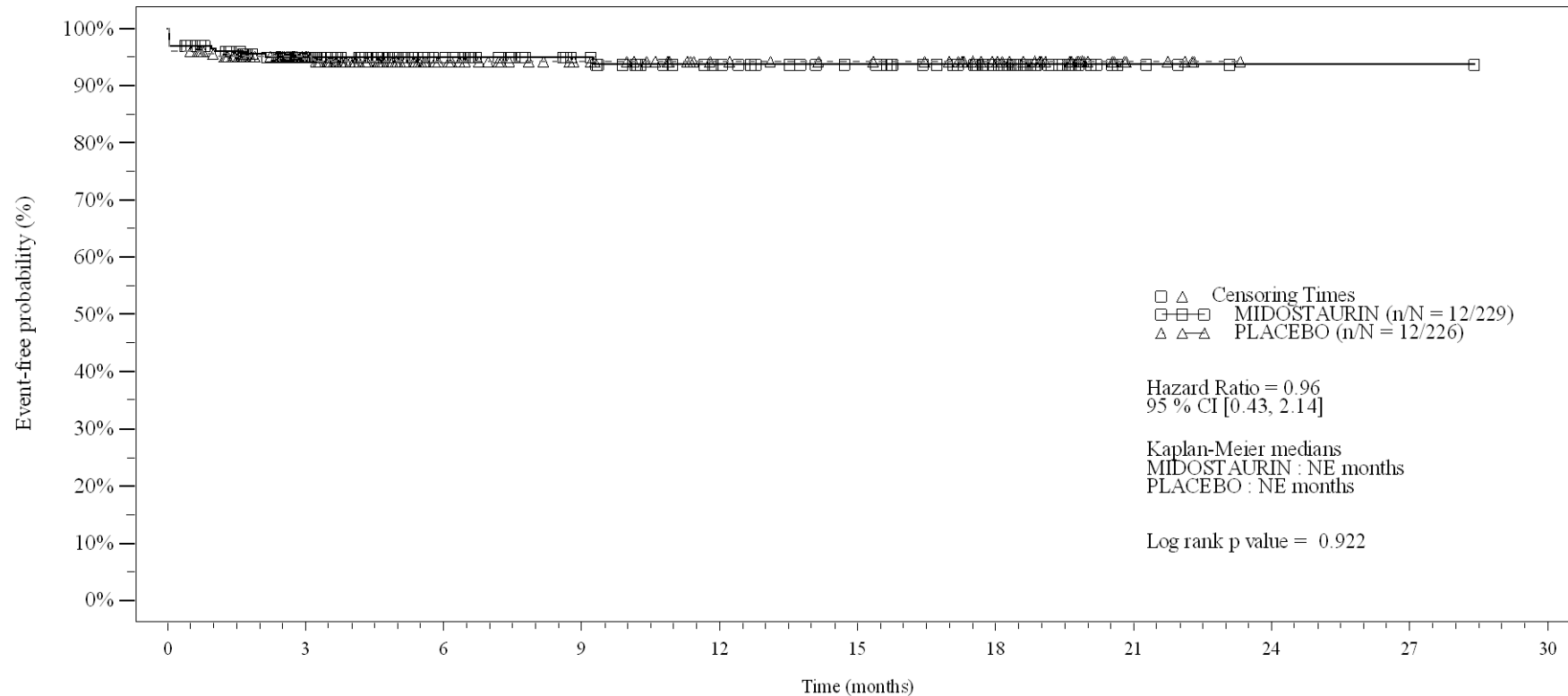
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	92	74	61	54	32	6	1	1	0
PLACEBO	226	118	68	51	39	37	26	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Dysphagia



No. of patients still at risk

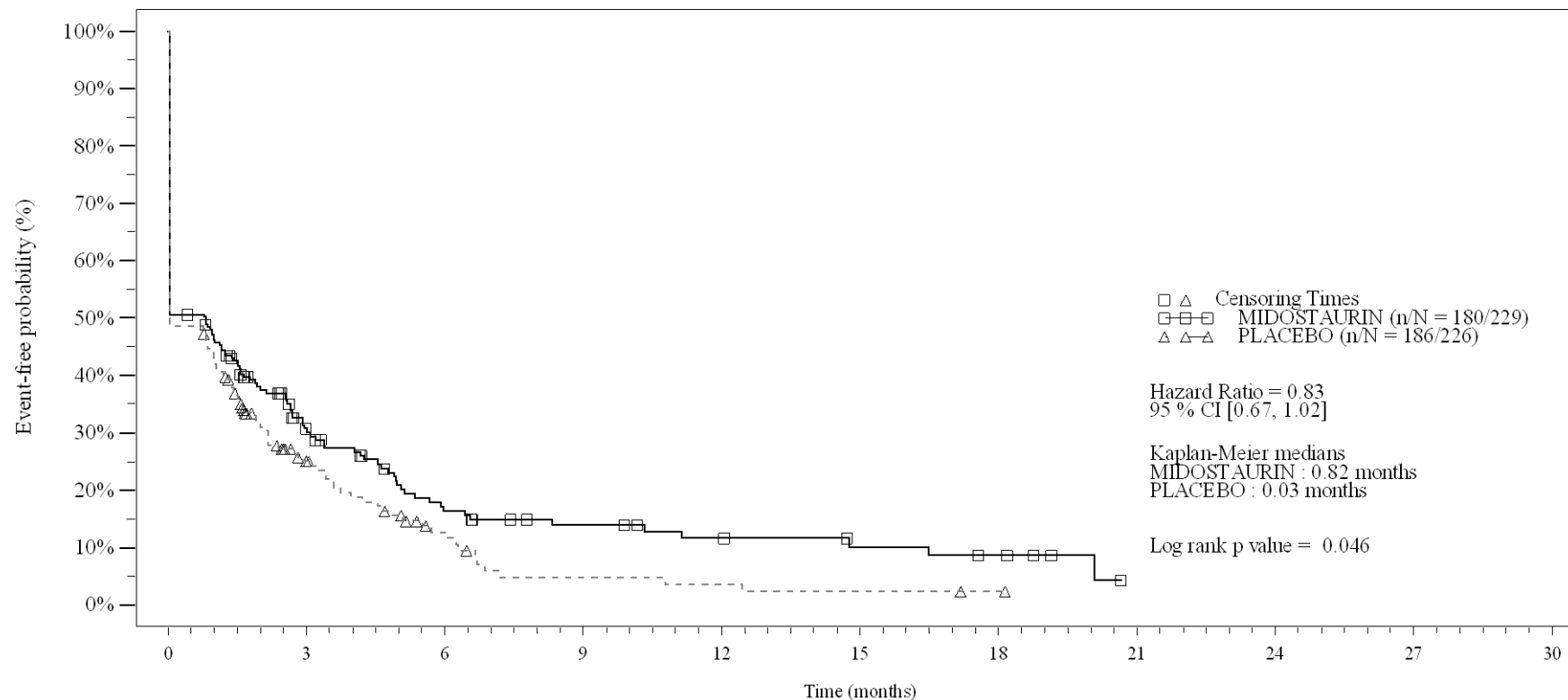
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	139	94	74	60	52	34	5	1	1	0
PLACEBO	226	118	68	51	39	36	27	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:General disorders and administration site conditions



No. of patients still at risk

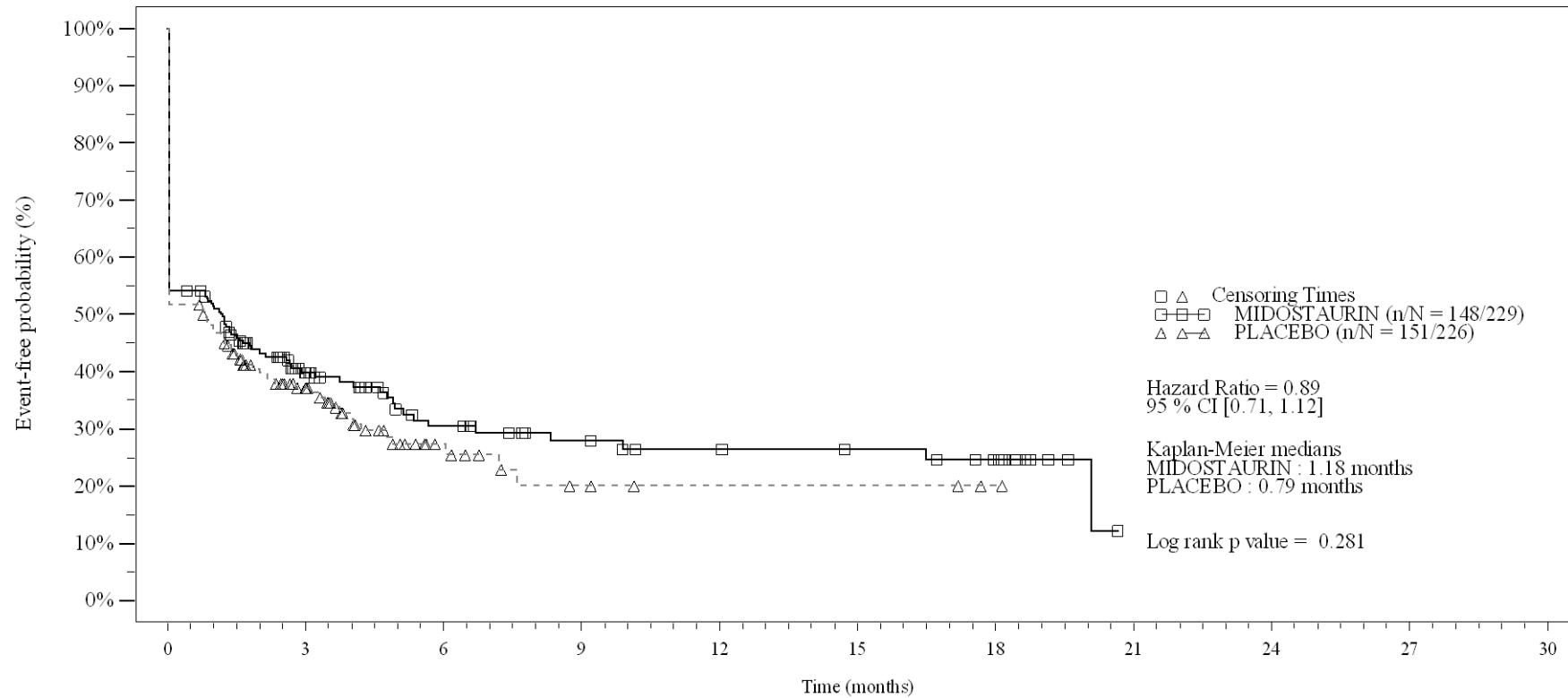
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	47	22	14	10	7	5	0	0	0	0
PLACEBO	226	33	12	4	3	2	1	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Fatigue



No. of patients still at risk

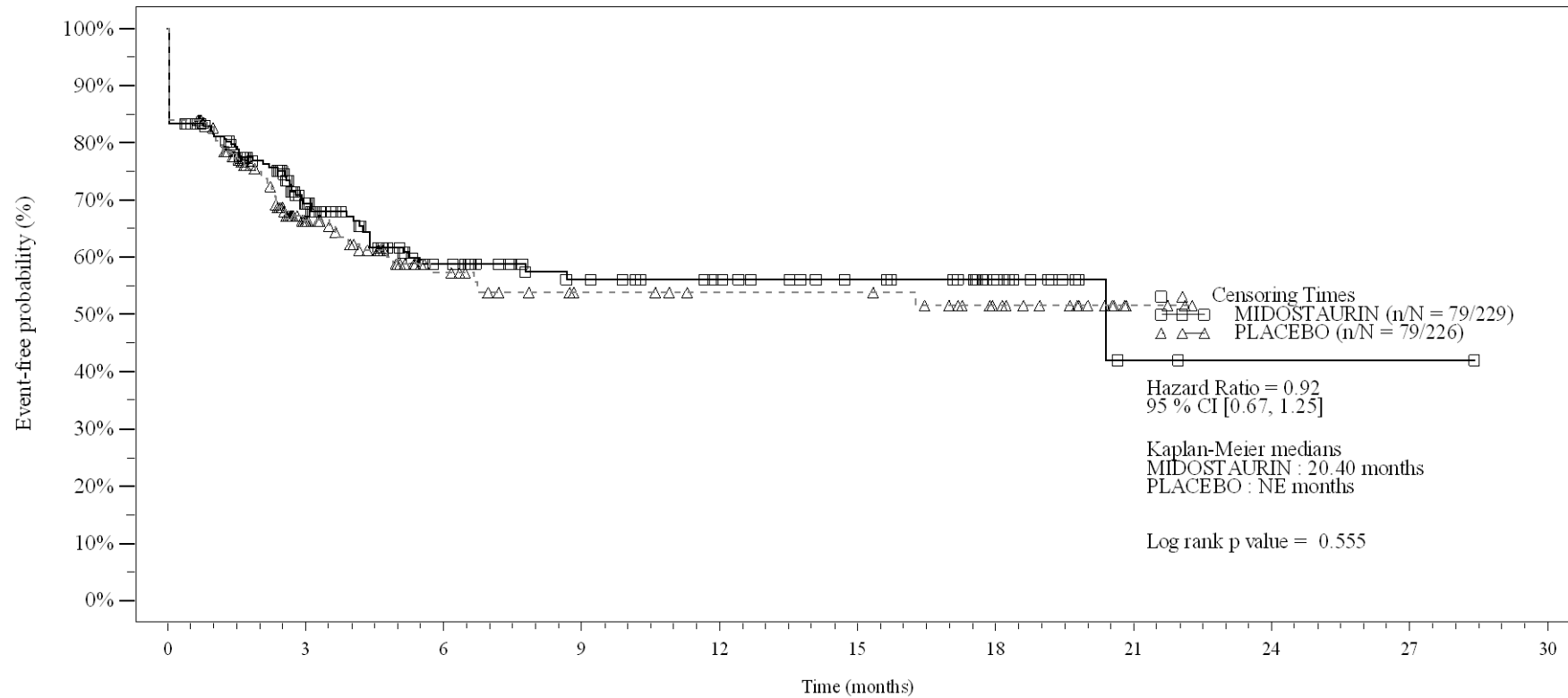
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	52	30	20	16	14	10	0	0	0	0
PLACEBO	226	47	15	5	3	3	1	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Pyrexia



No. of patients still at risk

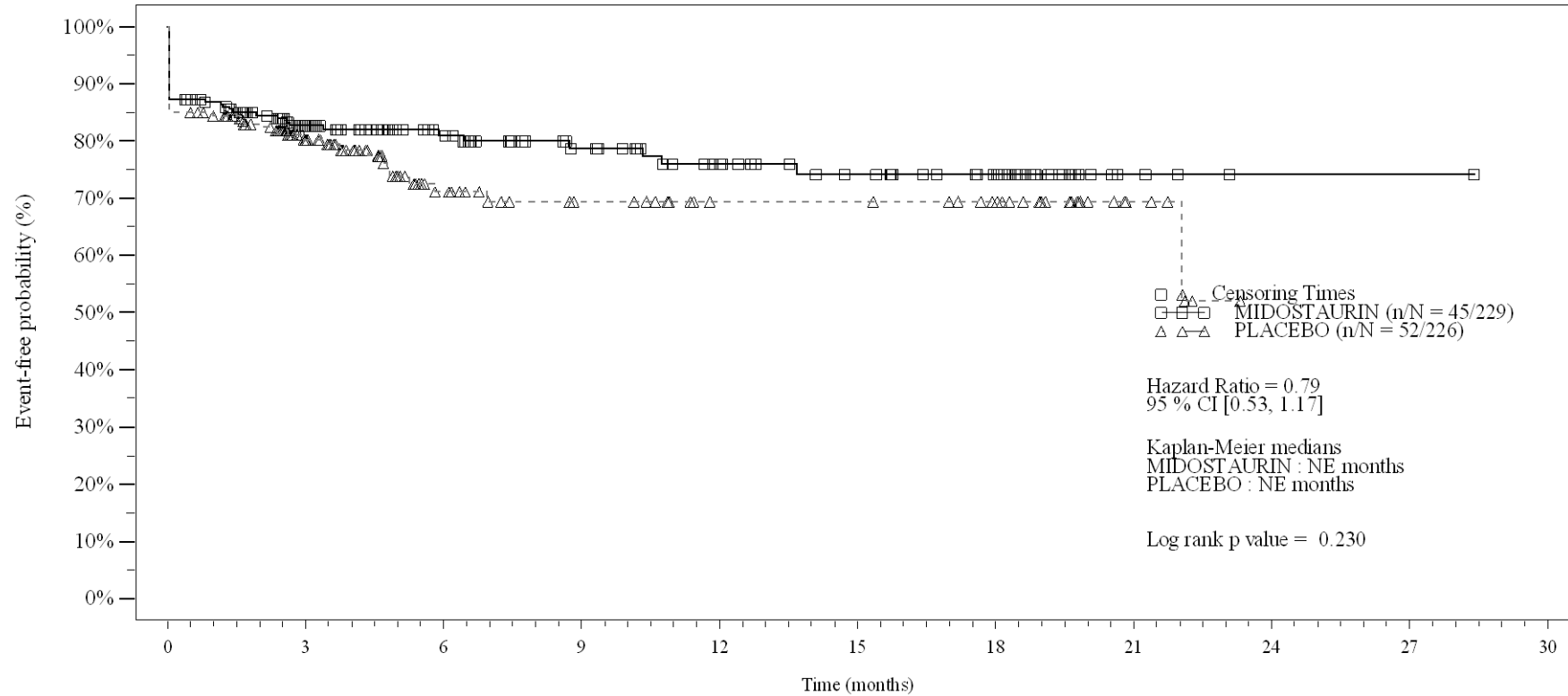
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	98	55	40	33	26	15	2	1	1	0
PLACEBO	226	75	37	27	24	24	16	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Oedema peripheral



No. of patients still at risk

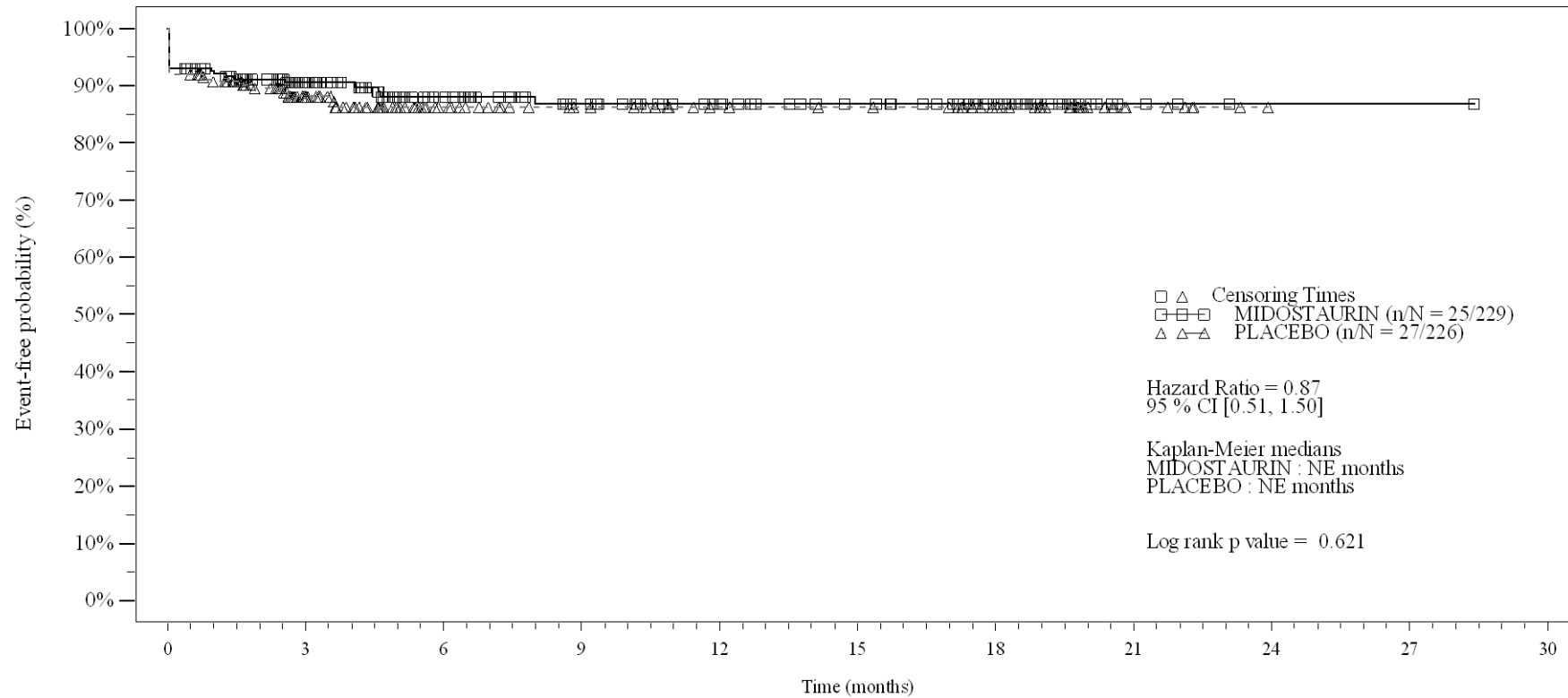
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	122	83	63	49	40	29	5	1	1	0
PLACEBO	226	96	48	36	28	28	23	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Injection site reaction



No. of patients still at risk

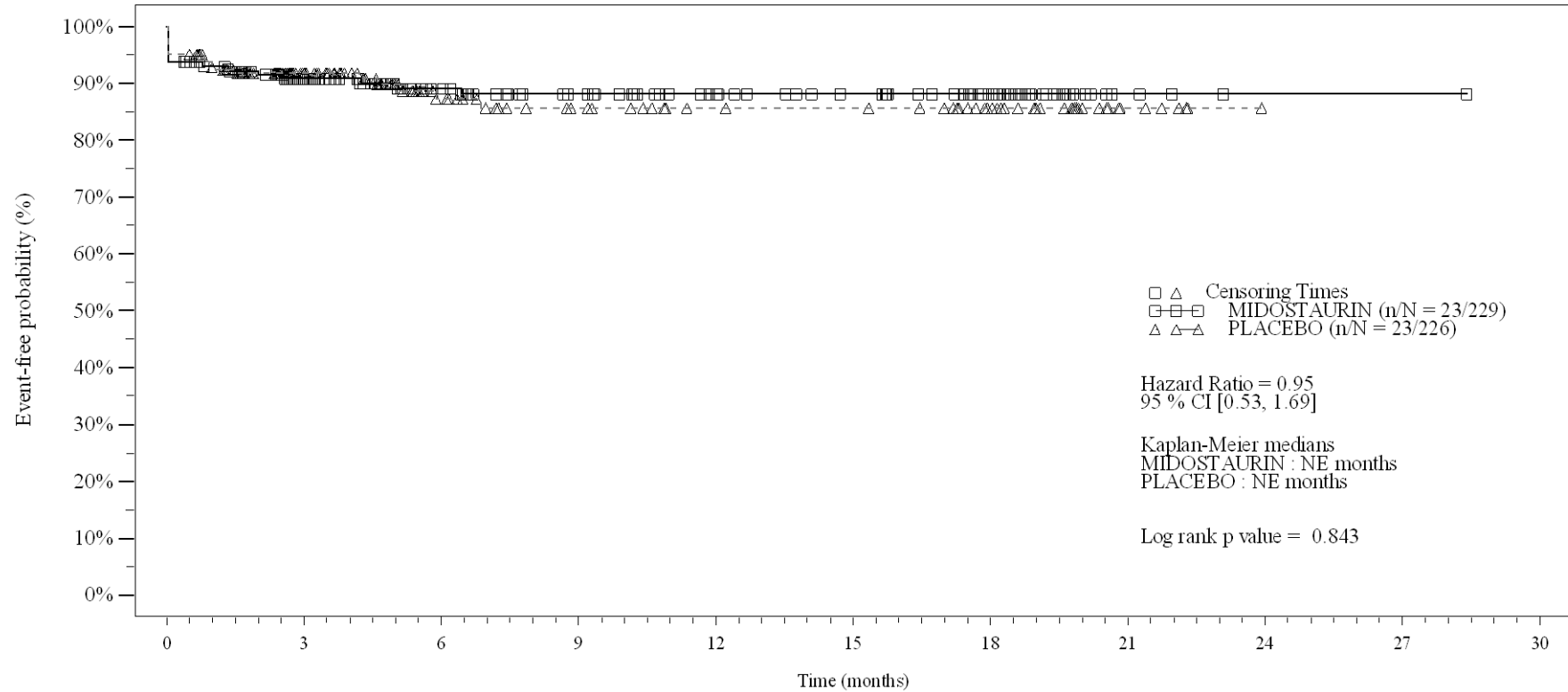
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	131	87	67	54	45	30	4	1	1	0
PLACEBO	226	105	61	45	37	35	27	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Chills



No. of patients still at risk

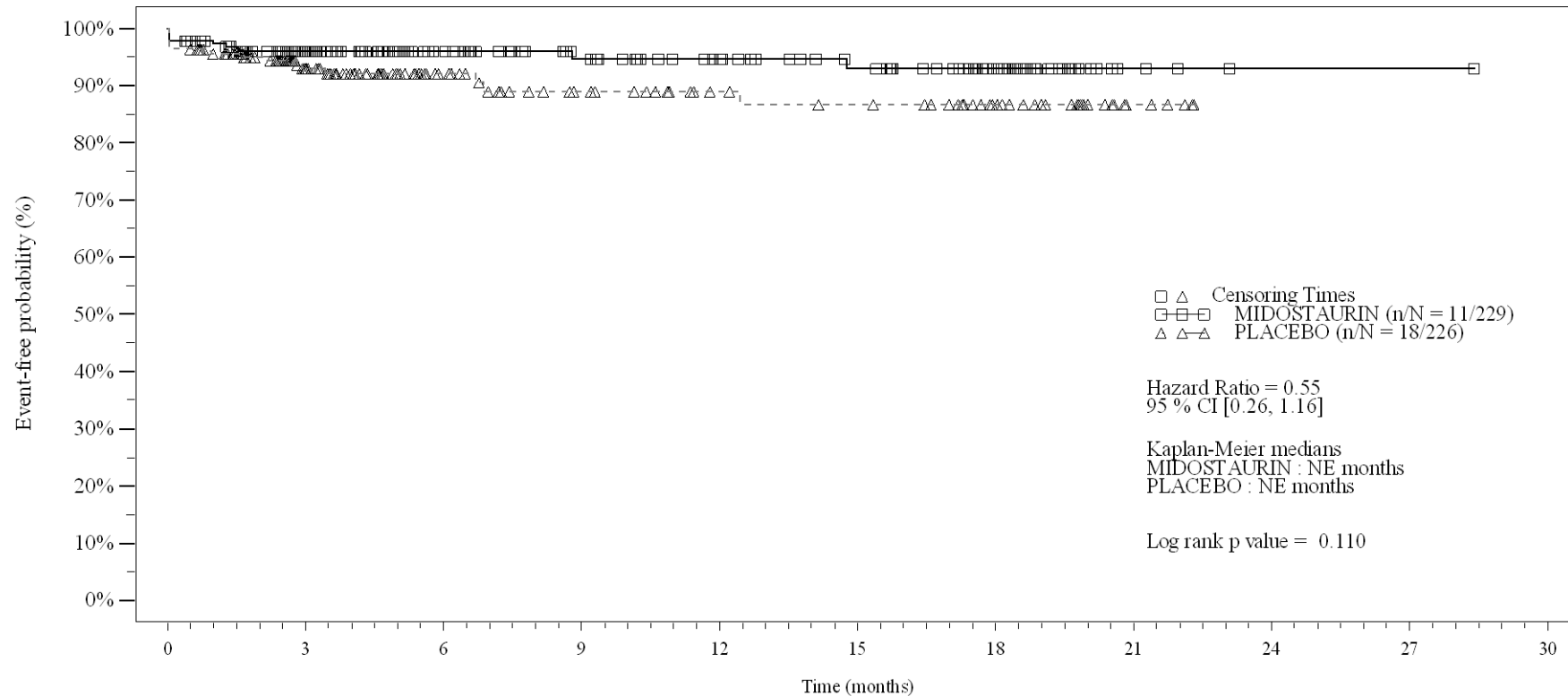
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	131	87	68	54	46	31	5	1	1	0
PLACEBO	226	112	62	45	37	36	26	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Chest pain



No. of patients still at risk

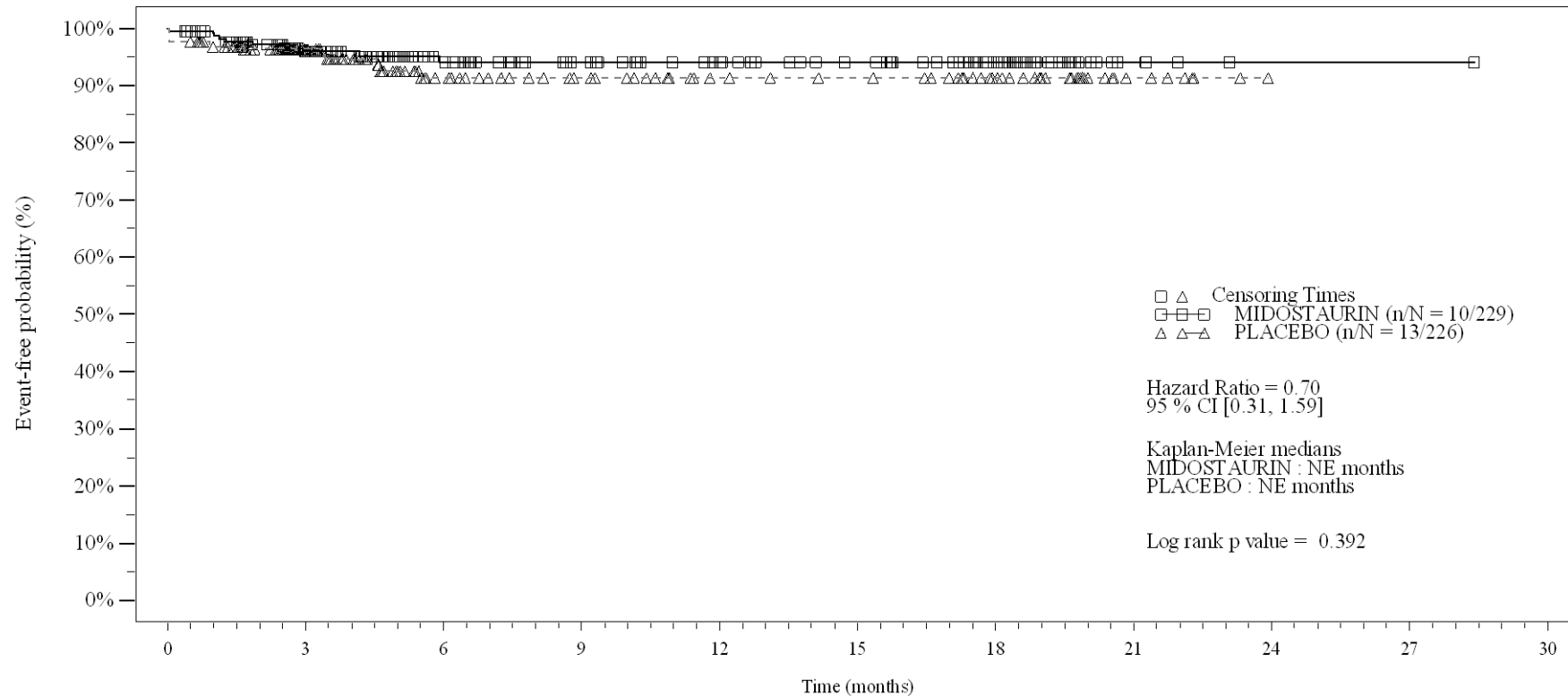
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	141	97	77	64	54	35	5	1	1	0
PLACEBO	226	118	68	49	39	36	25	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Catheter site pain



No. of patients still at risk

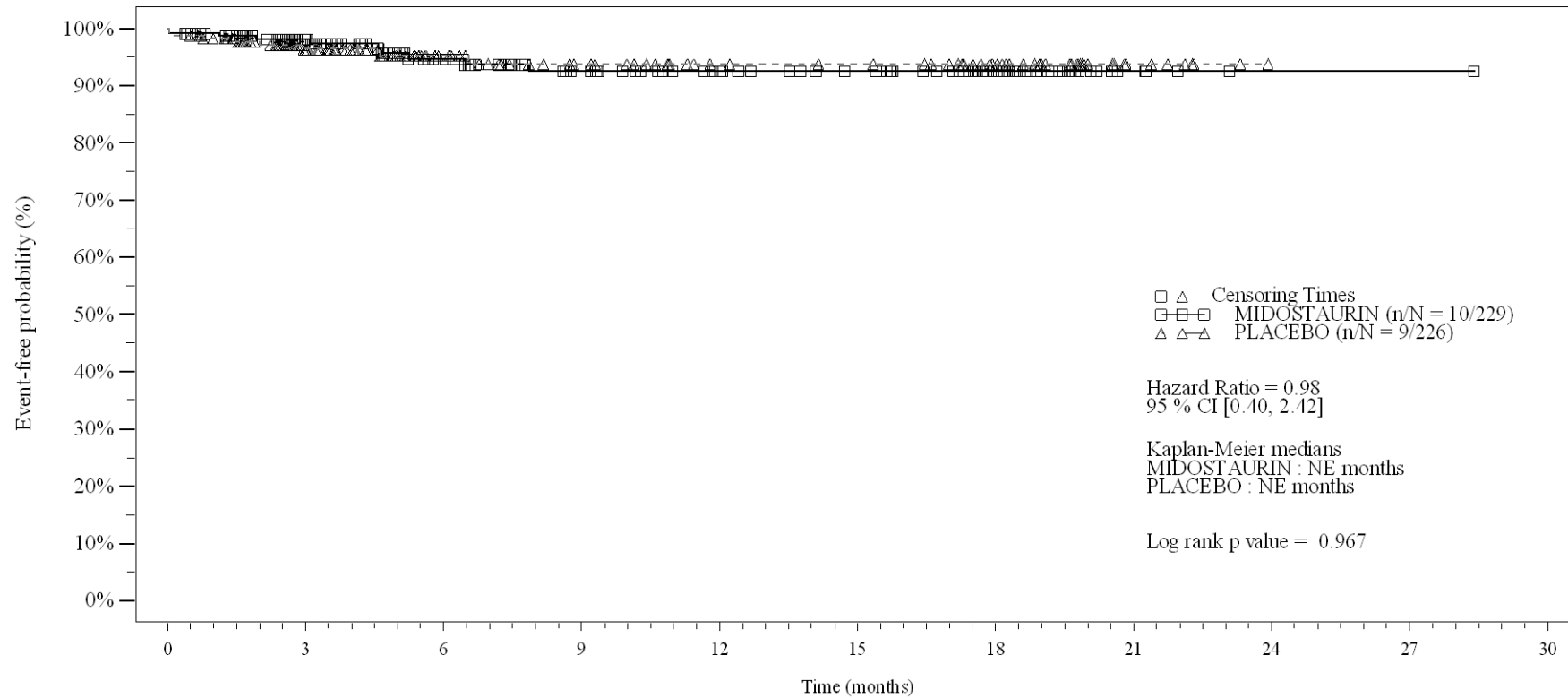
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	142	96	76	64	55	36	6	1	1	0
PLACEBO	226	120	69	53	42	39	28	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Non-cardiac chest pain



No. of patients still at risk

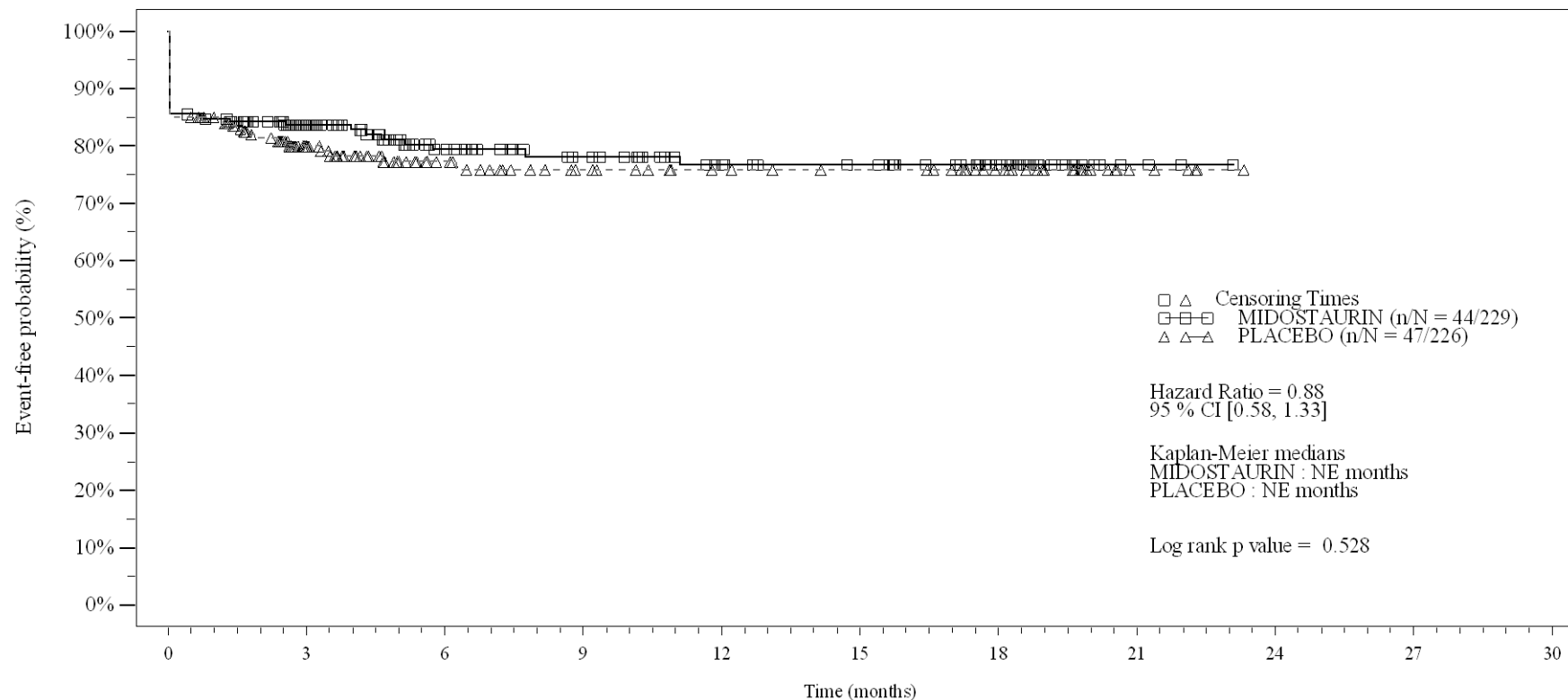
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	144	96	75	63	55	34	6	1	1	0
PLACEBO	226	120	72	54	43	41	30	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Hepatobiliary disorders



No. of patients still at risk

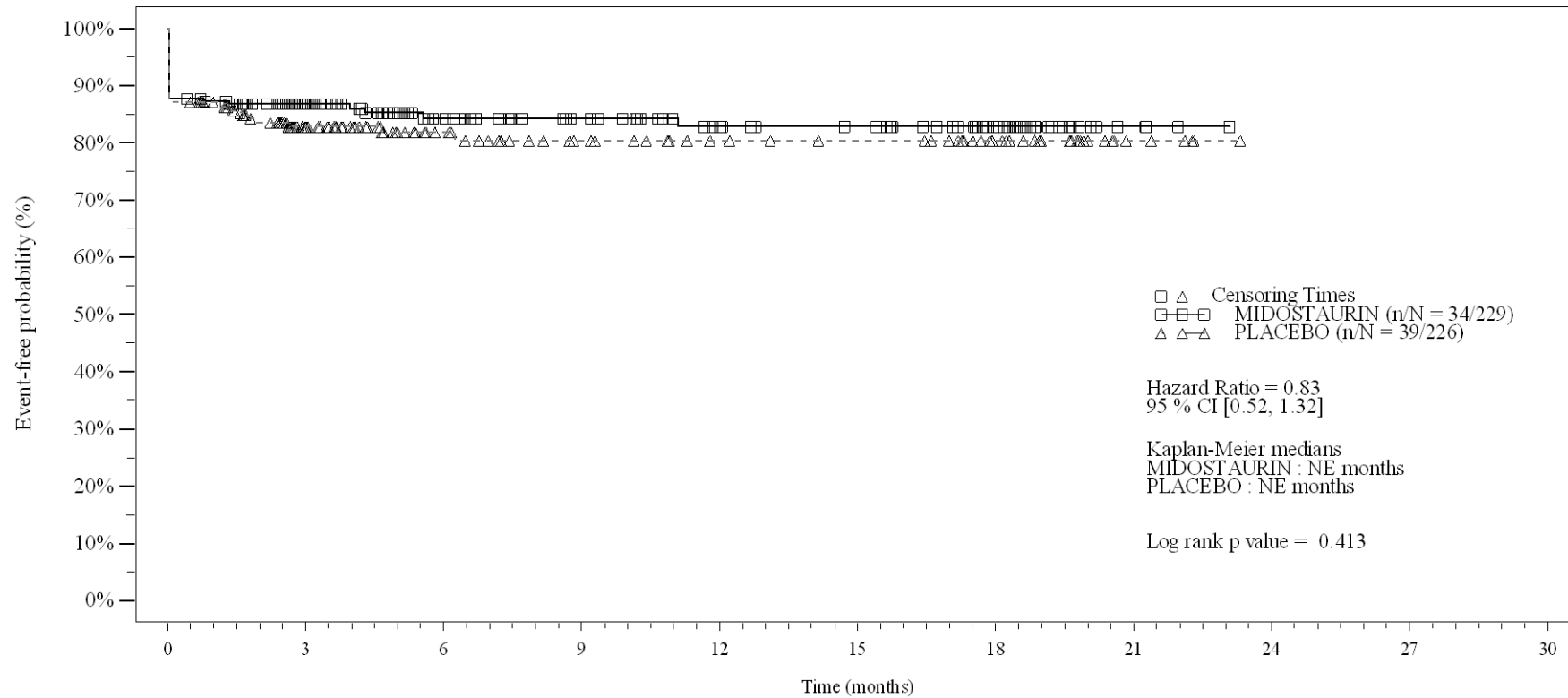
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	124	81	64	50	45	27	4	0	0	0
PLACEBO	226	96	59	42	35	32	23	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hyperbilirubinaemia



No. of patients still at risk

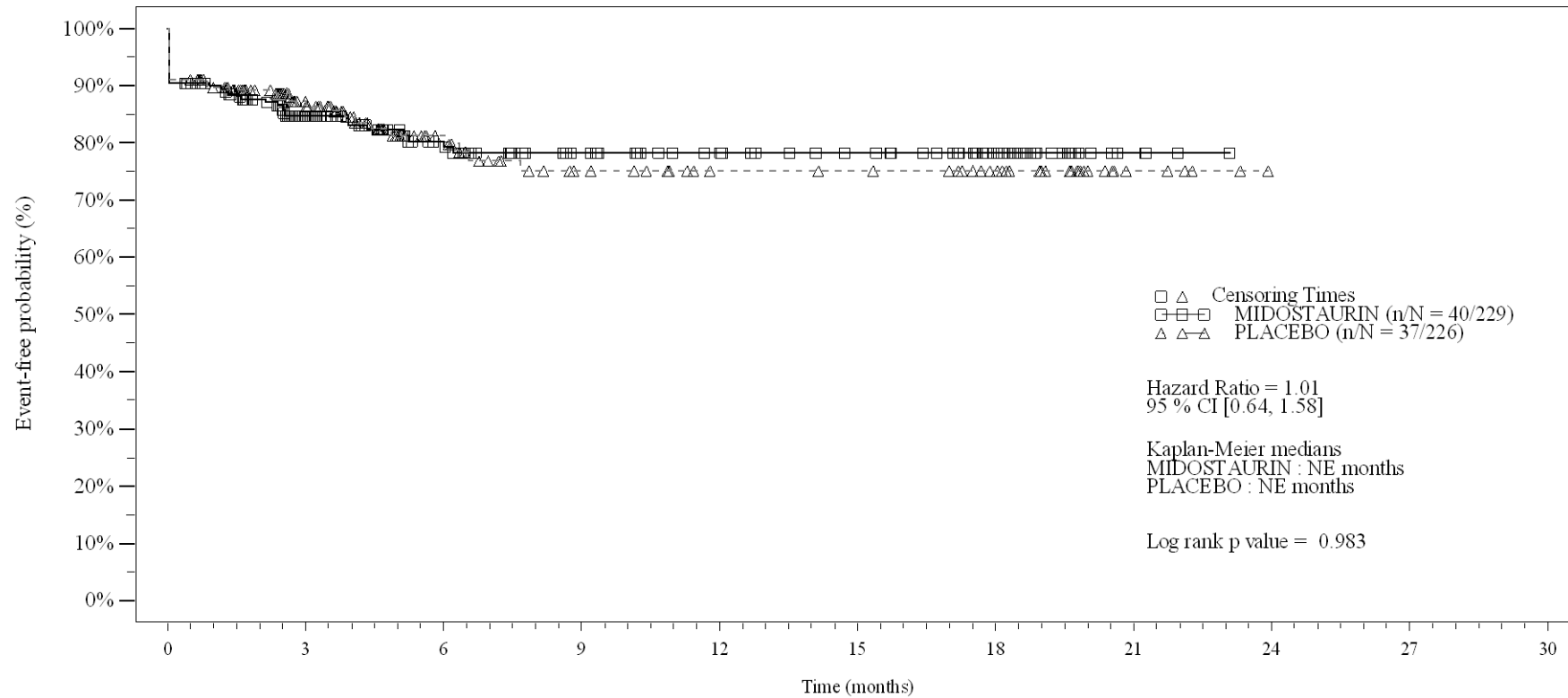
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	127	84	67	53	48	28	5	0	0	0
PLACEBO	226	102	61	44	36	33	23	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Immune system disorders



No. of patients still at risk

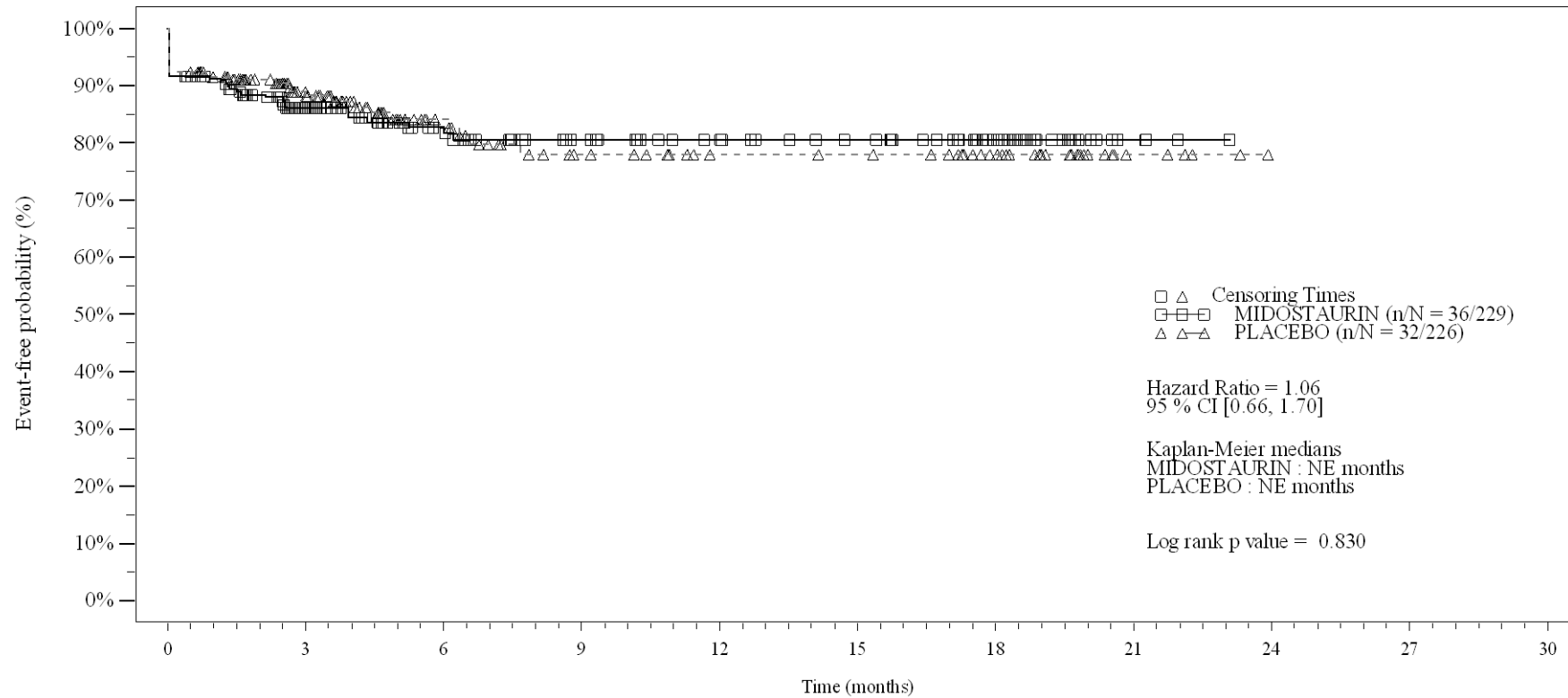
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	121	80	62	52	45	29	5	0	0	0
PLACEBO	226	108	58	39	31	30	23	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hypersensitivity



No. of patients still at risk

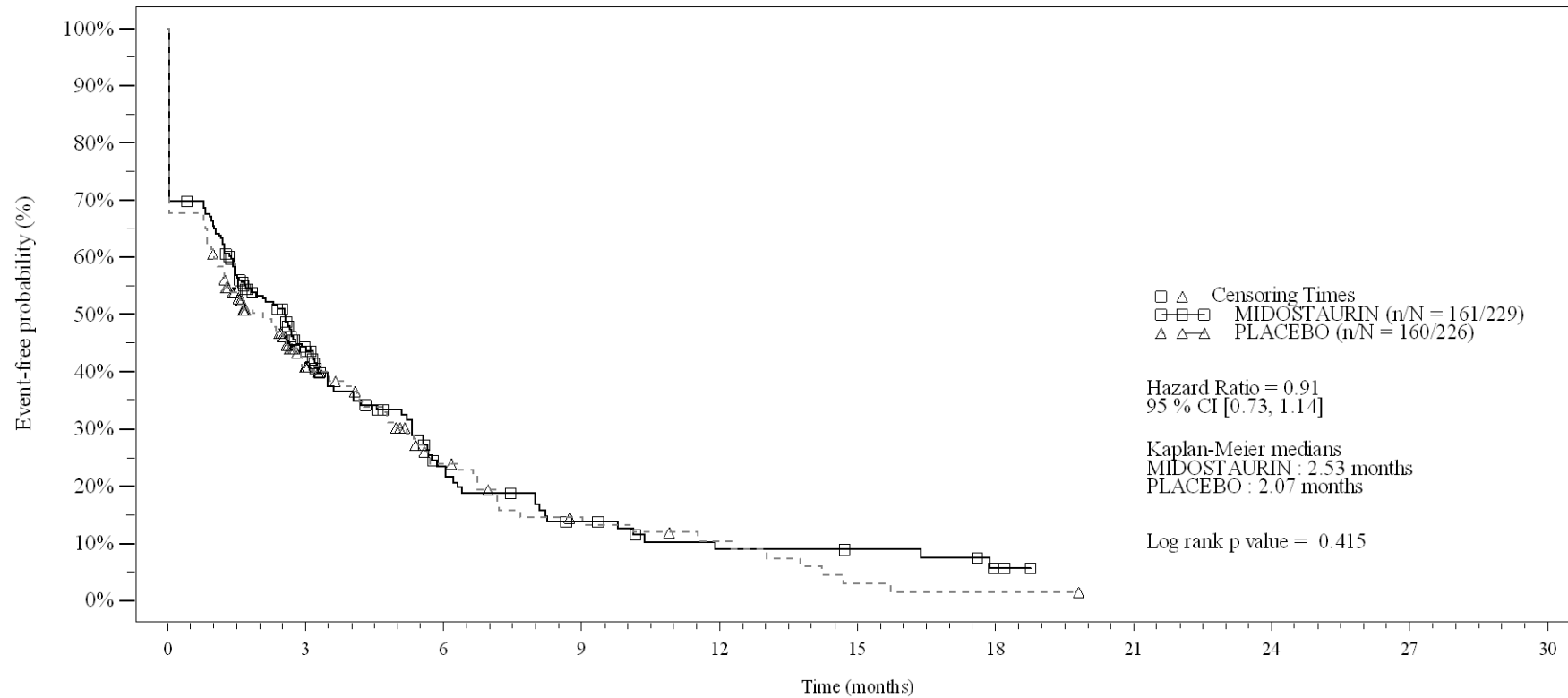
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	122	82	64	54	47	30	5	0	0	0
PLACEBO	226	111	61	42	34	33	24	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Infections and infestations



No. of patients still at risk

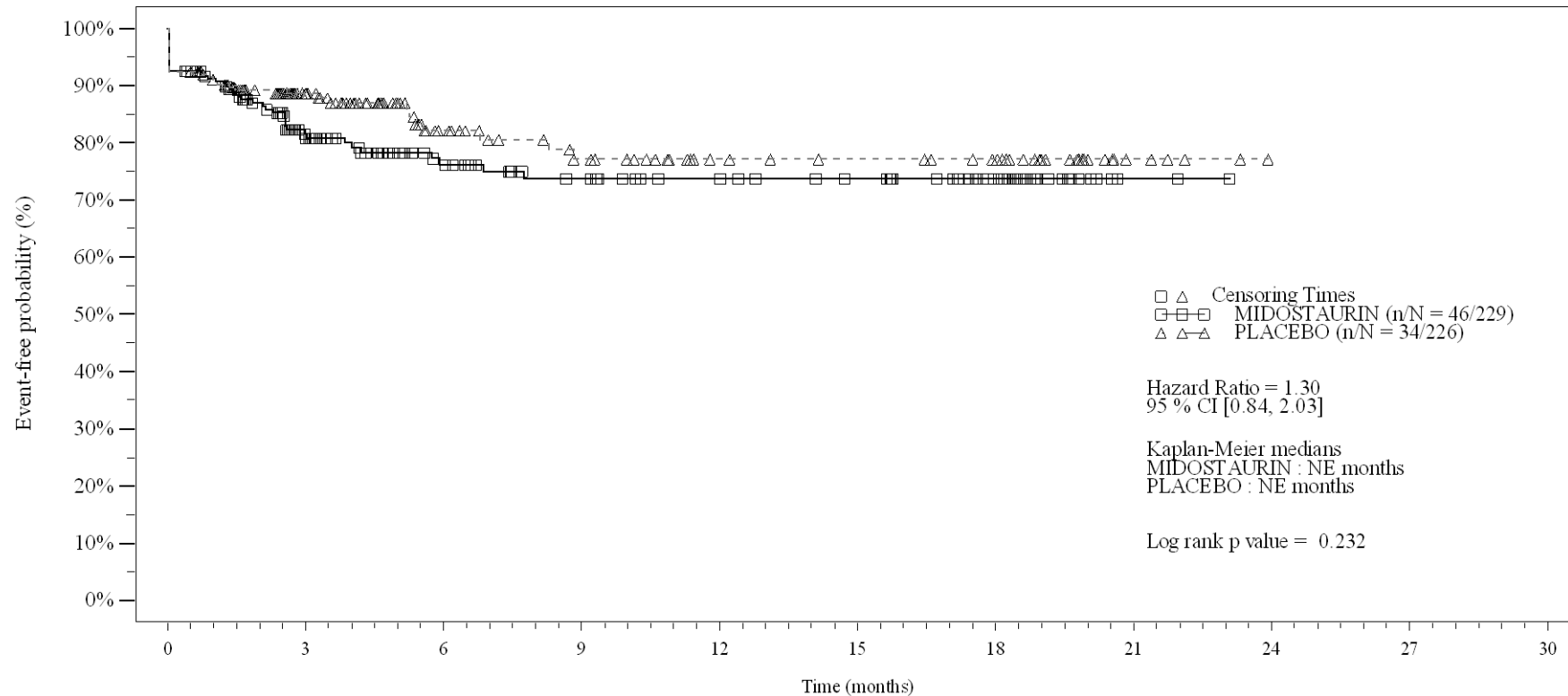
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	66	25	13	7	6	2	0	0	0	0
PLACEBO	226	51	22	11	7	2	1	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Device related infection



No. of patients still at risk

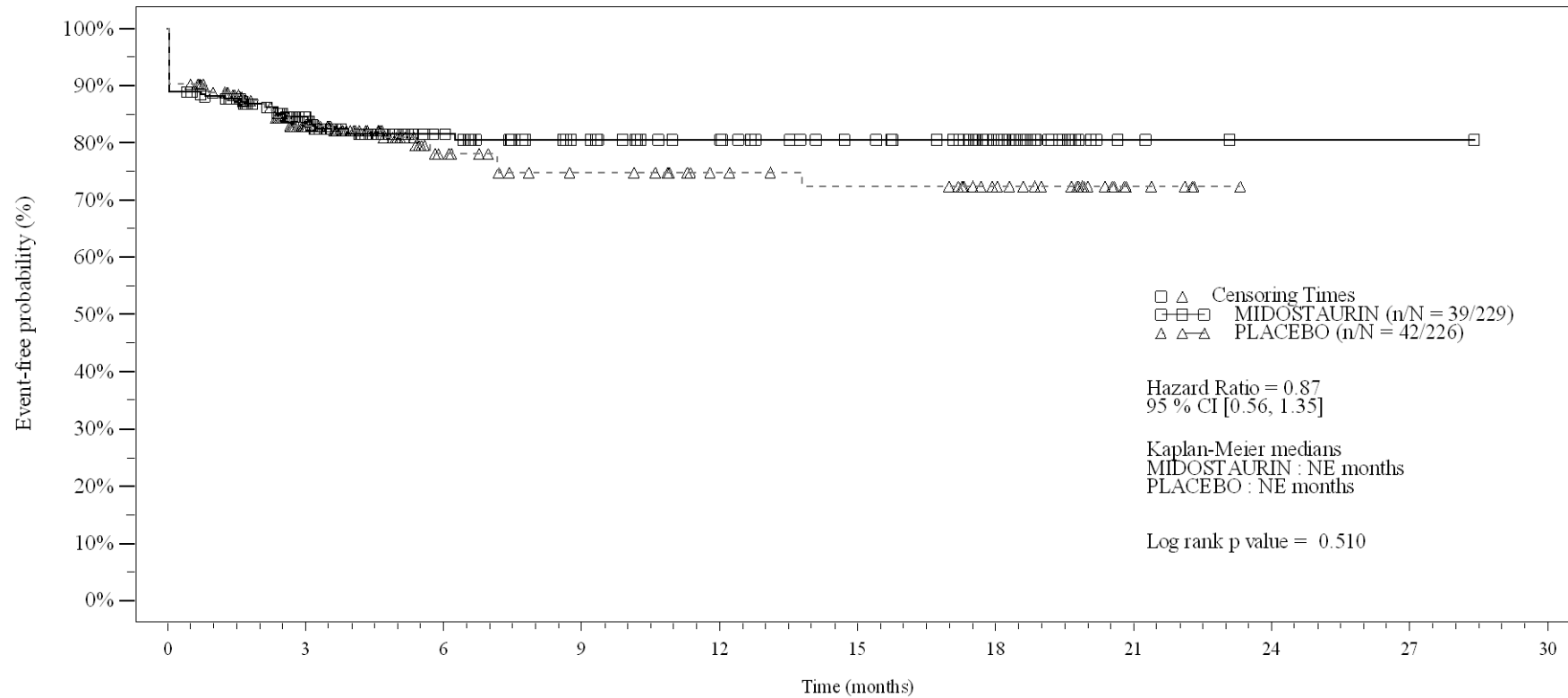
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	114	72	58	50	45	29	3	0	0	0
PLACEBO	226	111	61	44	32	29	25	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Pneumonia



No. of patients still at risk

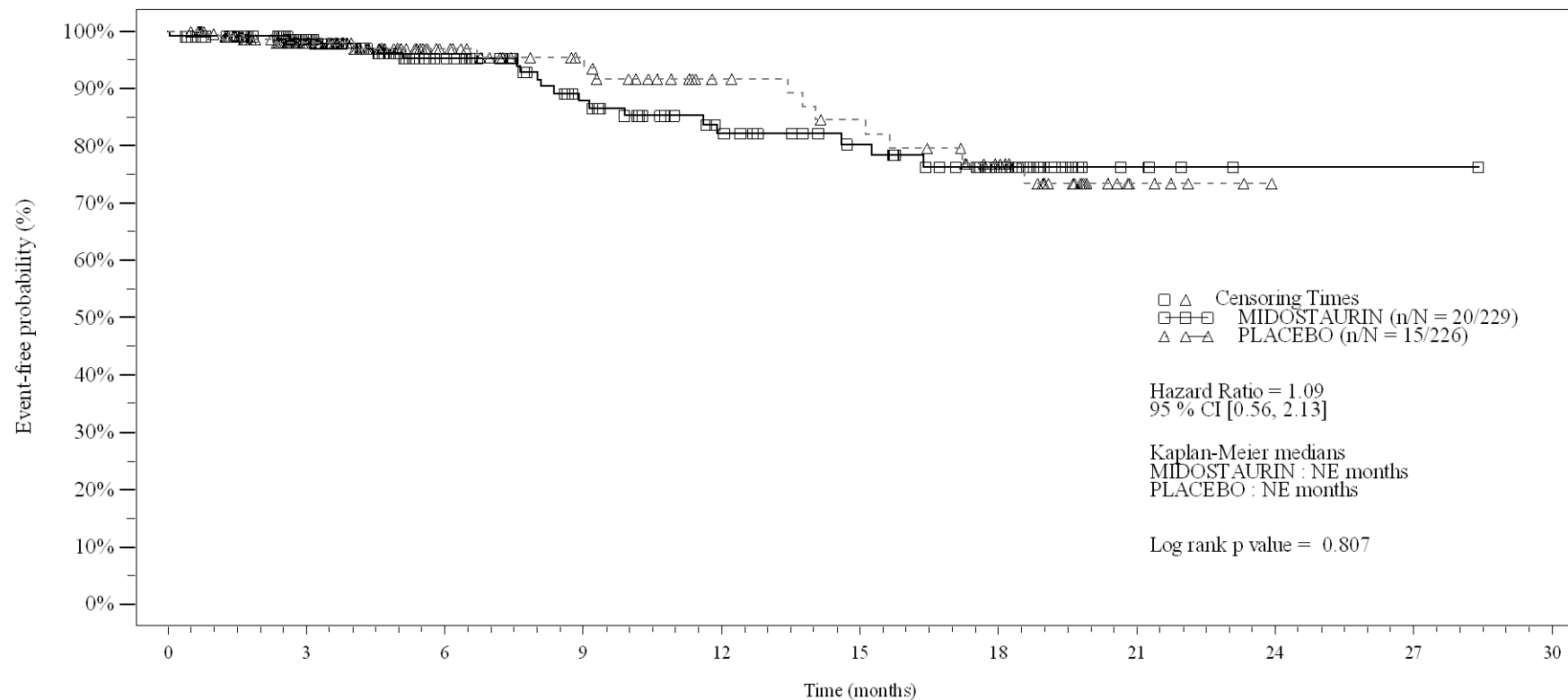
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAUURIN	229	125	80	64	54	45	30	3	1	1	0
PLACEBO	226	99	52	40	33	30	23	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Nasopharyngitis



No. of patients still at risk

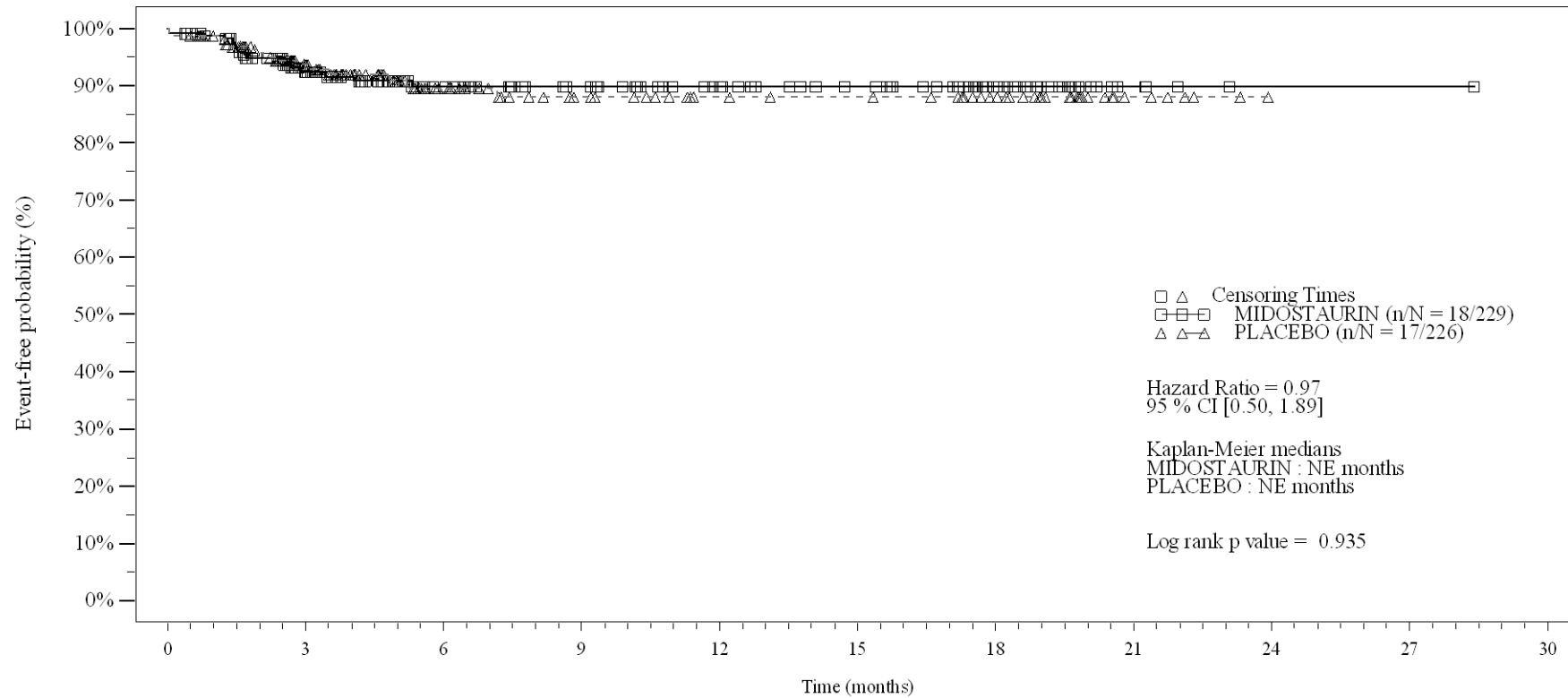
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	145	95	69	51	42	26	6	1	1	0
PLACEBO	226	121	69	52	39	34	25	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Conjunctivitis



No. of patients still at risk

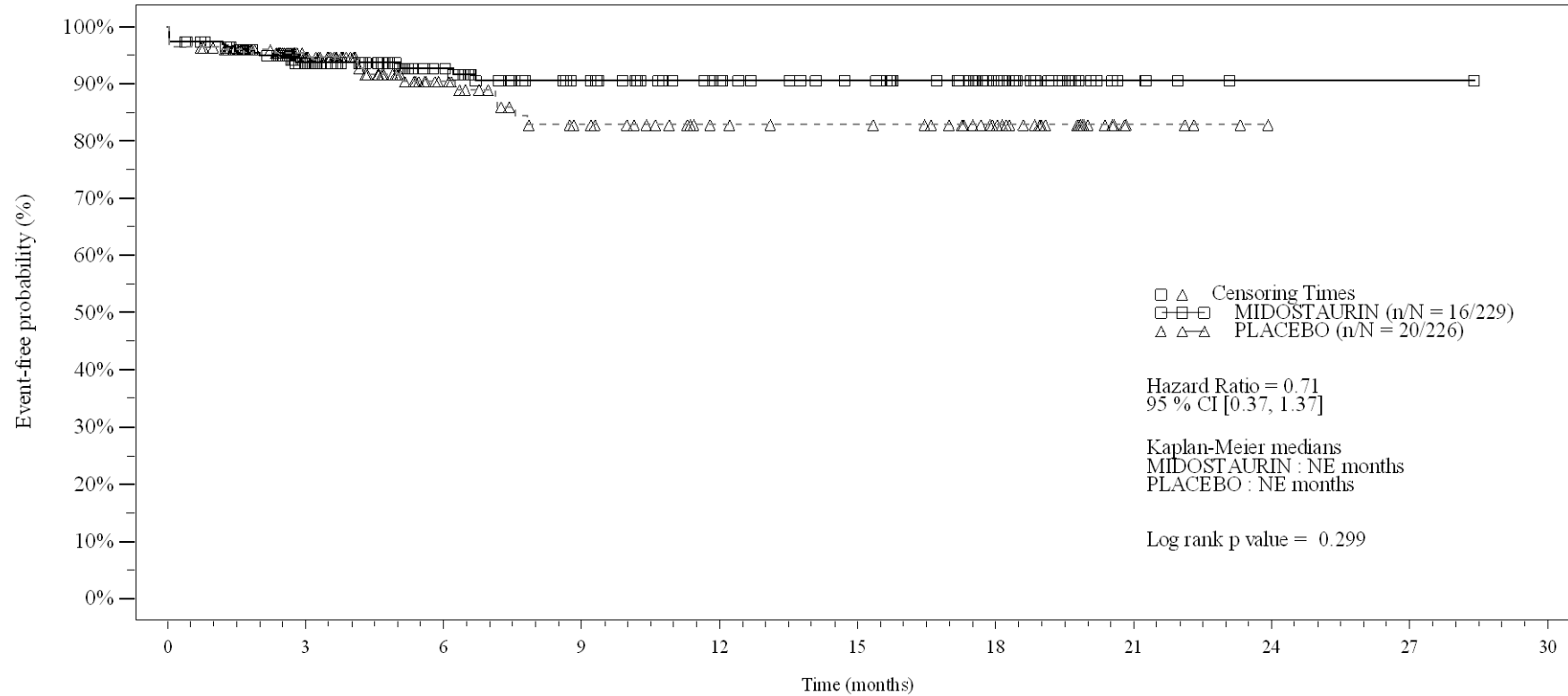
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	133	89	72	58	49	30	6	1	1	0
PLACEBO	226	115	63	45	36	34	26	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Sepsis



No. of patients still at risk

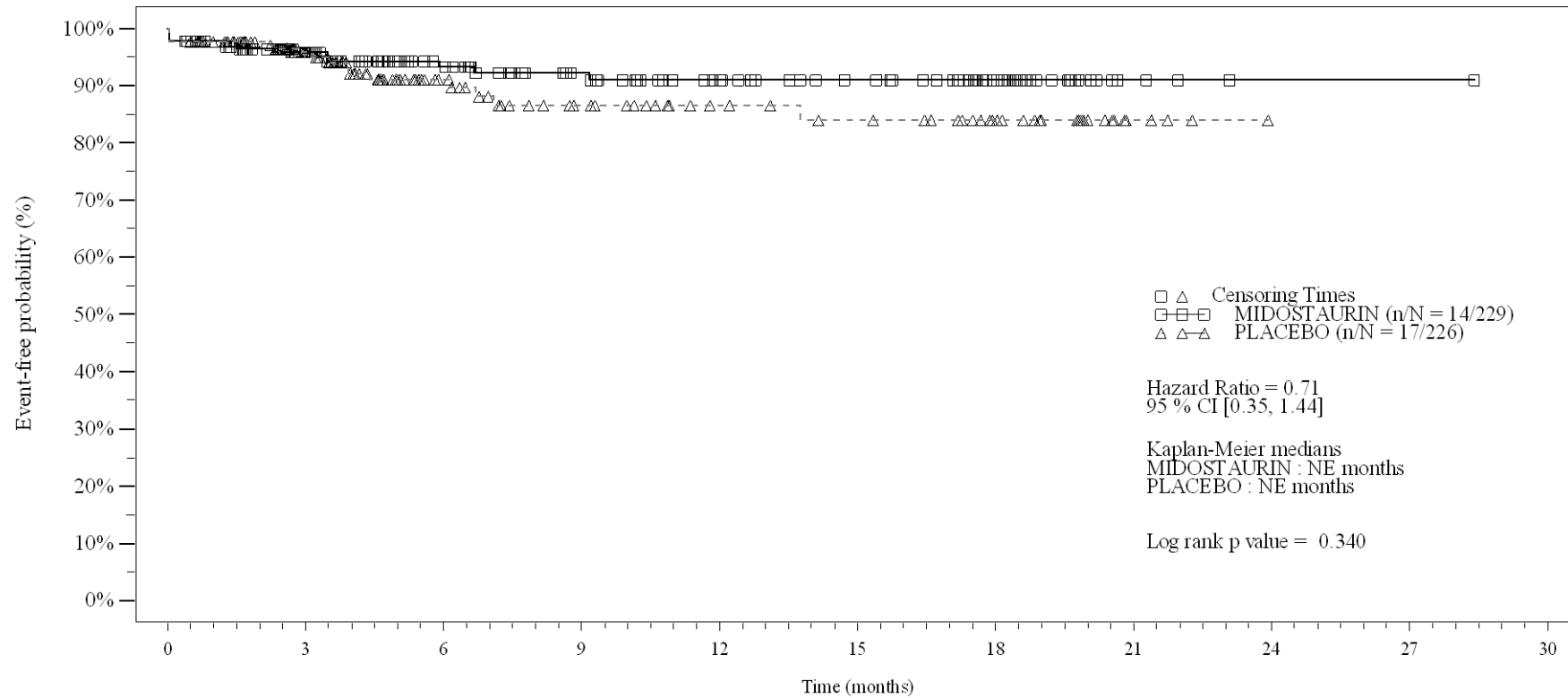
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDO-AURIN	229	138	93	71	57	49	30	5	1	1	0
PLACEBO	226	119	68	48	37	35	25	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Oral herpes



No. of patients still at risk

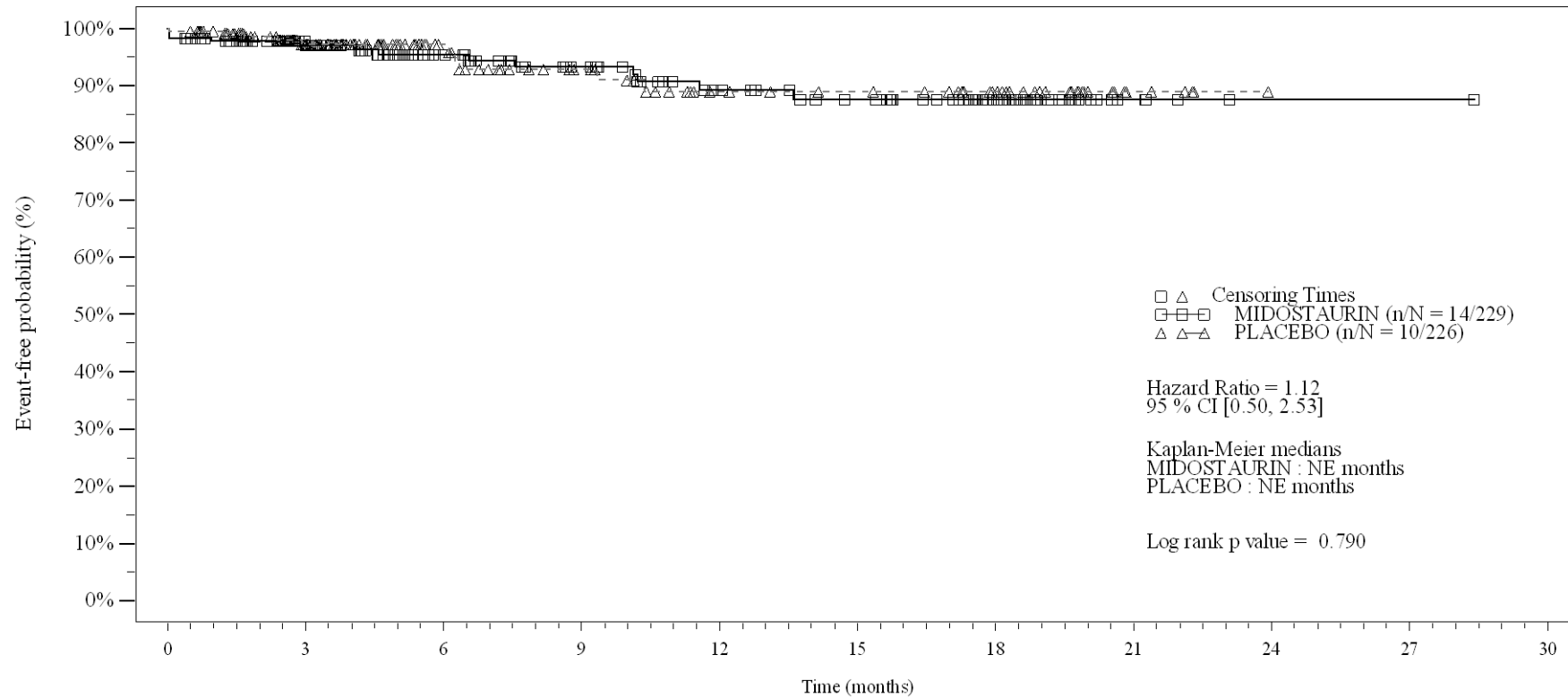
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	94	74	59	50	31	5	1	1	0
PLACEBO	226	119	66	46	36	32	23	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Rhinitis



No. of patients still at risk

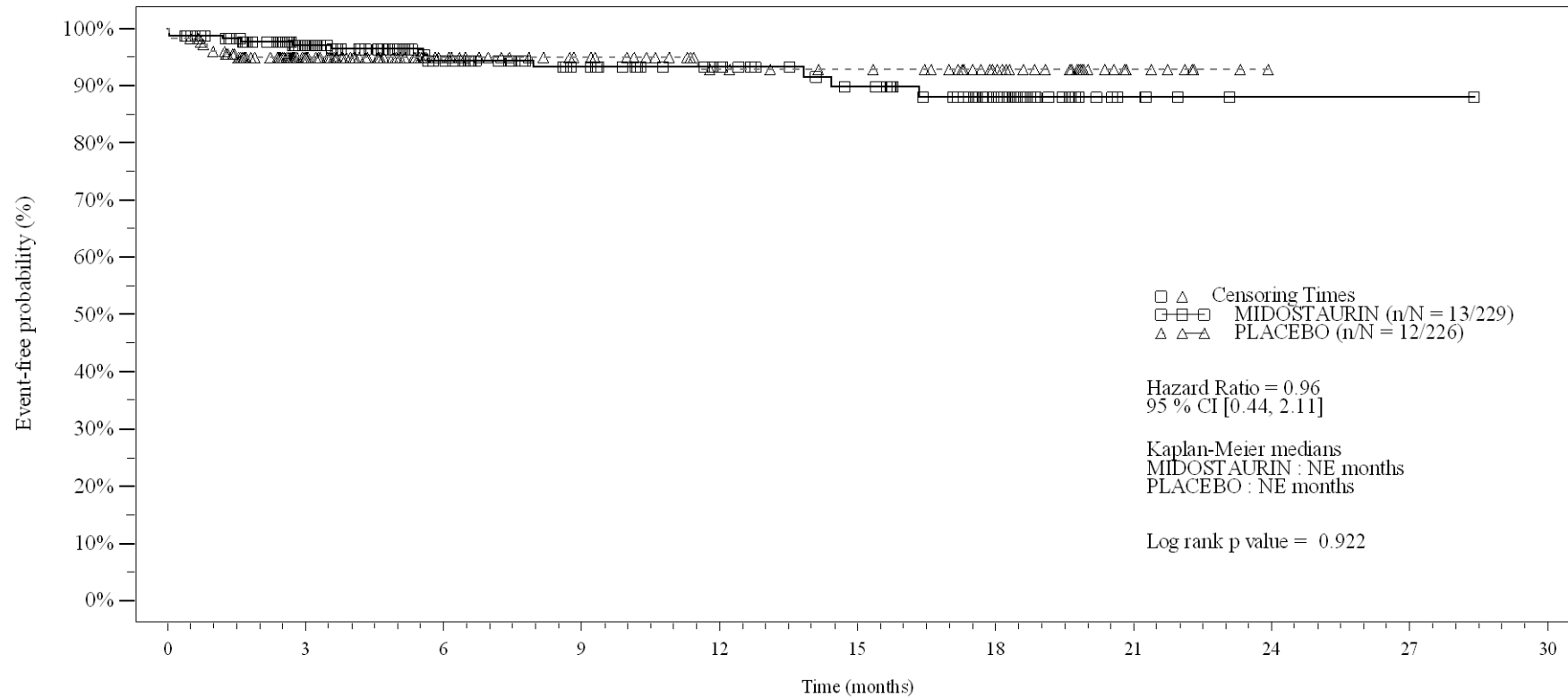
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	144	96	76	60	52	33	6	1	1	0
PLACEBO	226	120	70	50	37	34	26	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Cystitis



No. of patients still at risk

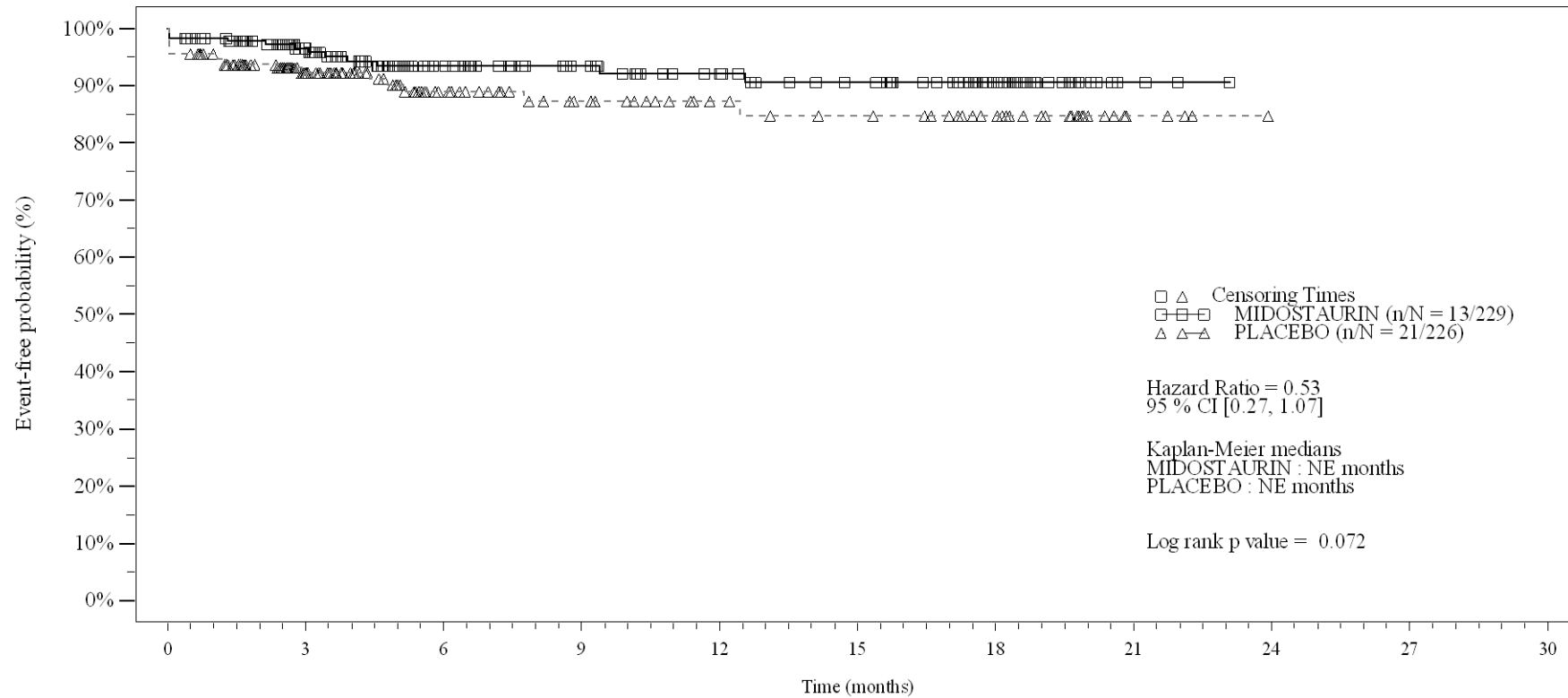
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	95	74	62	52	33	6	1	1	0
PLACEBO	226	118	69	54	42	39	28	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Urinary tract infection



No. of patients still at risk

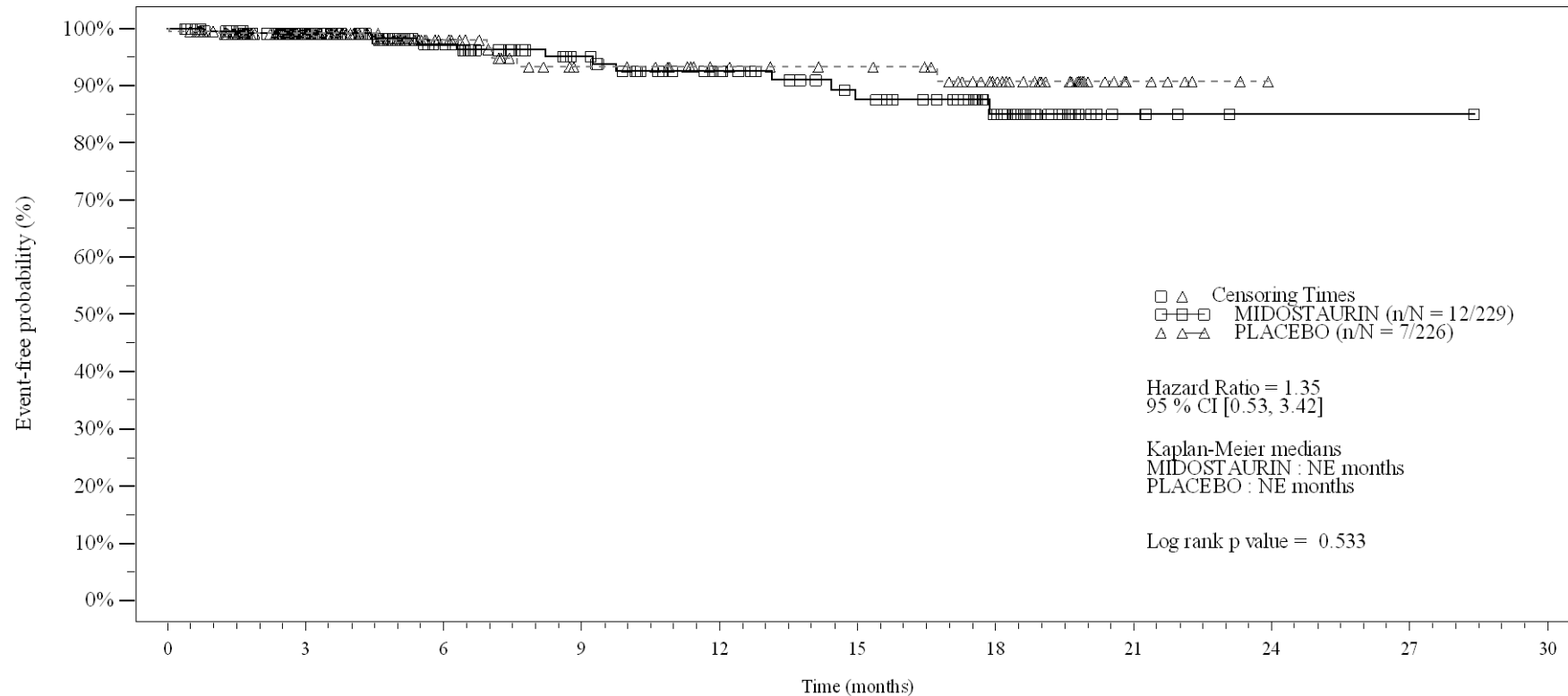
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	142	93	73	61	52	30	4	0	0	0
PLACEBO	226	112	64	46	36	32	24	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Upper respiratory tract infection



No. of patients still at risk

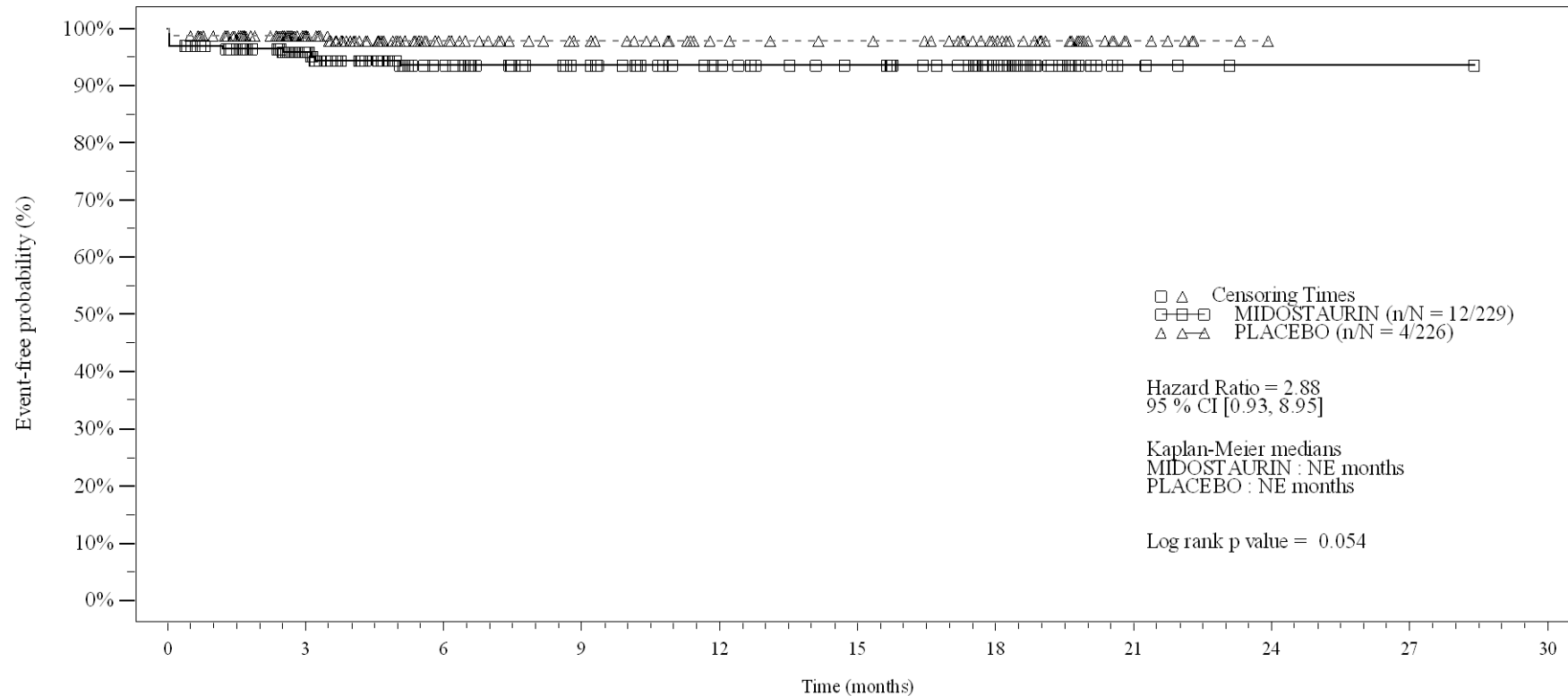
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	146	98	78	63	51	31	6	1	1	0
PLACEBO	226	123	71	51	43	40	29	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Vascular device infection



No. of patients still at risk

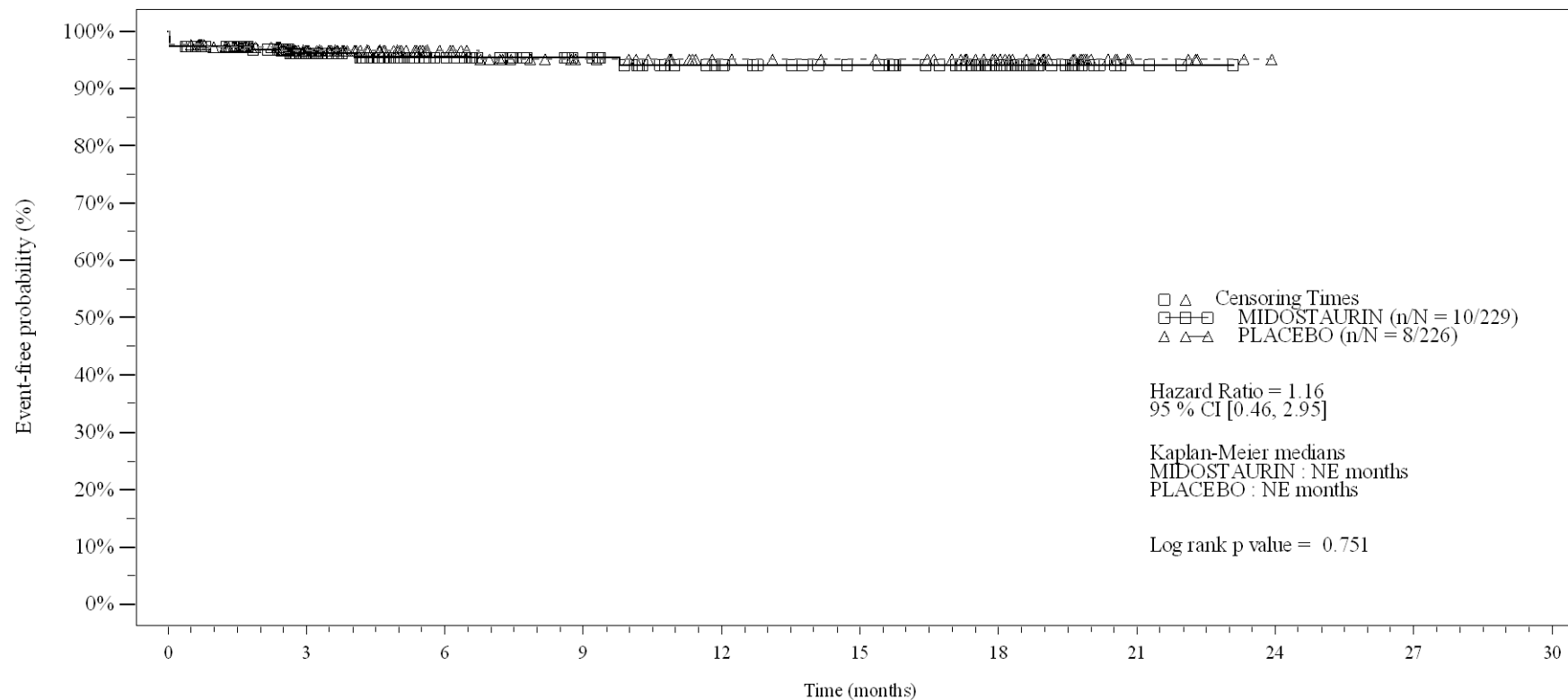
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	142	94	75	61	54	35	6	1	1	0
PLACEBO	226	124	74	57	45	42	31	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Cellulitis



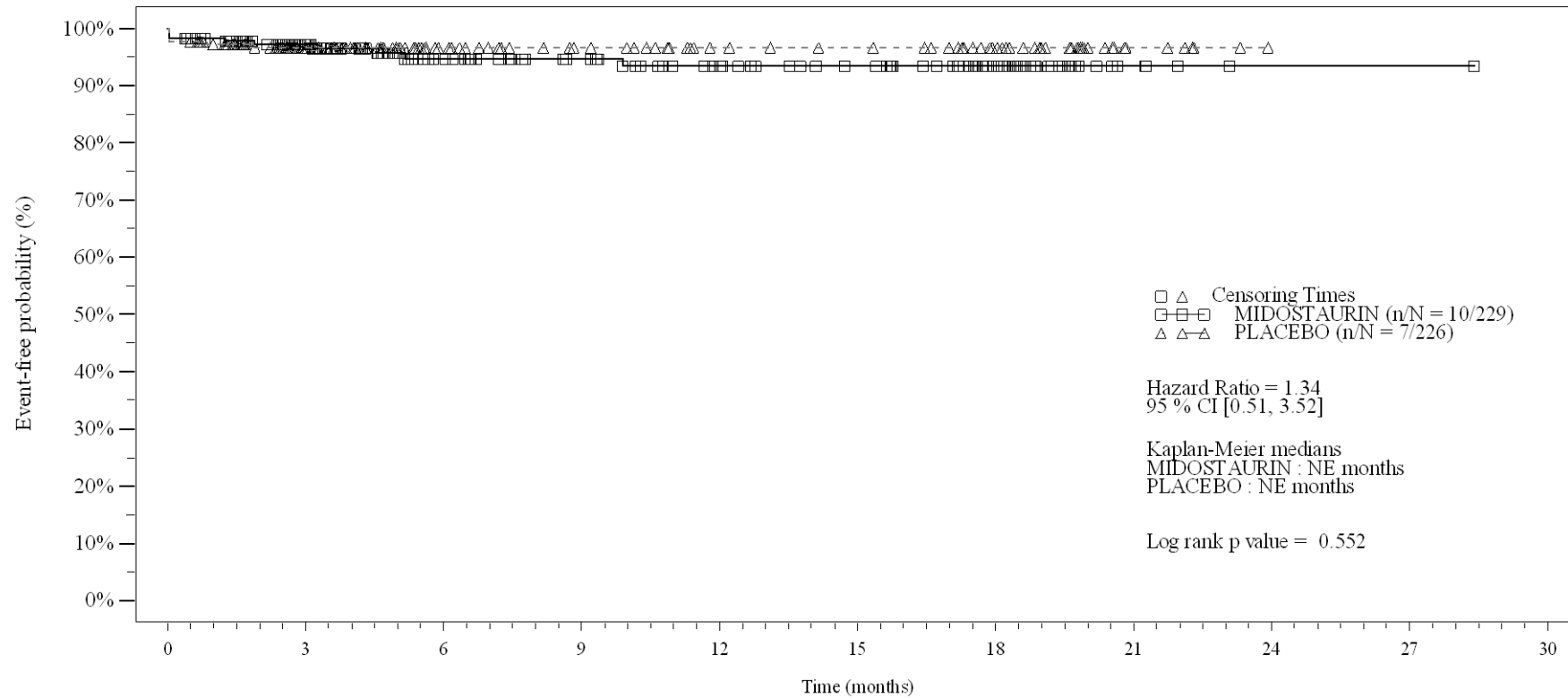
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	95	76	61	53	32	4	0	0	0	0
PLACEBO	226	118	71	53	43	40	29	5	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Folliculitis



No. of patients still at risk

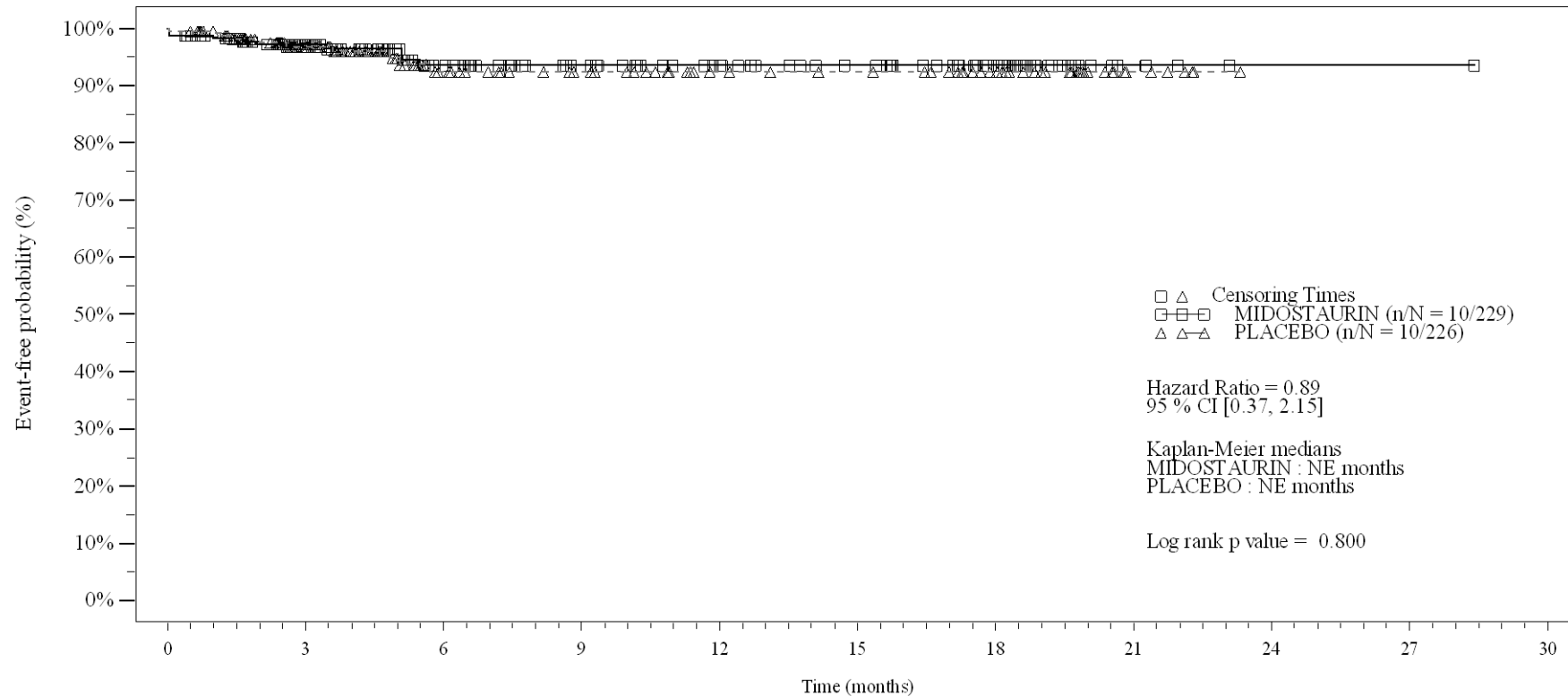
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	142	94	77	63	54	34	6	1	1	0
PLACEBO	226	120	71	55	44	41	30	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Infection



No. of patients still at risk

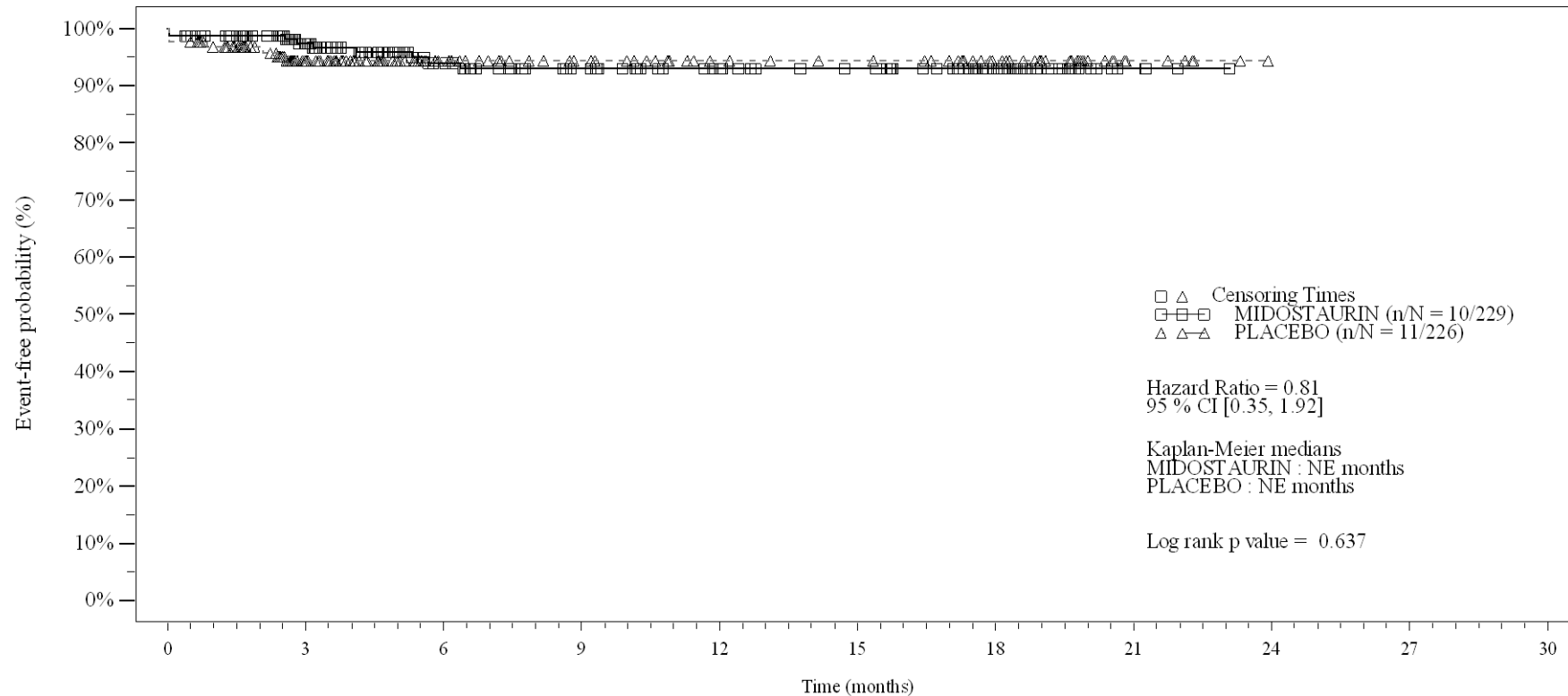
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	142	93	73	61	52	33	5	1	1	0
PLACEBO	226	121	67	54	42	39	29	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Lip infection



No. of patients still at risk

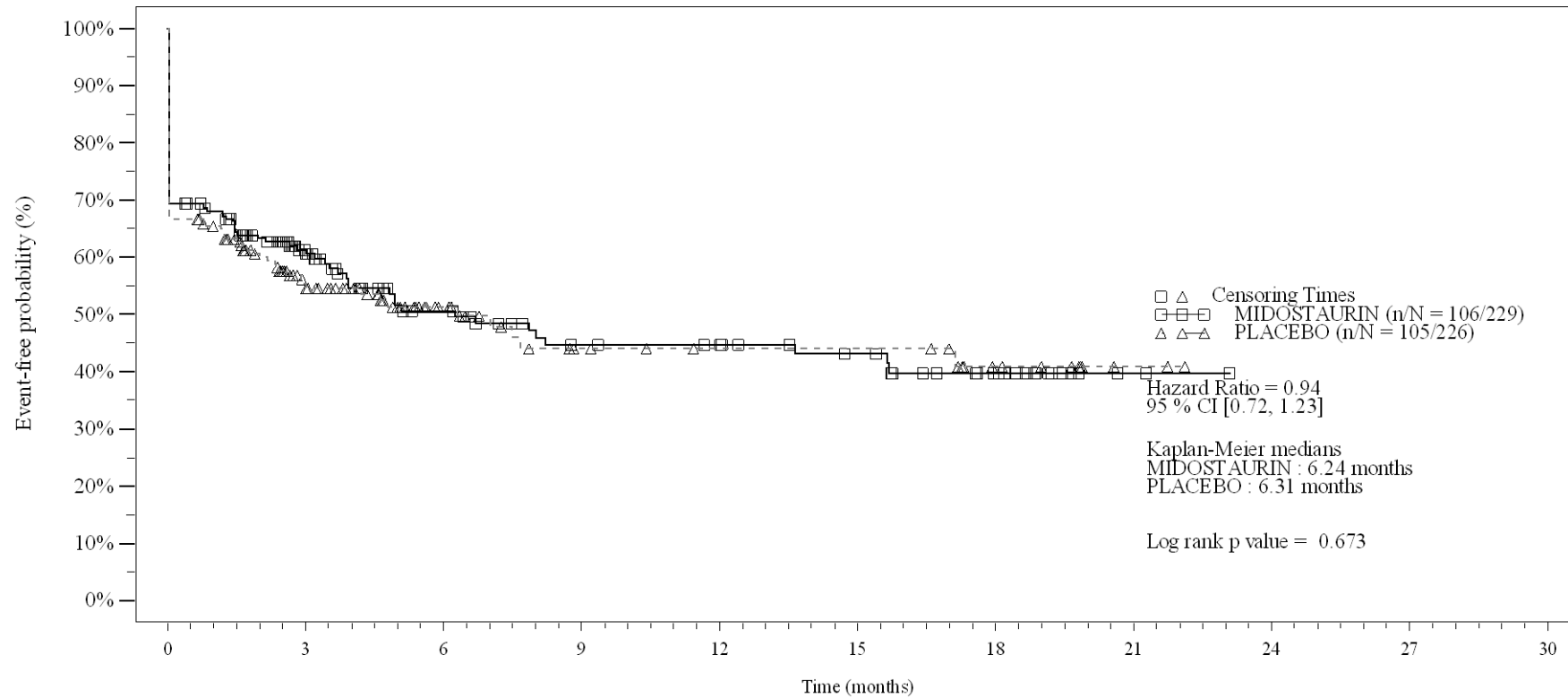
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	93	74	62	55	33	5	0	0	0
PLACEBO	226	117	69	53	42	39	28	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Injury, poisoning and procedural complications



No. of patients still at risk

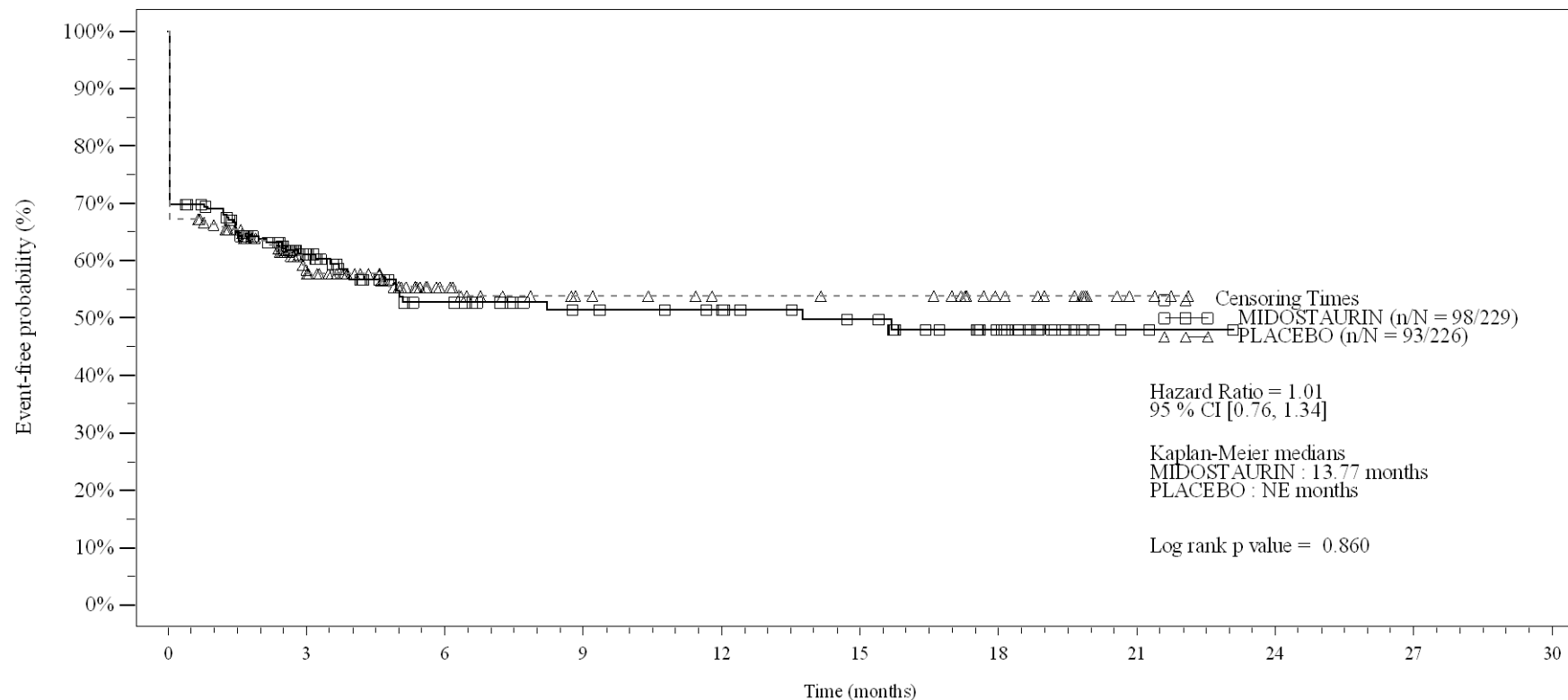
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	81	49	35	33	27	16	3	0	0	0
PLACEBO	226	69	34	19	16	16	9	2	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Radiation mucositis



No. of patients still at risk

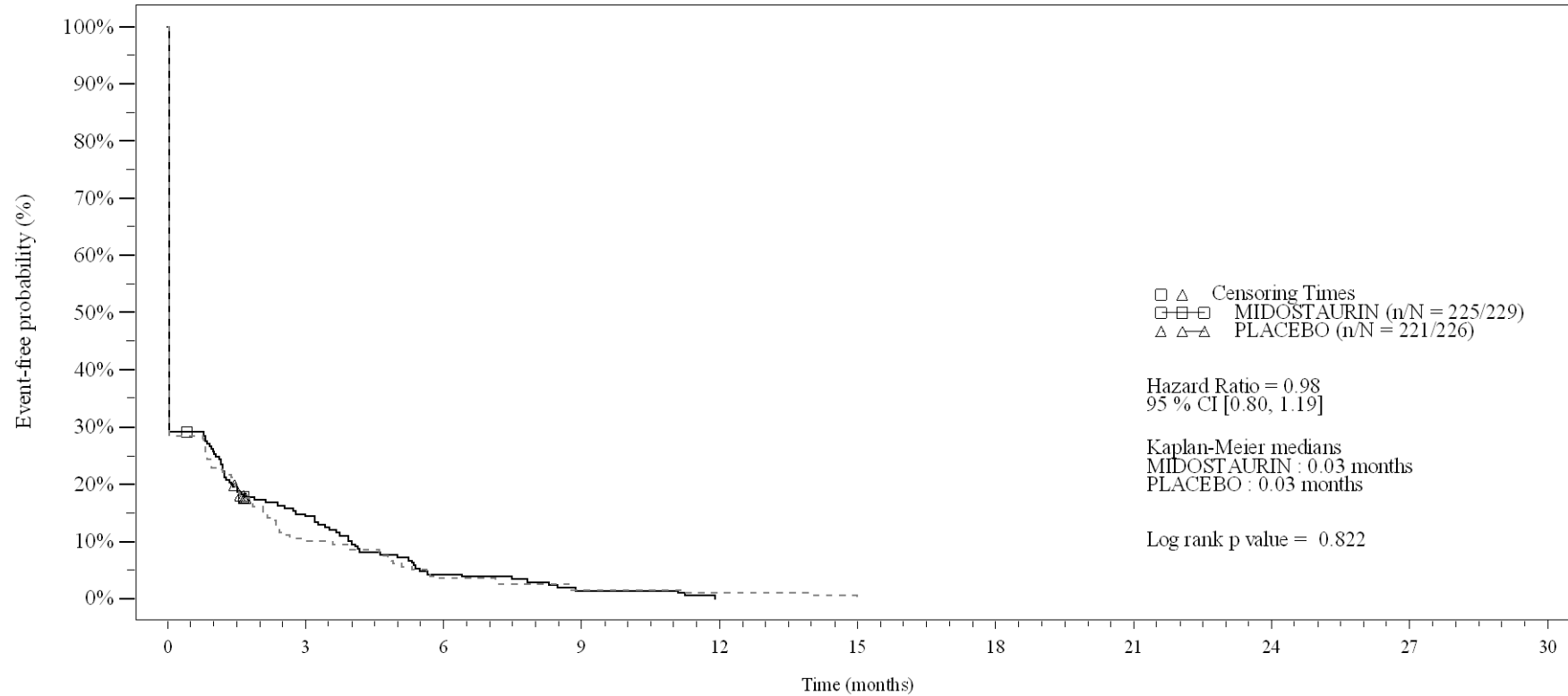
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	79	50	39	36	30	18	3	0	0	0
PLACEBO	226	72	37	25	21	20	13	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Investigations



No. of patients still at risk

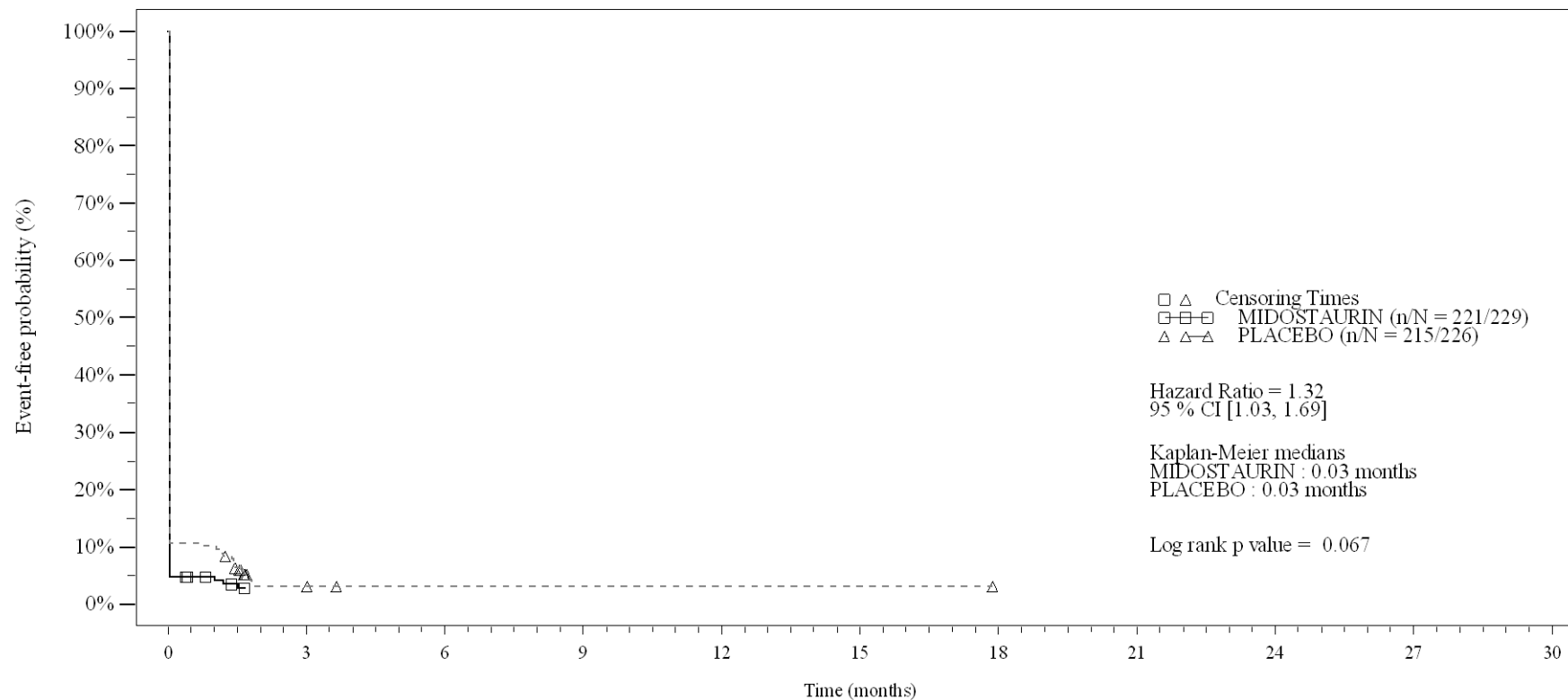
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	30	9	3	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	226	21	7	3	2	0	0	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Haemoglobin decreased



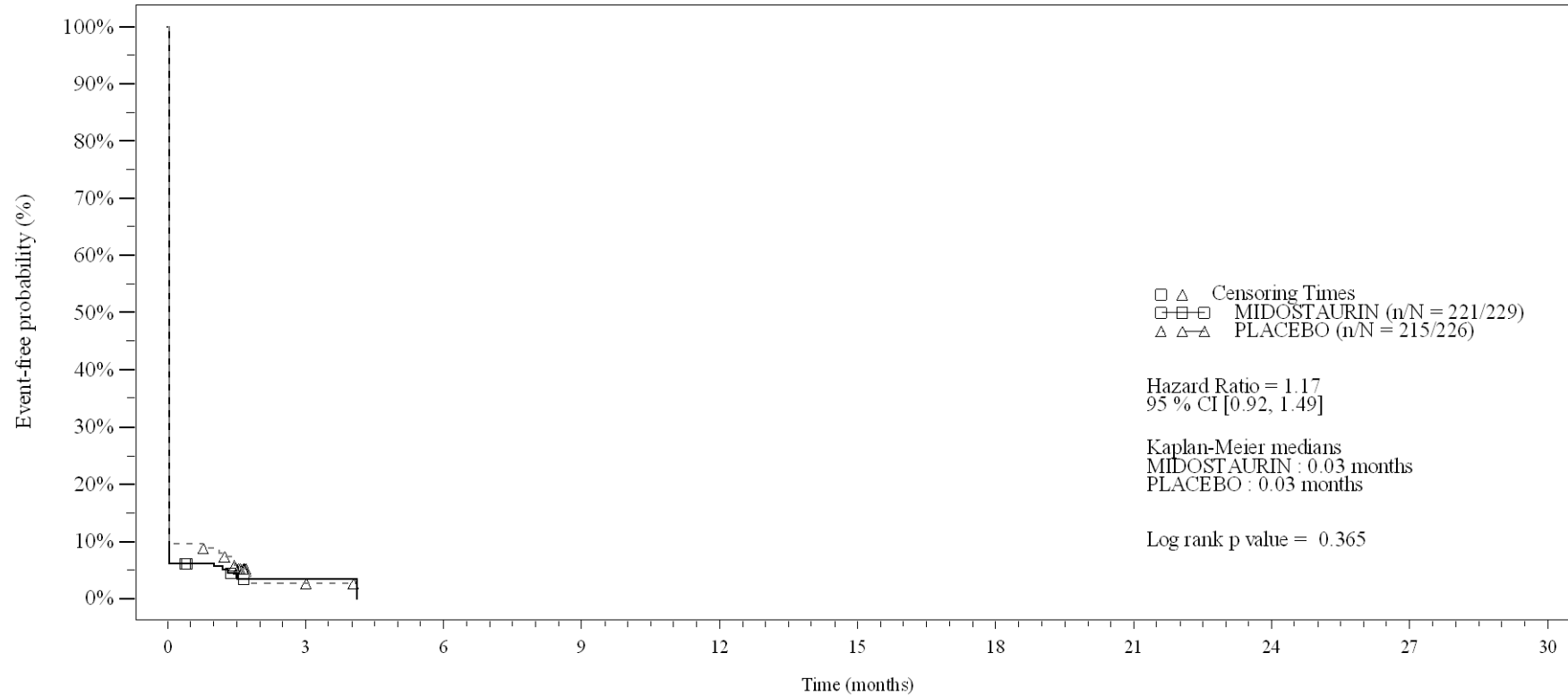
No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	226	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Platelet count decreased



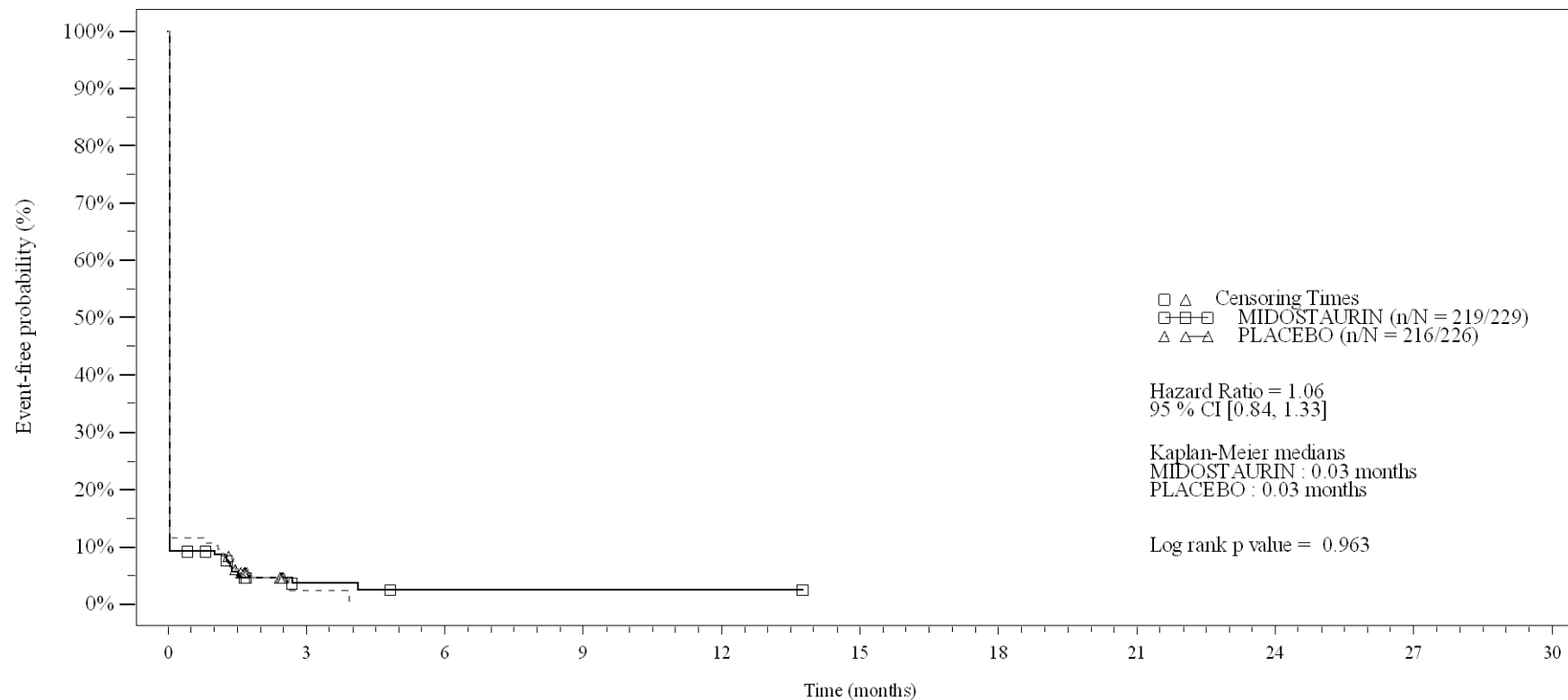
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	226		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Neutrophil count decreased



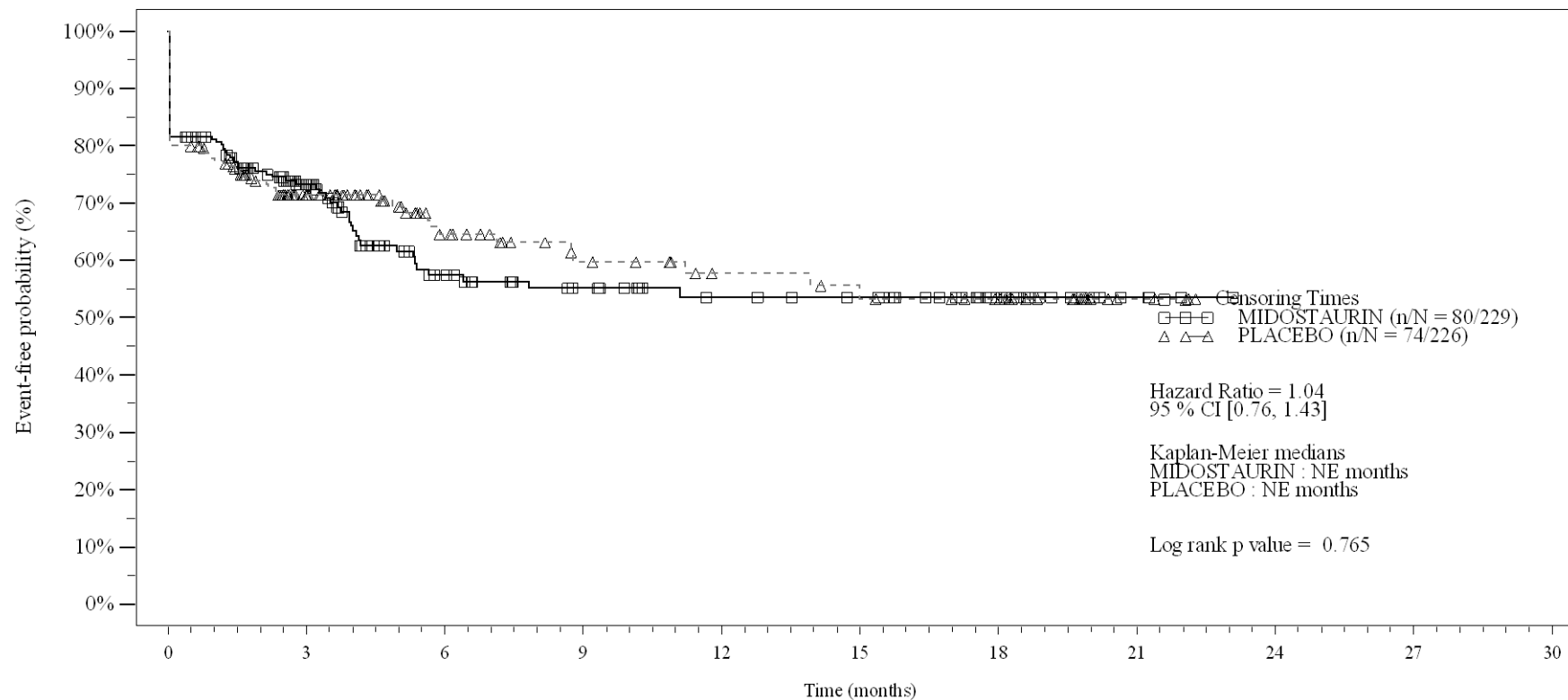
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	226	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Alanine aminotransferase increased



Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	106	54	42	34	31	17	4	0	0	0
PLACEBO	226	92	51	34	27	24	20	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

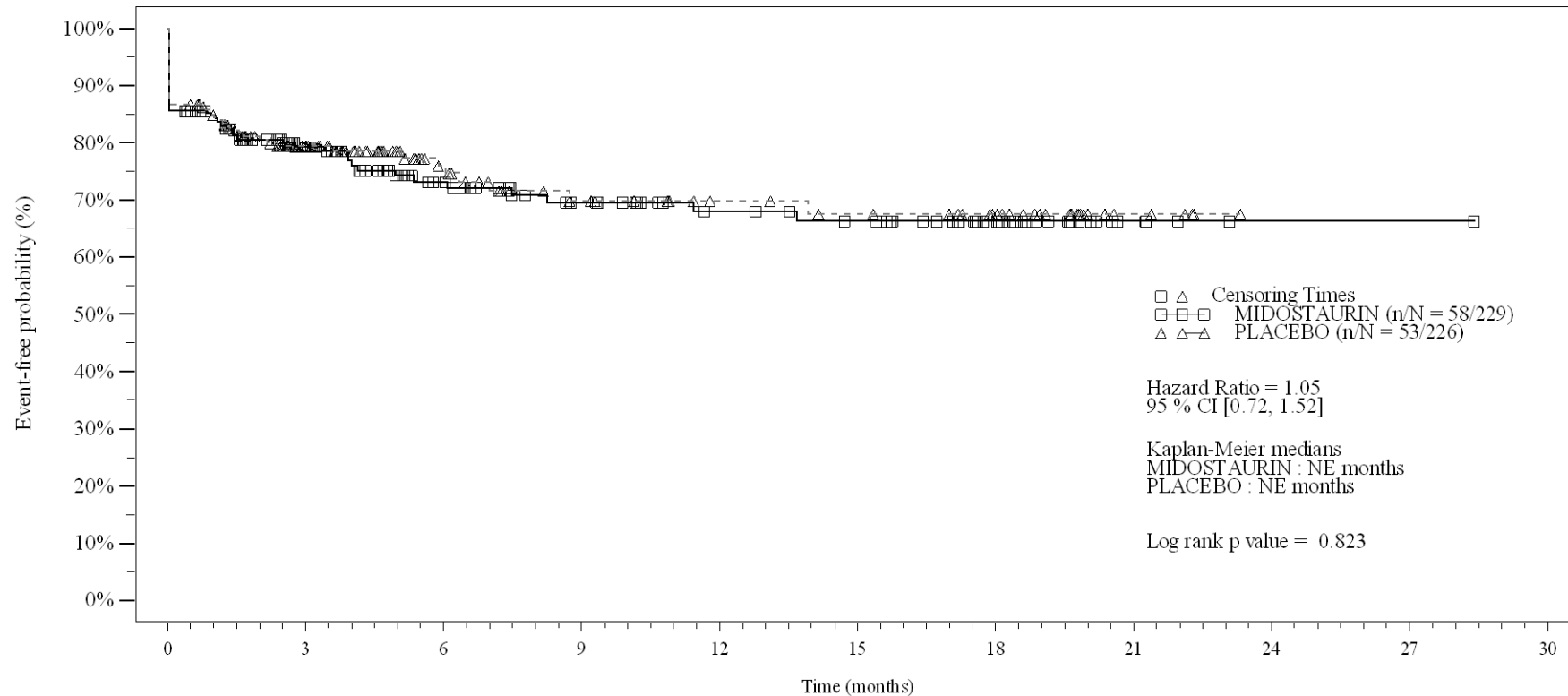
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saff4_12a.sas - 27JUN2023 12:50

Final version

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Aspartate aminotransferase increased



No. of patients still at risk

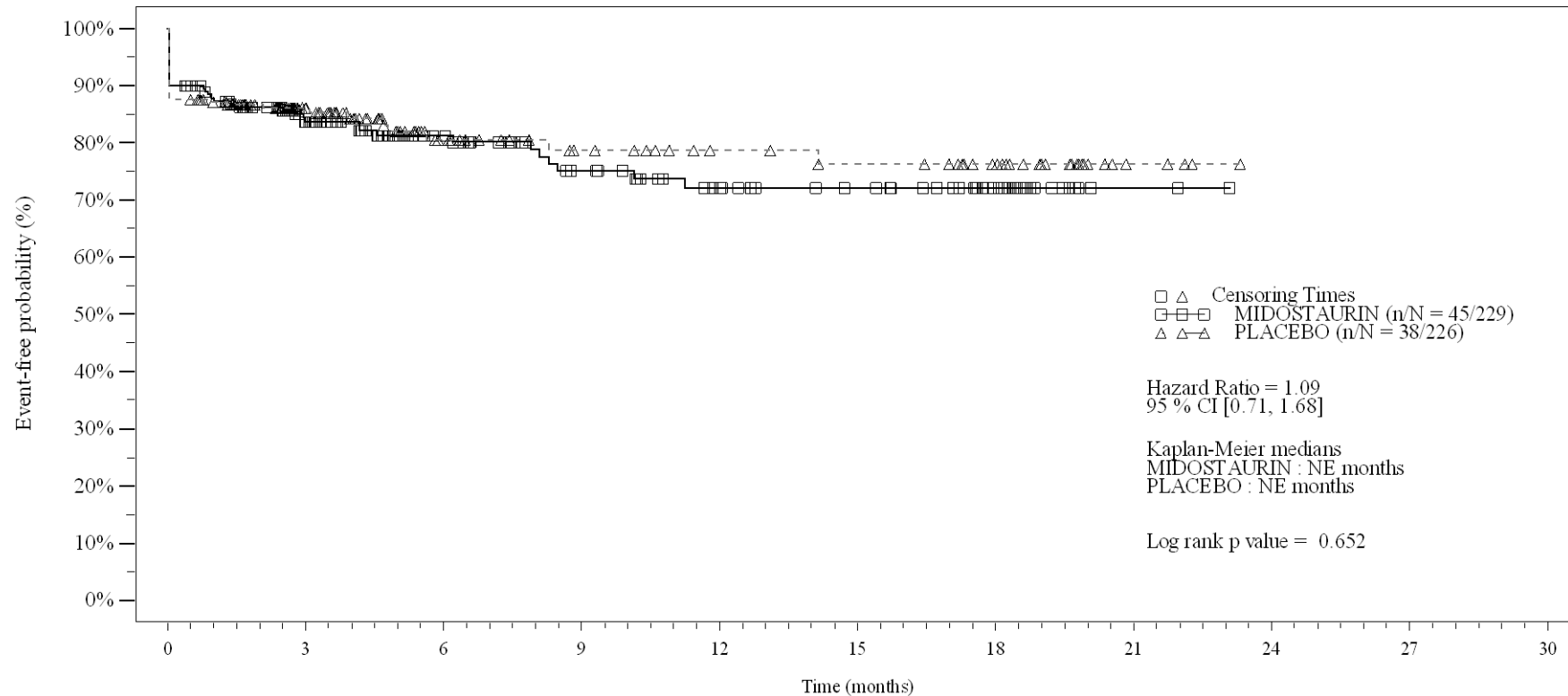
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	115	69	52	42	38	24	5	1	1	0
PLACEBO	226	100	56	38	31	28	22	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Electrocardiogram QT prolonged



No. of patients still at risk

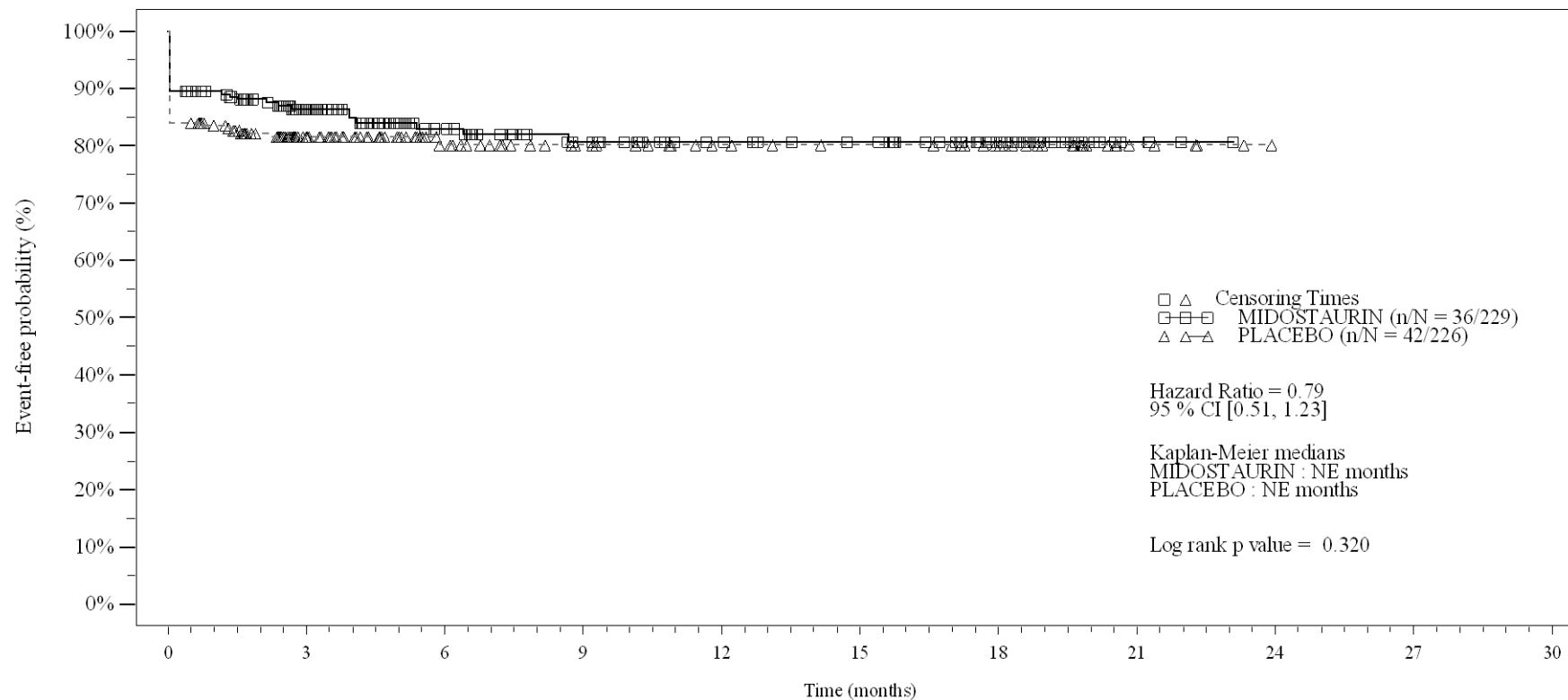
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	121	78	57	44	37	22	2	0	0	0
PLACEBO	226	106	55	40	33	30	23	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Gamma-glutamyltransferase increased



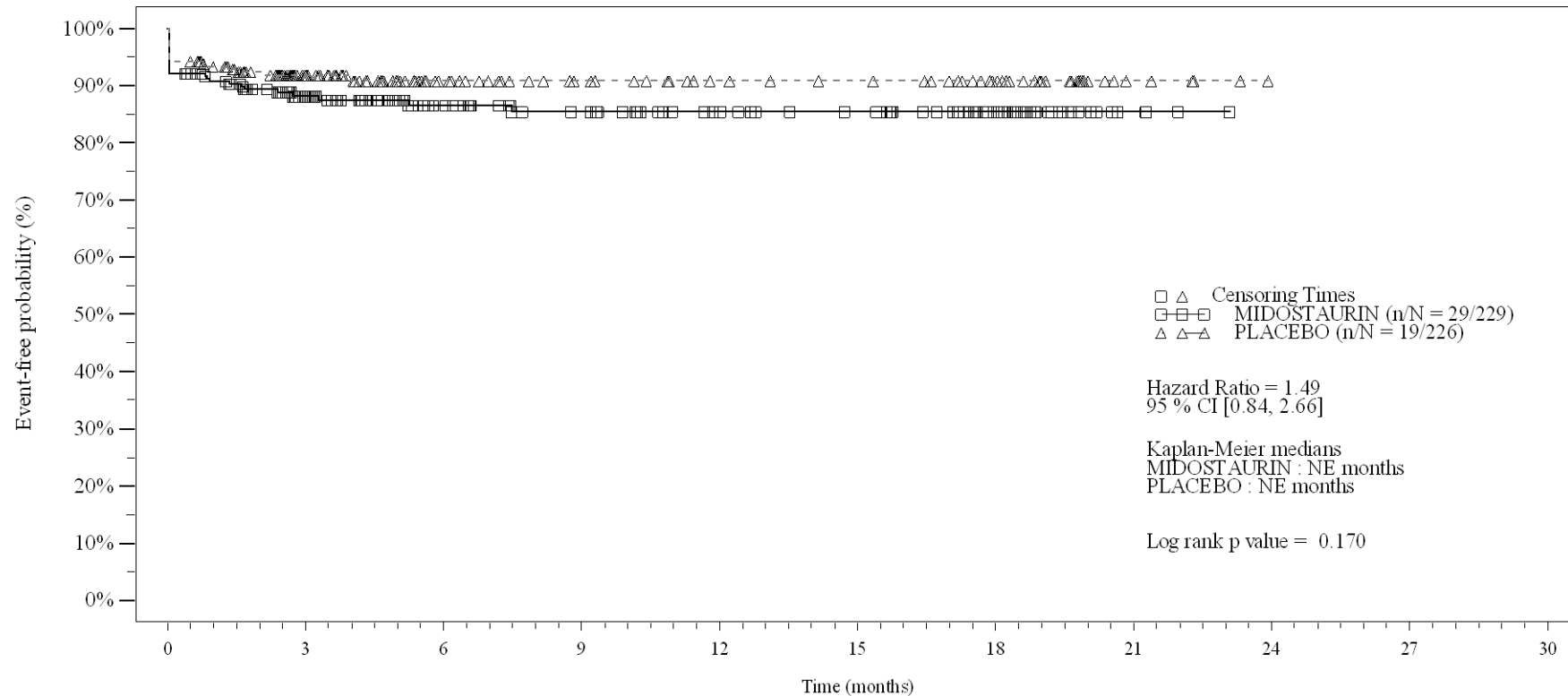
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	129	82	63	50	45	28	4	0	0	0	0
PLACEBO	226	96	56	39	31	28	22	5	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Activated partial thromboplastin time pr



No. of patients still at risk

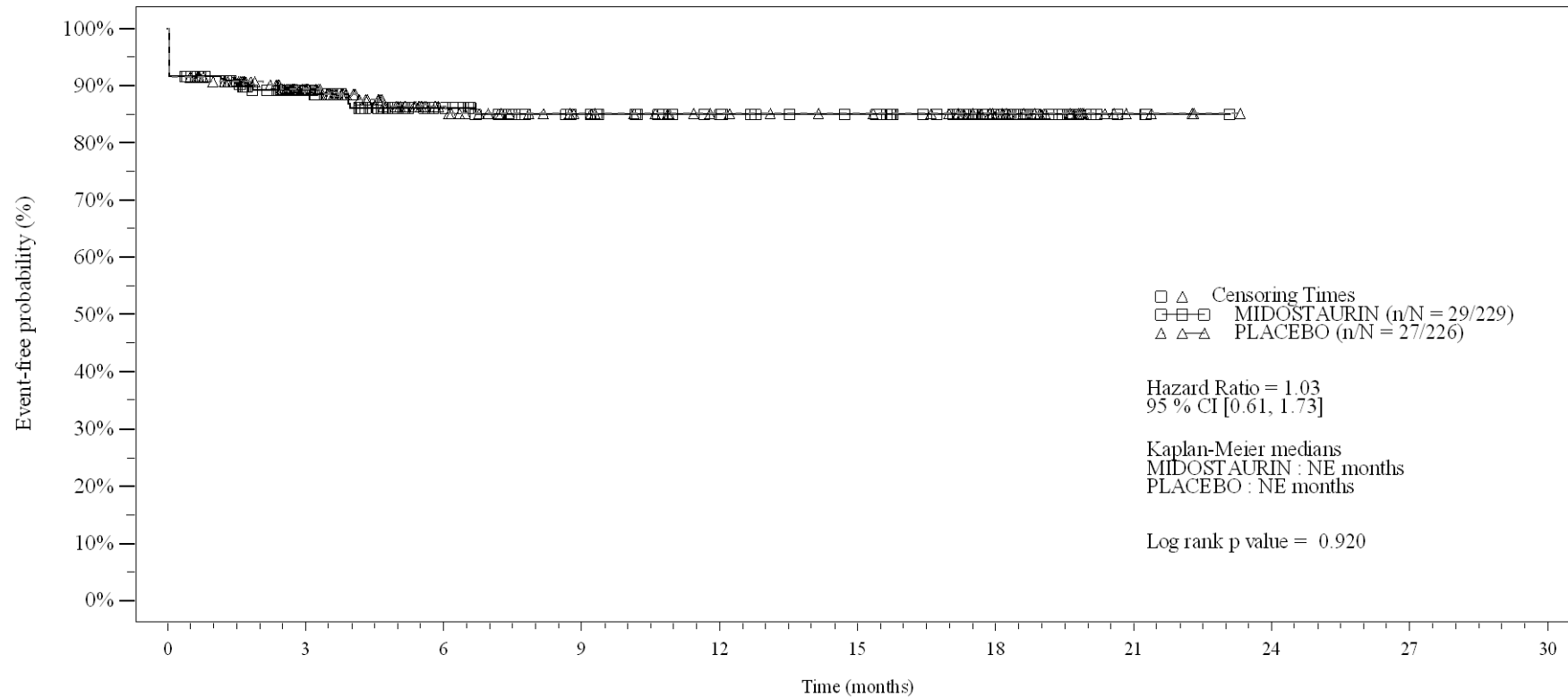
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	130	86	70	56	50	30	4	0	0	0
PLACEBO	226	113	66	49	40	37	27	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Blood bilirubin increased



No. of patients still at risk

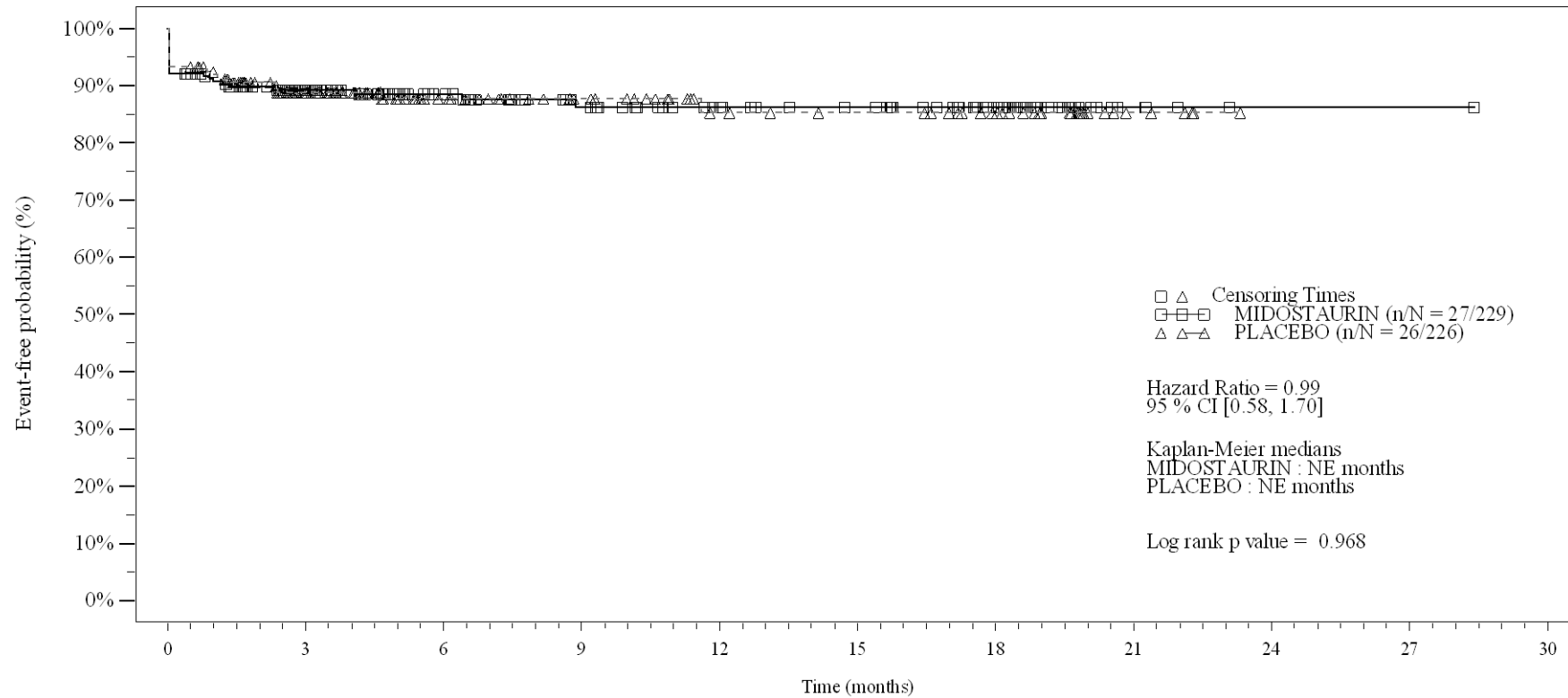
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	128	84	66	55	49	29	3	0	0	0
PLACEBO	226	109	63	45	37	34	24	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Blood alkaline phosphatase increased



No. of patients still at risk

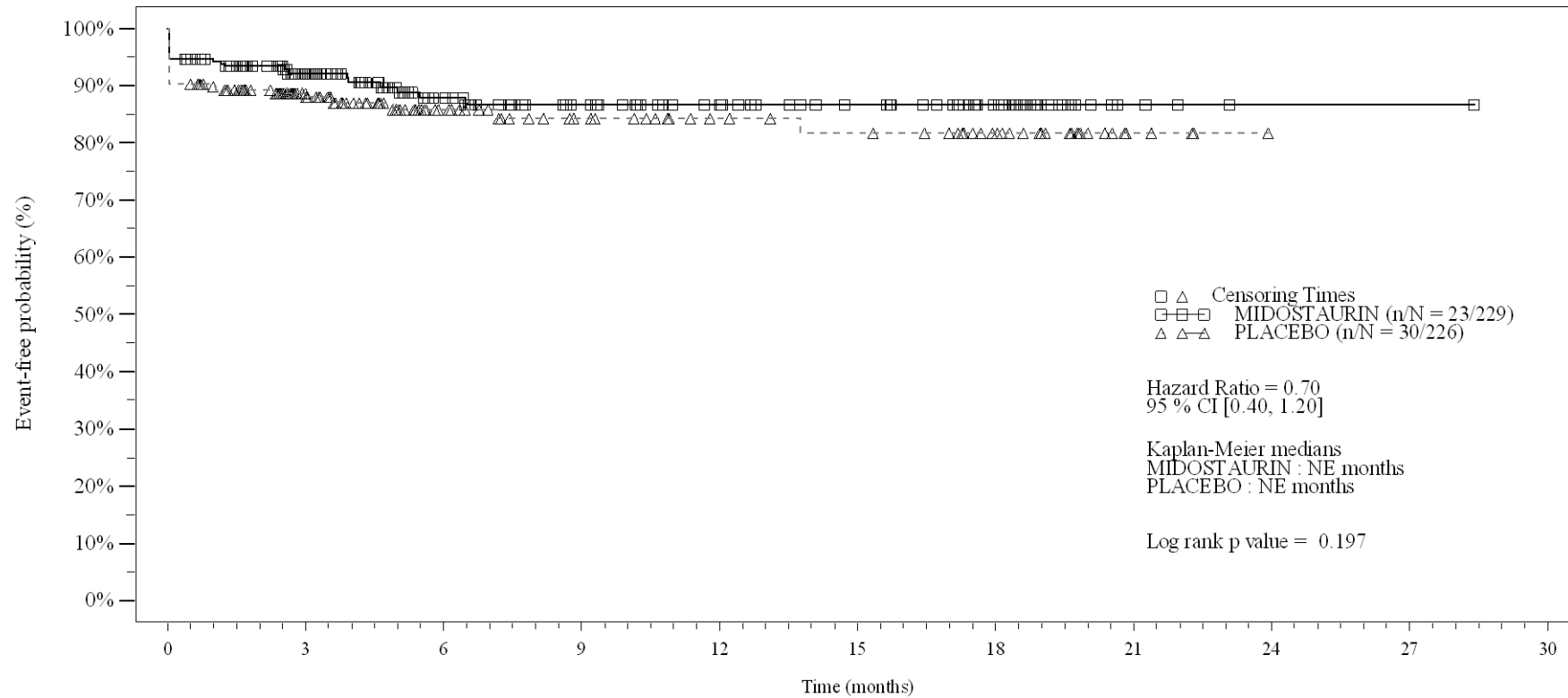
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	135	90	71	58	52	34	6	1	1	0
PLACEBO	226	107	63	47	34	31	24	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:C-reactive protein increased



No. of patients still at risk

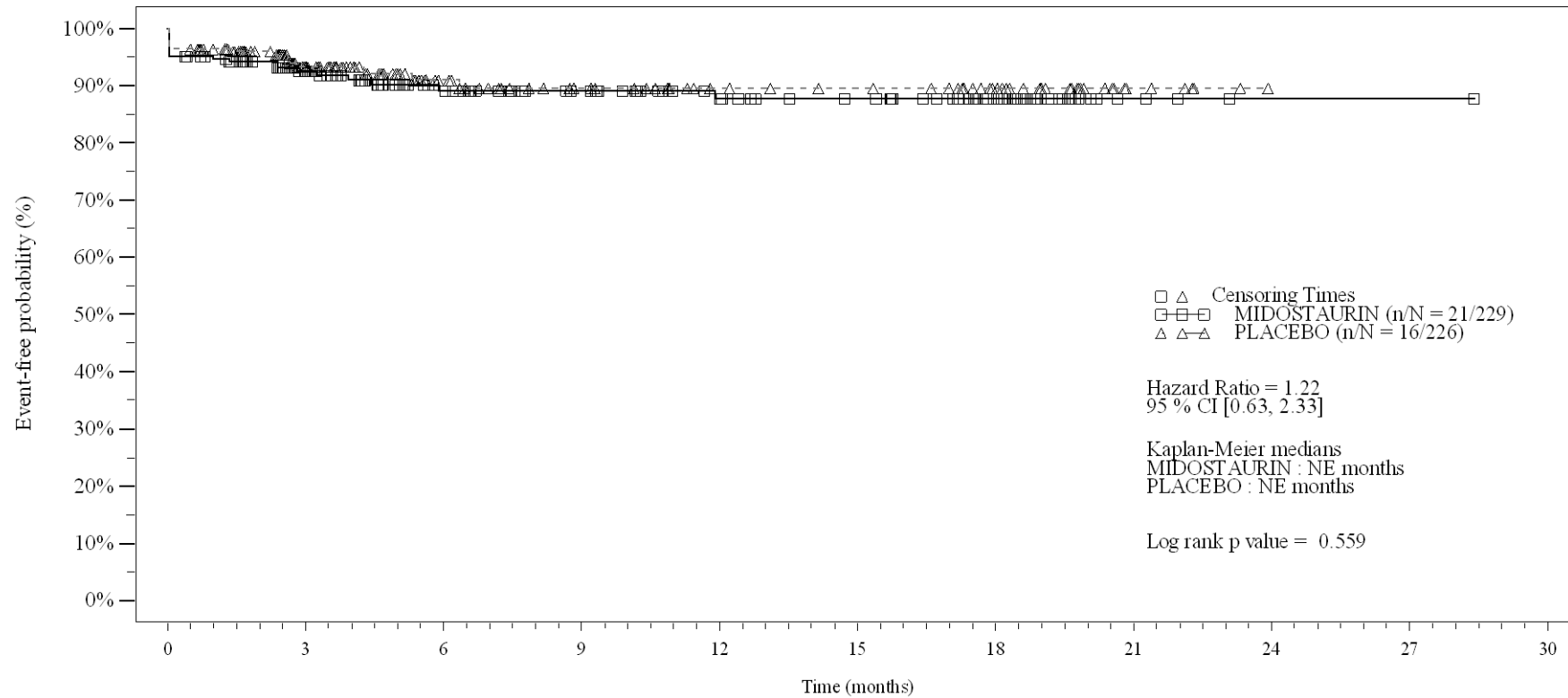
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	136	86	65	53	44	28	4	1	1	0
PLACEBO	226	109	62	44	35	32	23	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Blood creatinine increased



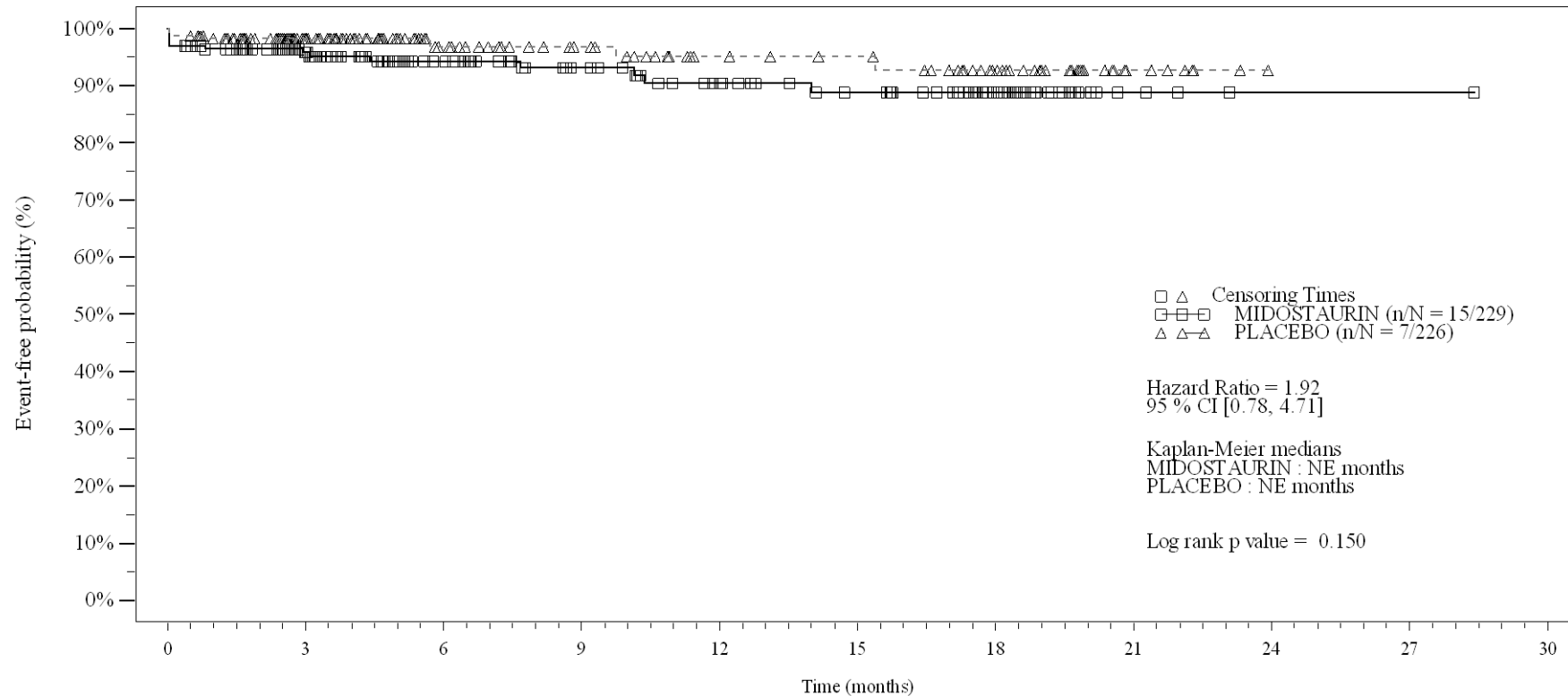
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229		138	92	74	60	53	33	5	1	1	0
PLACEBO	226		117	67	50	40	37	27	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Weight increased



No. of patients still at risk

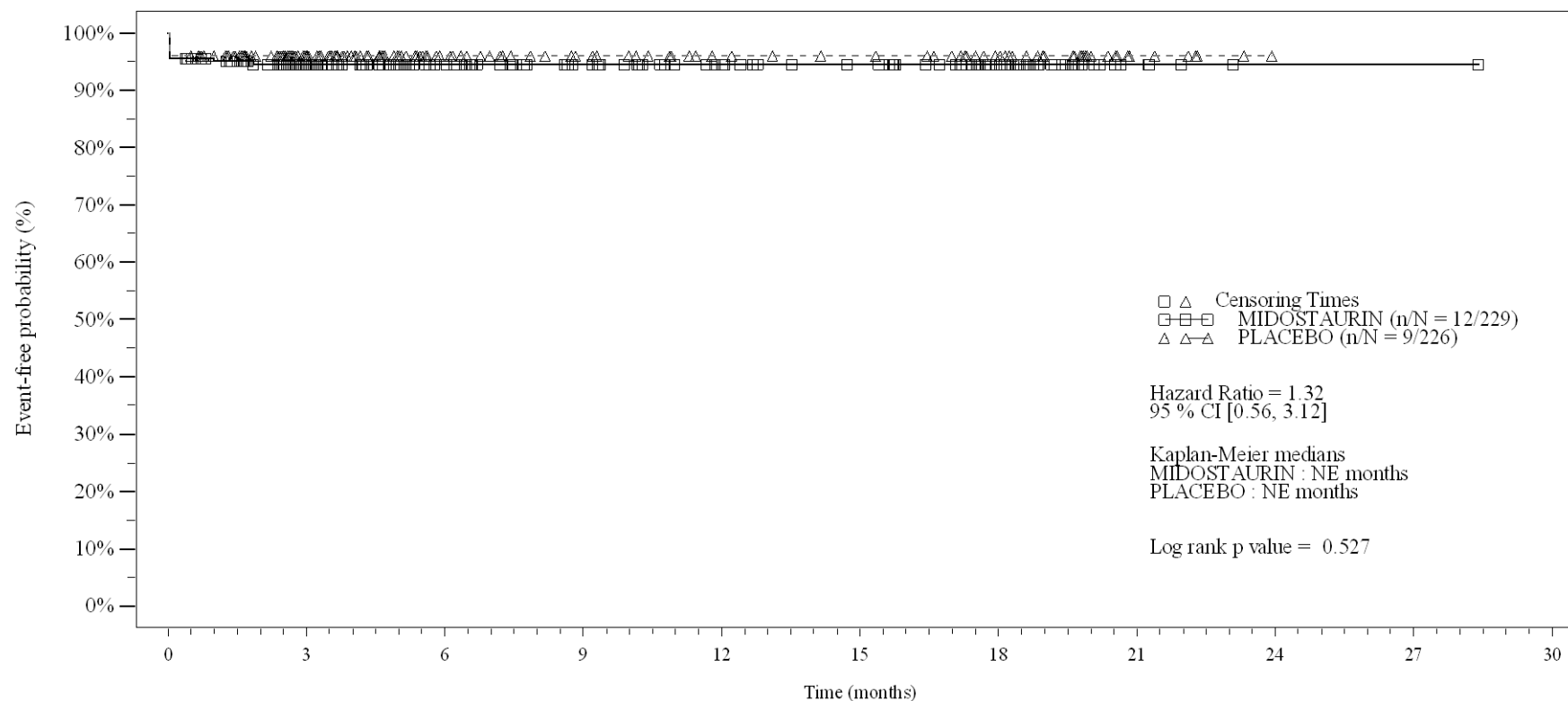
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	141	96	76	62	53	32	5	1	1	0
PLACEBO	226	124	72	56	44	41	29	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Prothrombin time prolonged



No. of patients still at risk

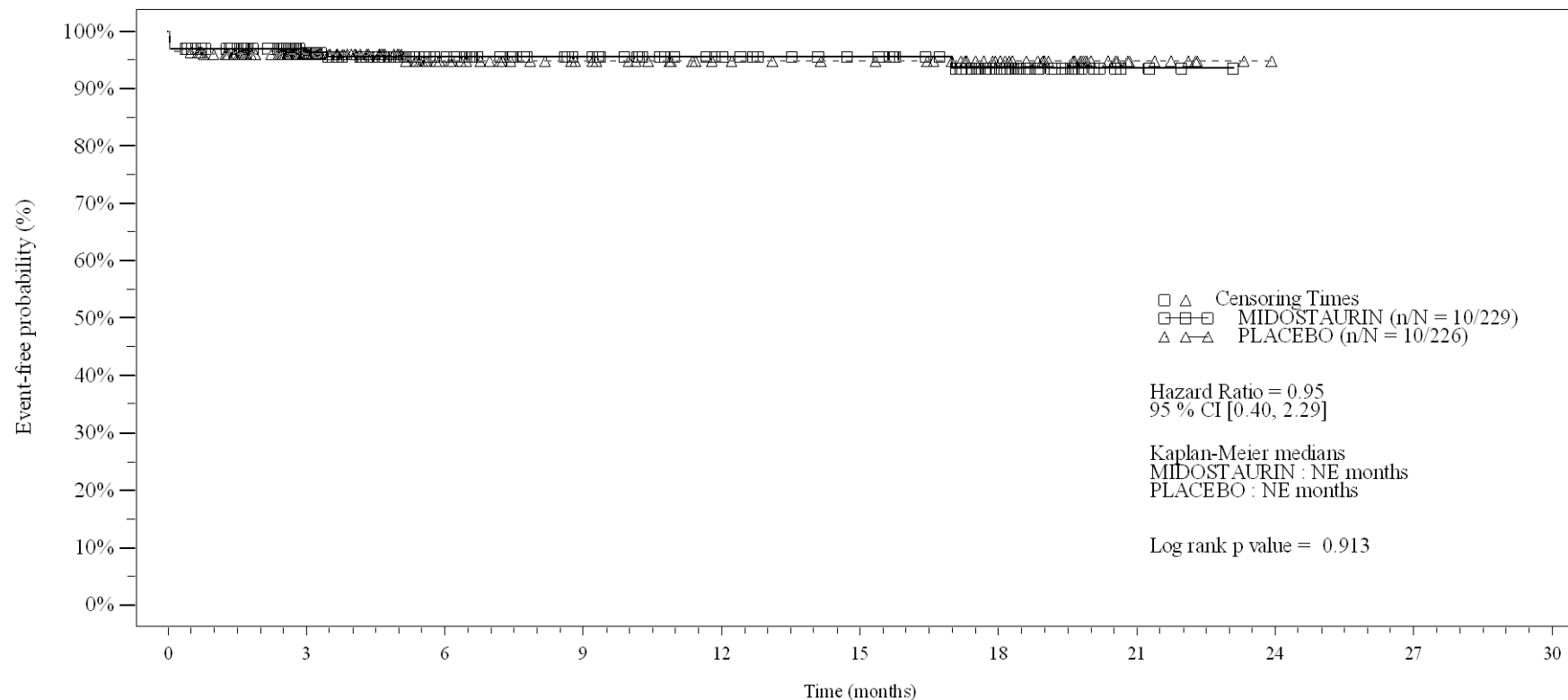
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	139	95	75	61	54	34	5	1	1	0
PLACEBO	226	119	69	52	42	39	29	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Blood fibrinogen decreased



No. of patients still at risk

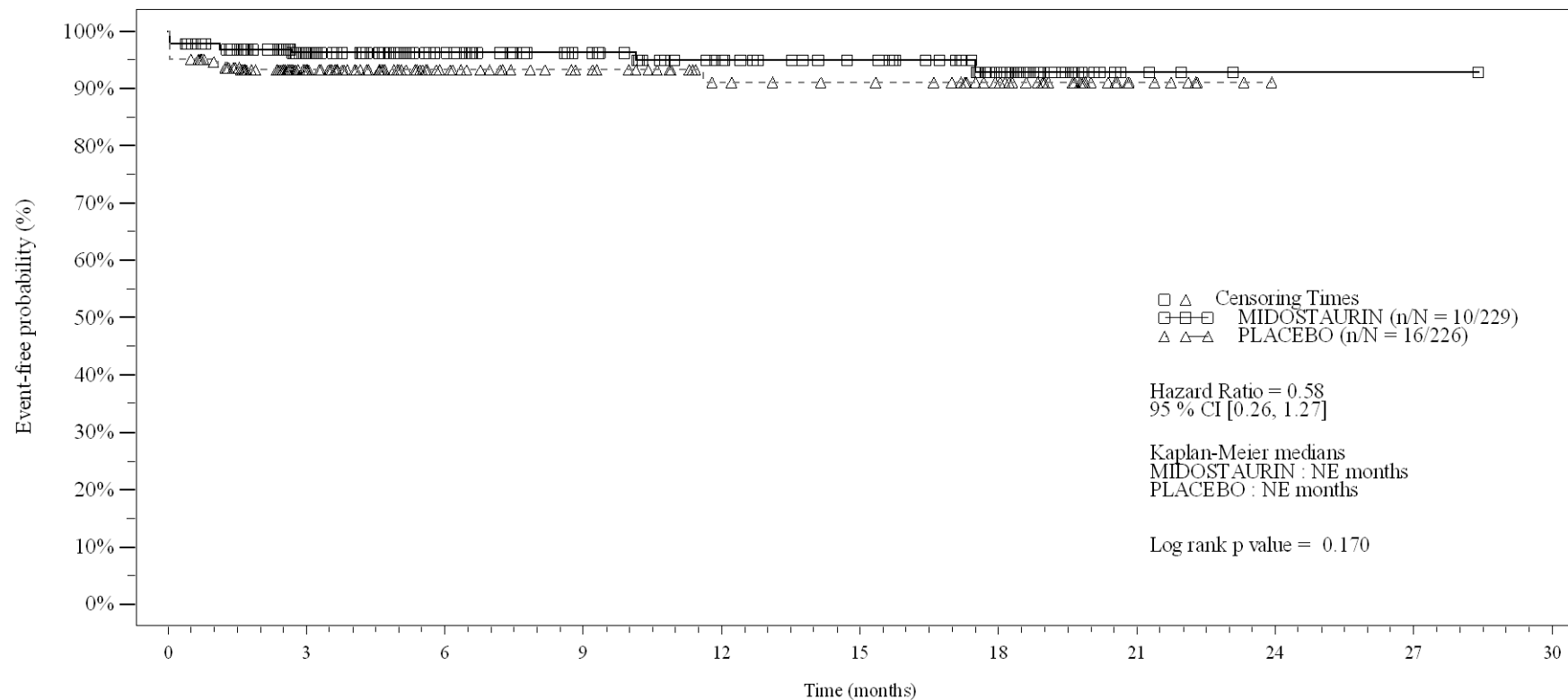
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	142	97	77	63	56	34	5	0	0	0
PLACEBO	226	121	72	55	45	42	31	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Weight decreased



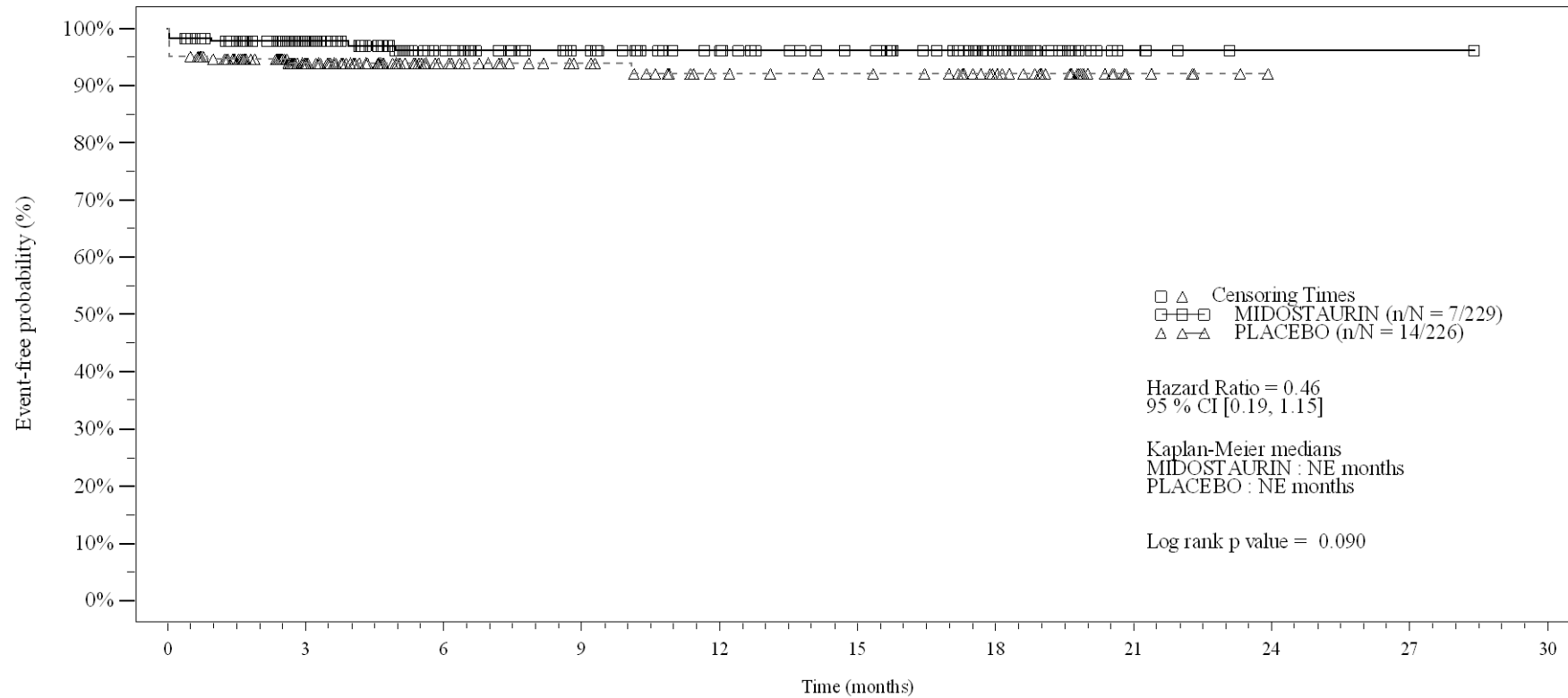
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	142	99	79	64	55	34	5	1	1	1	0
PLACEBO	226	117	72	55	42	39	30	7	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Blood lactate dehydrogenase increased



No. of patients still at risk

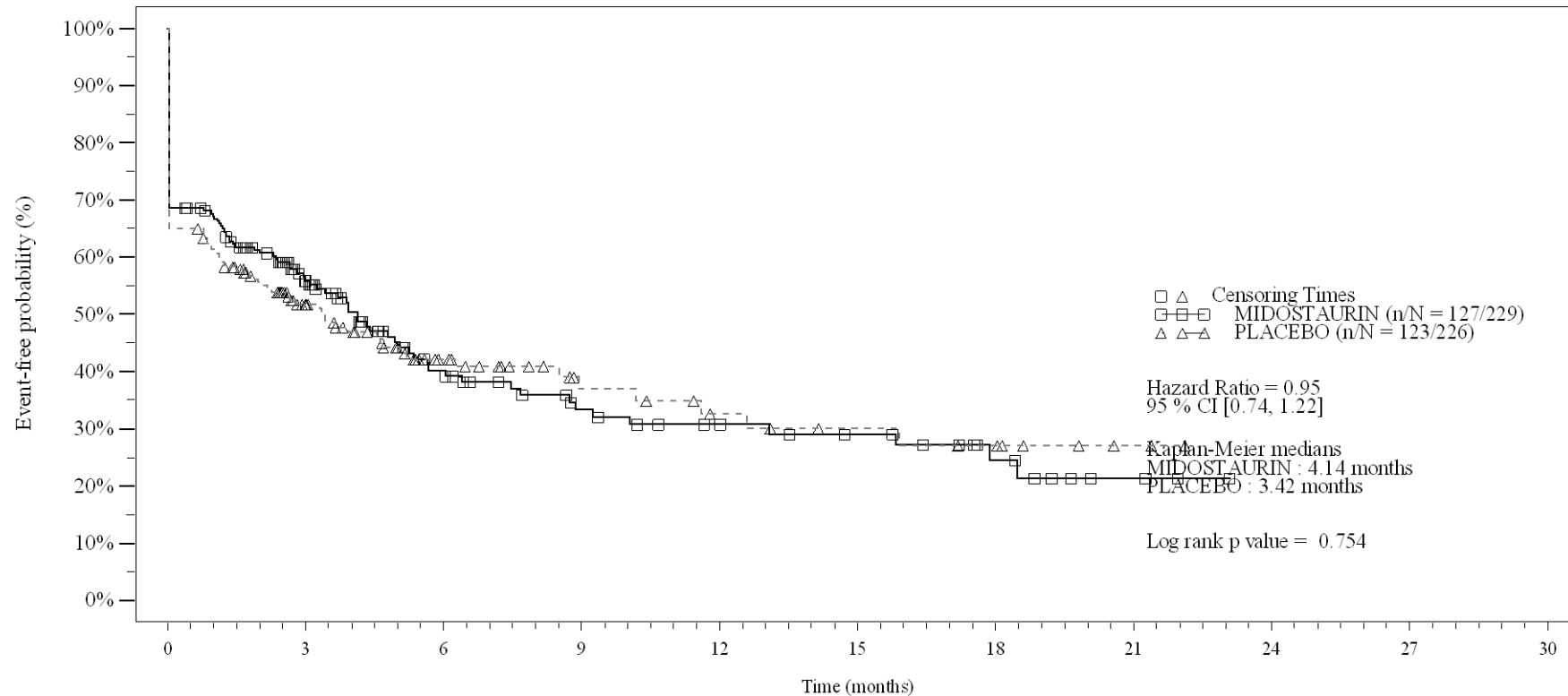
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	144	97	77	64	55	34	5	1	1	0
PLACEBO	226	117	69	52	41	38	28	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Metabolism and nutrition disorders



No. of patients still at risk

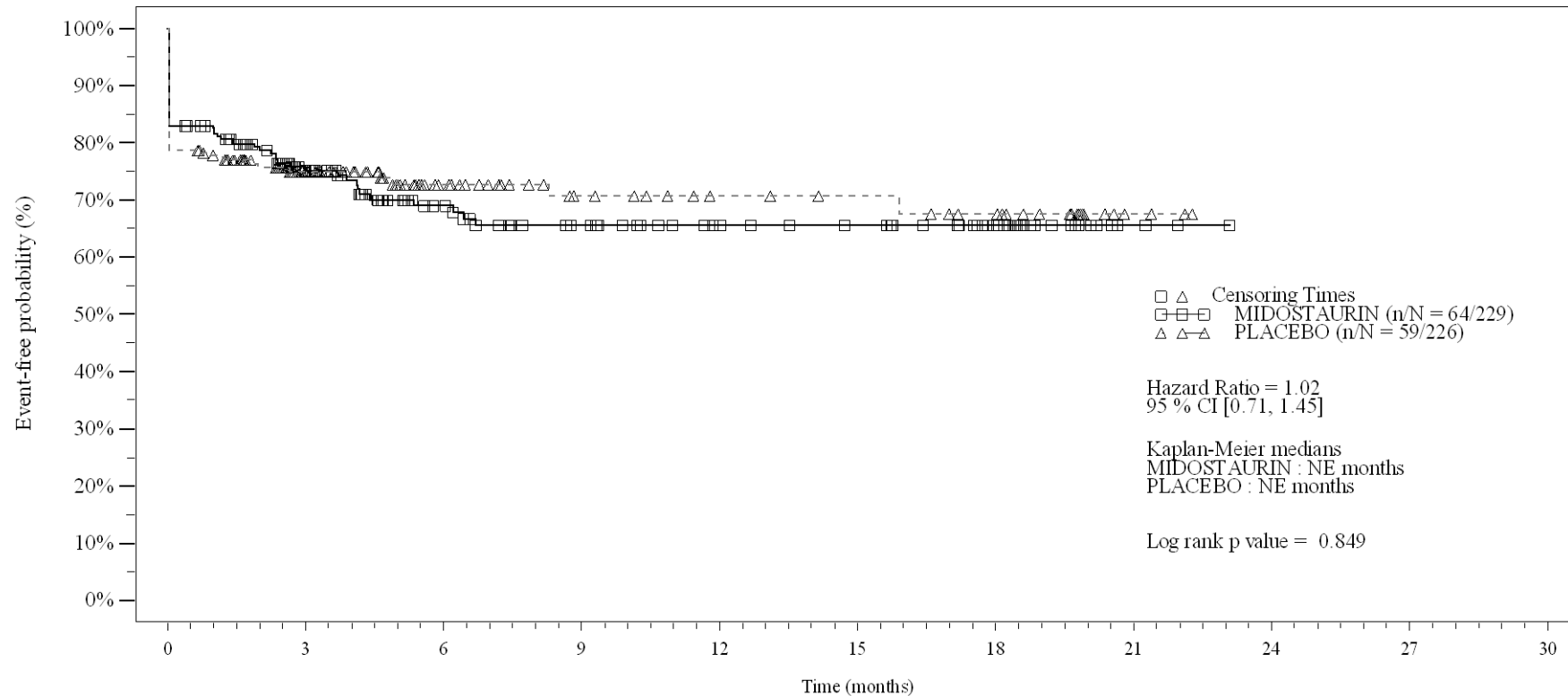
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	83	40	26	20	16	9	3	0	0	0
PLACEBO	226	67	35	18	13	10	8	2	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hypokalaemia



No. of patients still at risk

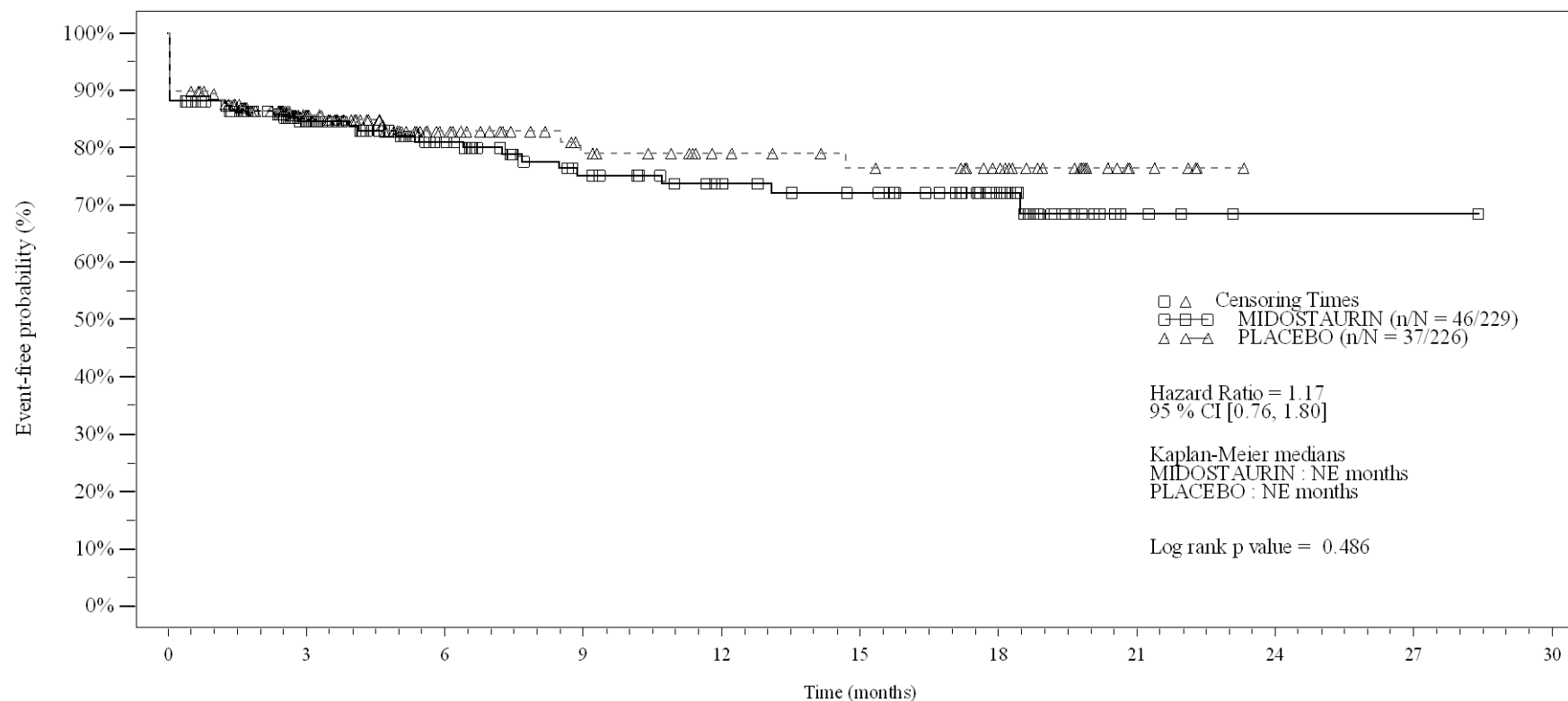
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	107	64	48	38	34	23	3	0	0	0
PLACEBO	226	89	49	31	25	23	19	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hyperglycaemia



No. of patients still at risk

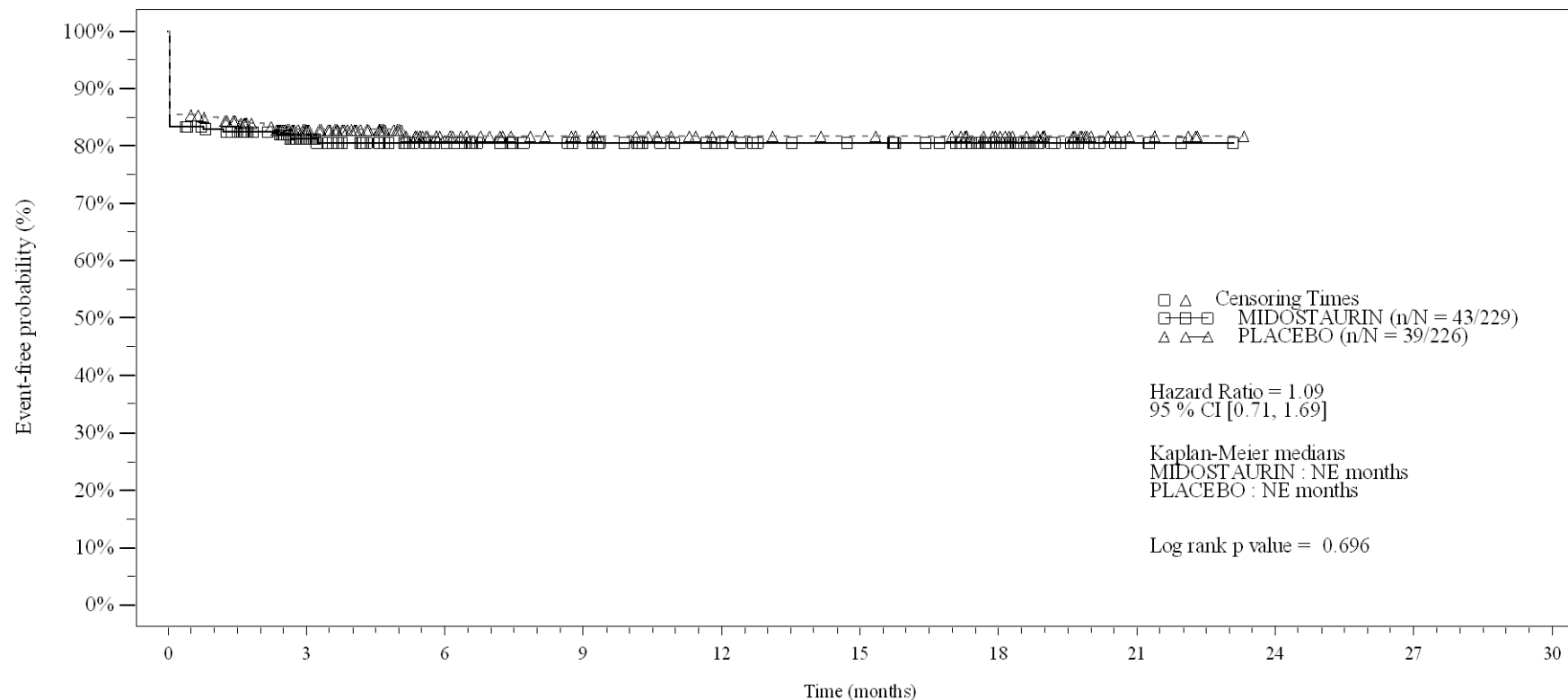
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	123	79	59	48	43	27	4	1	1	0
PLACEBO	226	107	60	41	33	29	23	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hypocalcaemia



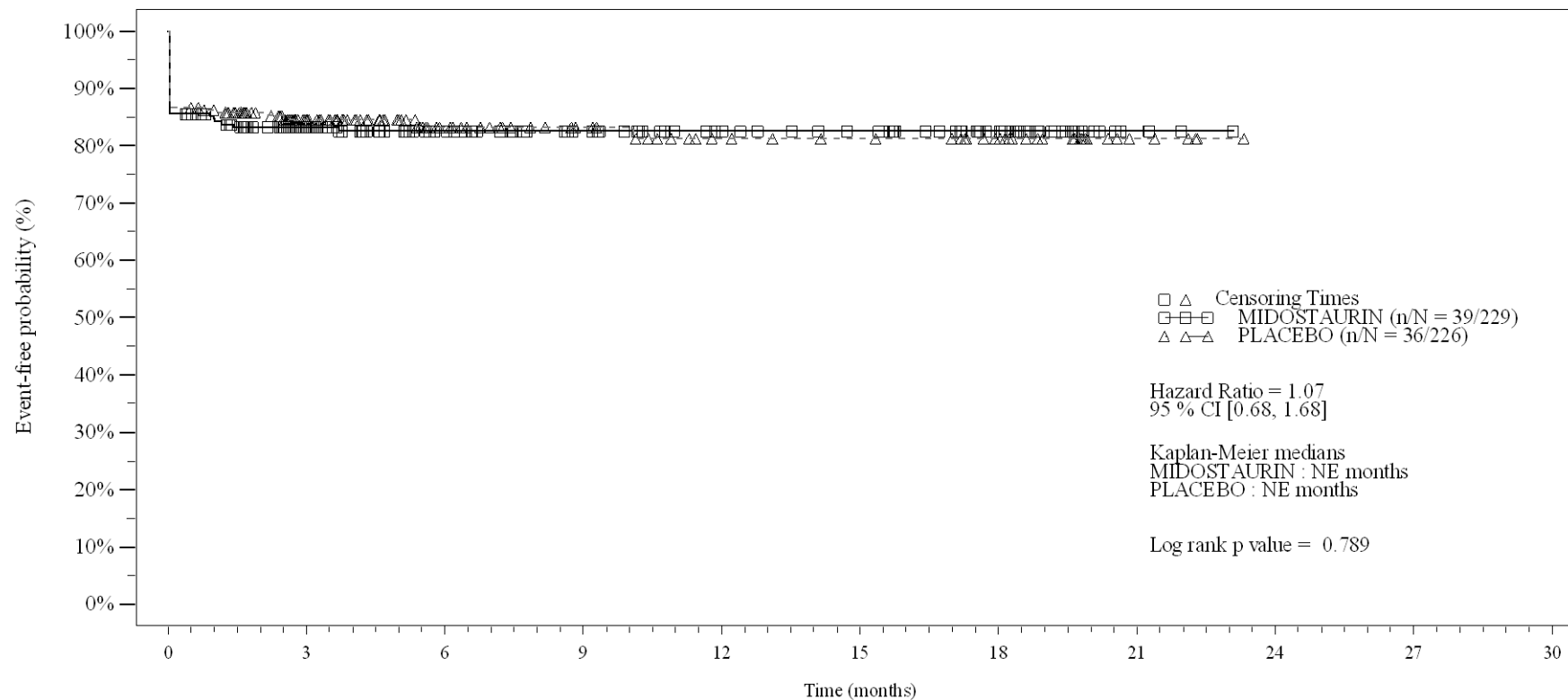
No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	122	82	66	53	47	28	4	0	0	0
PLACEBO	226	107	61	44	35	32	24	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Hypoalbuminaemia



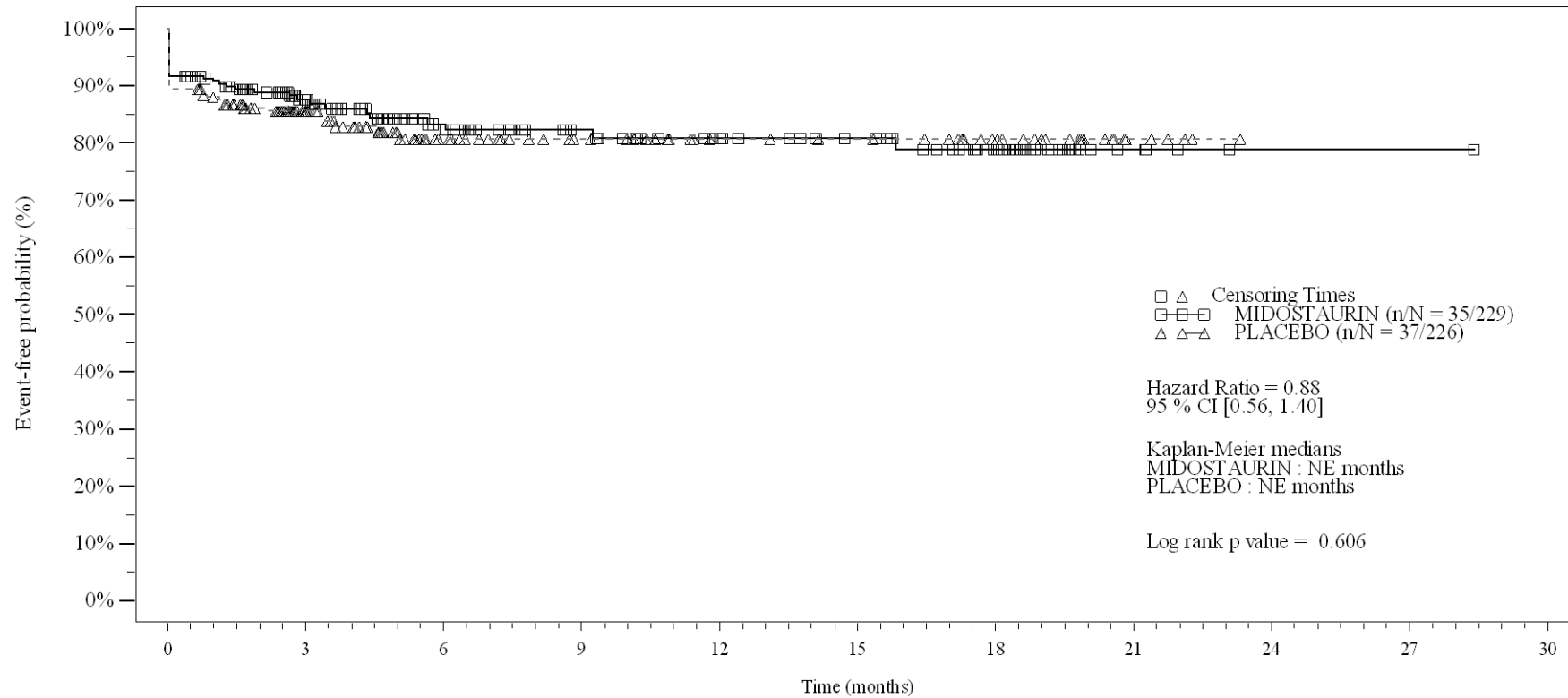
No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	121	83	66	53	47	31	4	0	0	0
PLACEBO	226	103	60	43	33	30	23	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Decreased appetite



No. of patients still at risk

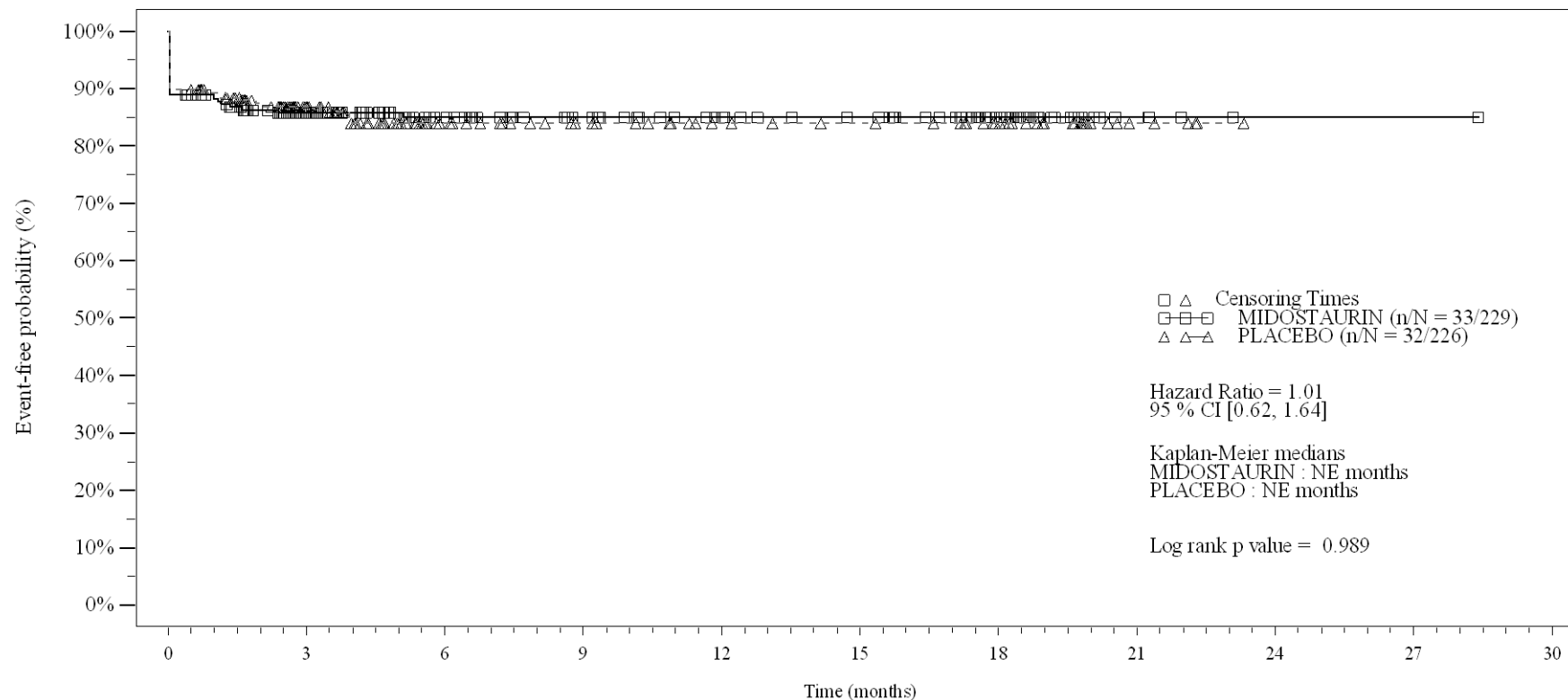
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	125	80	62	51	44	29	6	1	1	0
PLACEBO	226	103	58	42	32	30	22	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hyponatraemia



No. of patients still at risk

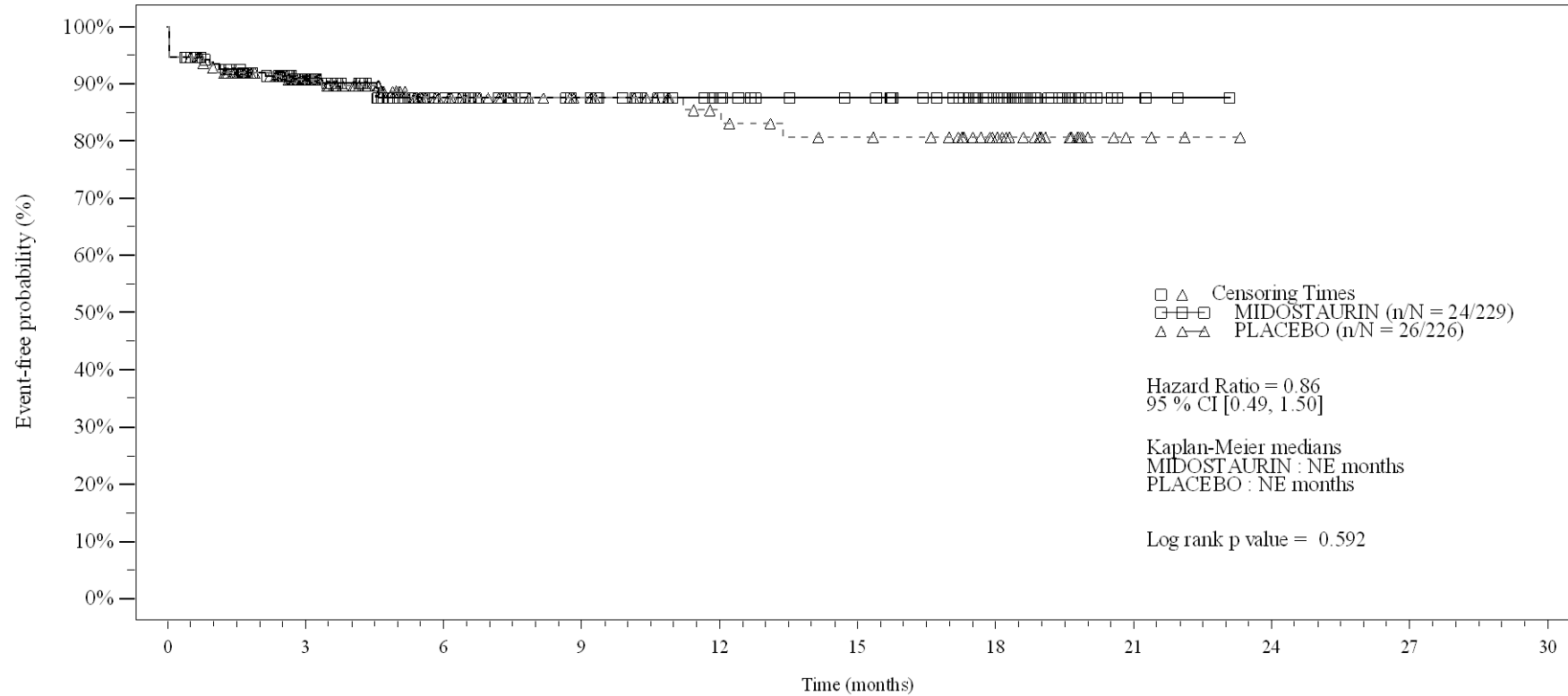
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	130	88	71	59	53	32	5	1	1	0
PLACEBO	226	108	61	46	37	34	26	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hypomagnesaemia



No. of patients still at risk

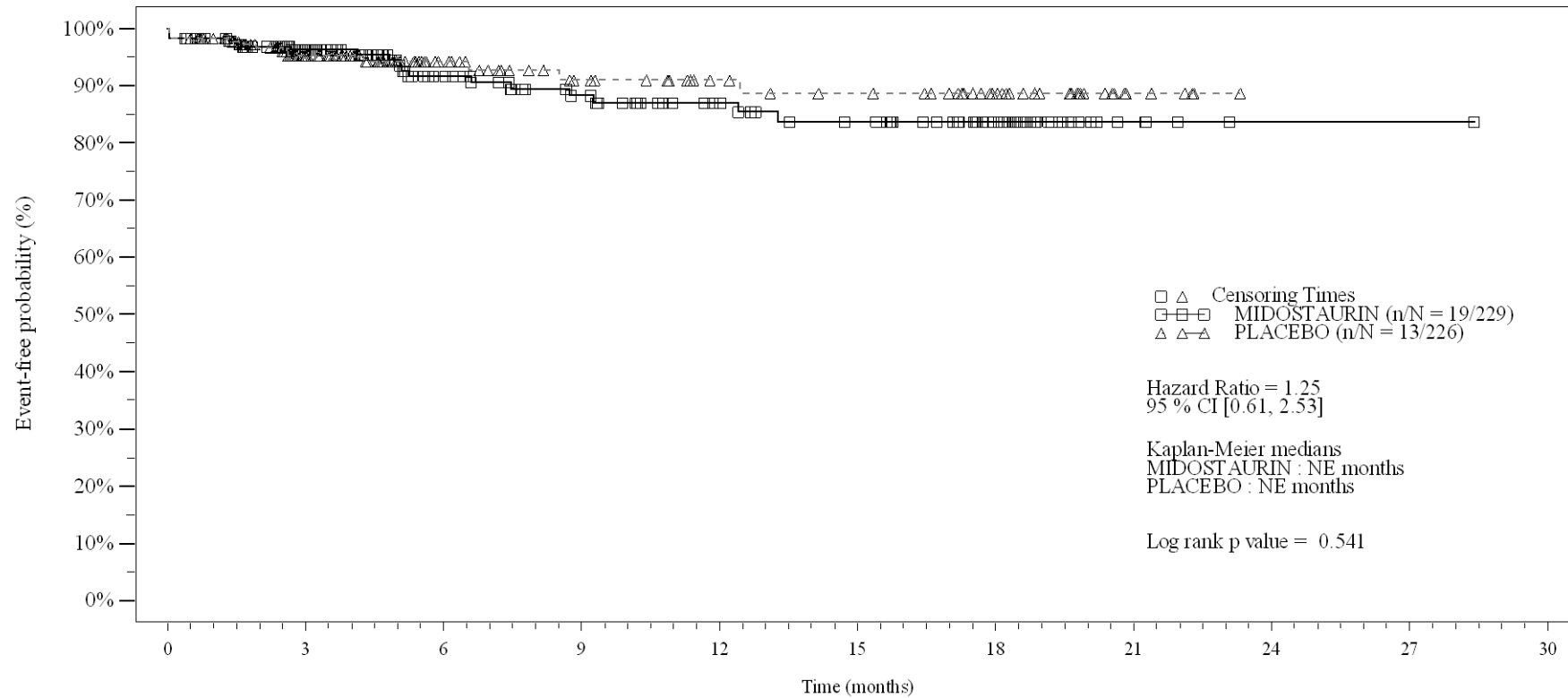
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	135	87	70	56	49	34	4	0	0	0
PLACEBO	226	110	65	48	38	33	23	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hyperuricaemia



No. of patients still at risk

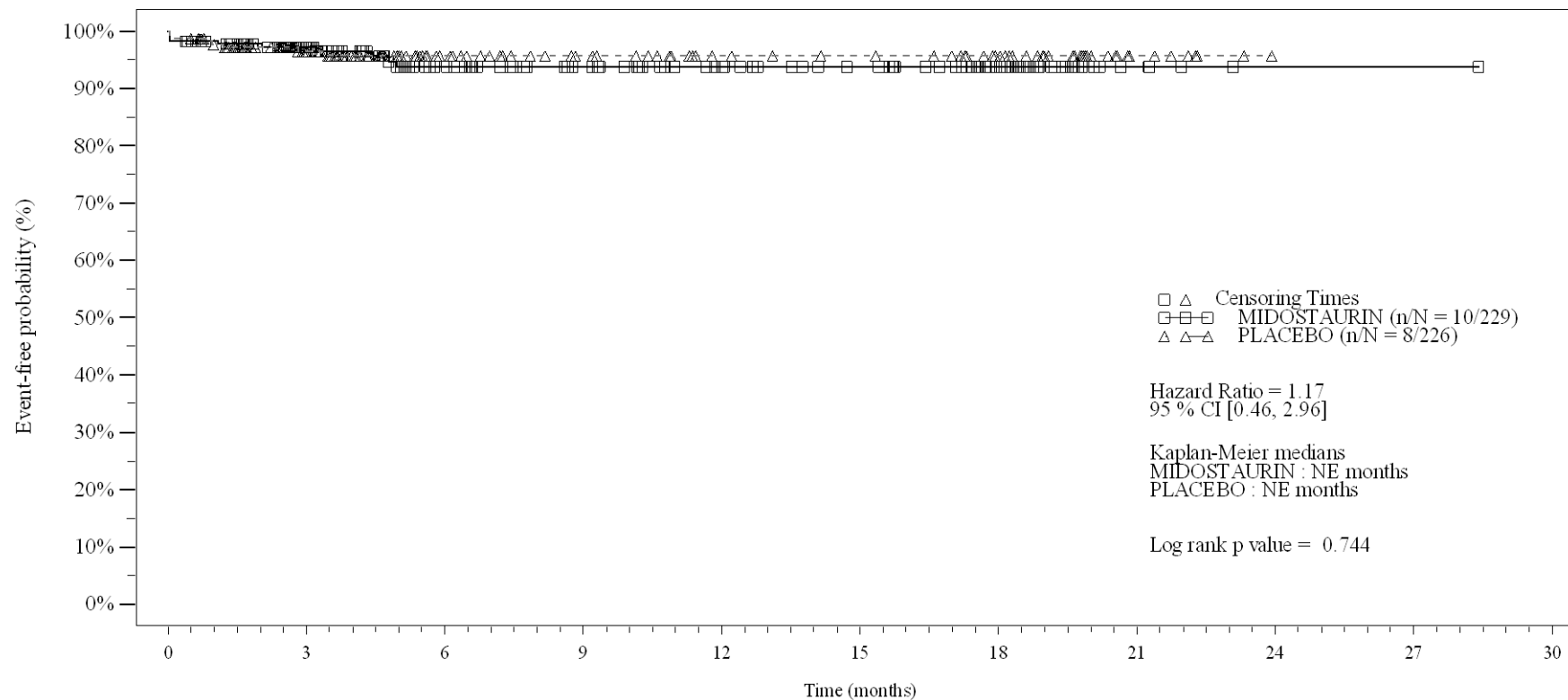
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	90	71	56	48	30	6	1	1	0
PLACEBO	226	117	68	49	40	36	25	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hyperkalaemia



No. of patients still at risk

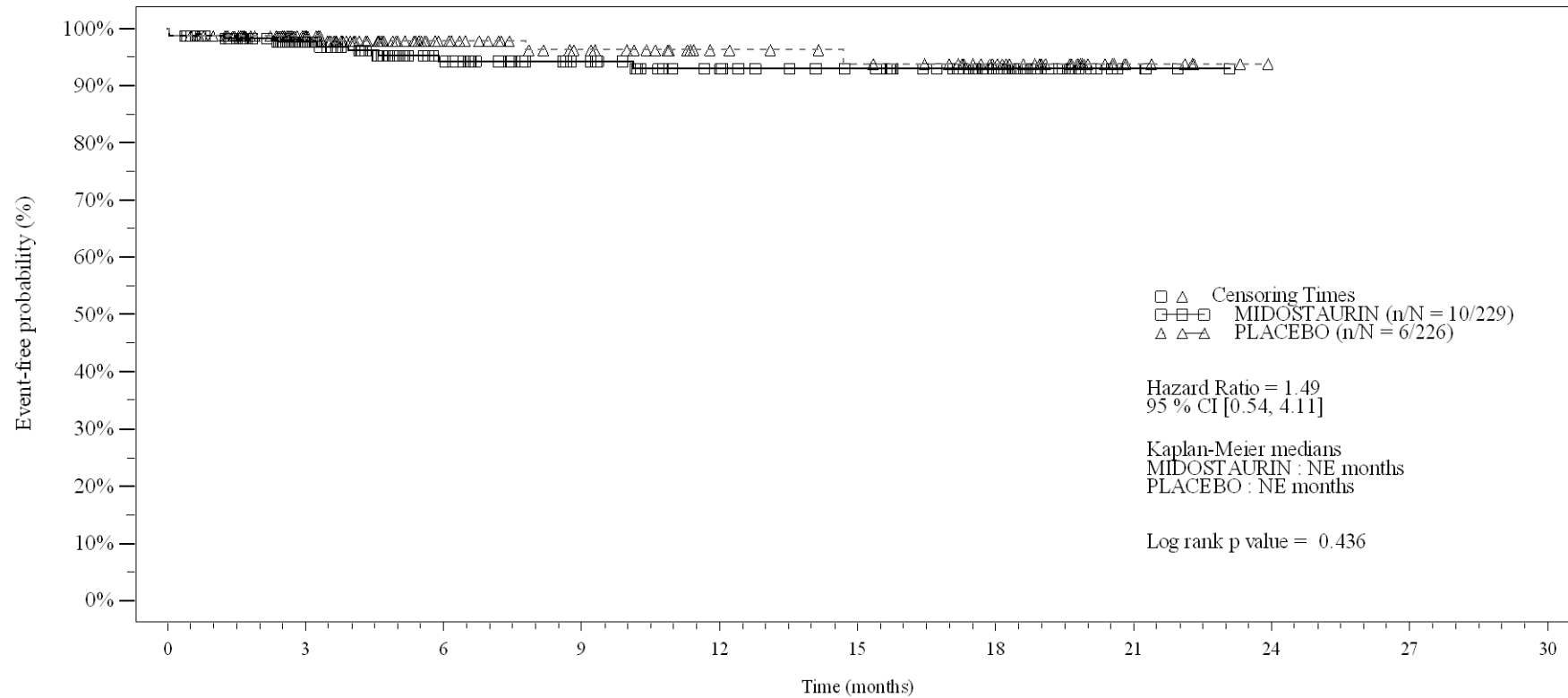
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	94	76	62	53	34	5	1	1	0
PLACEBO	226	121	71	54	43	40	31	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hypernatraemia



No. of patients still at risk

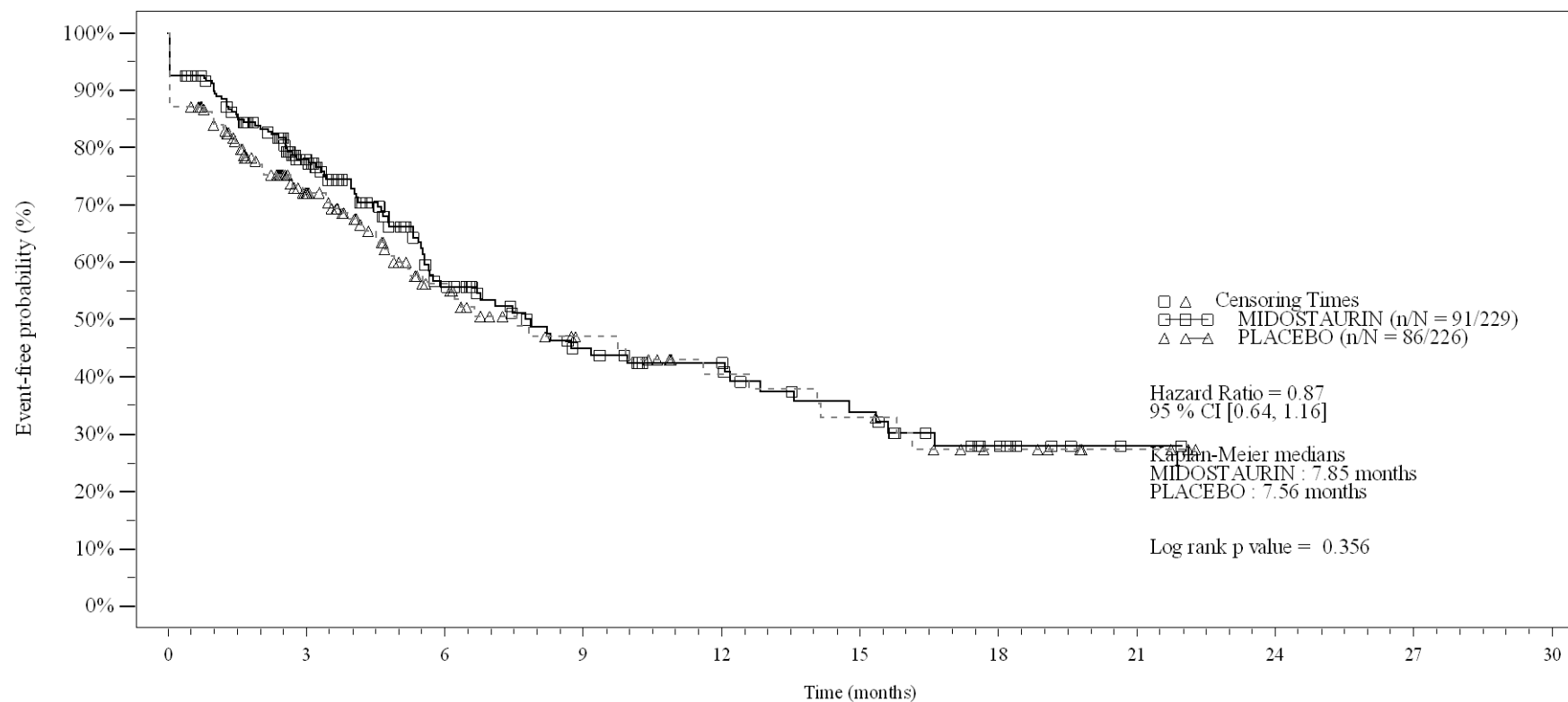
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	95	77	63	56	35	5	0	0	0
PLACEBO	226	124	74	56	44	40	30	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders



No. of patients still at risk

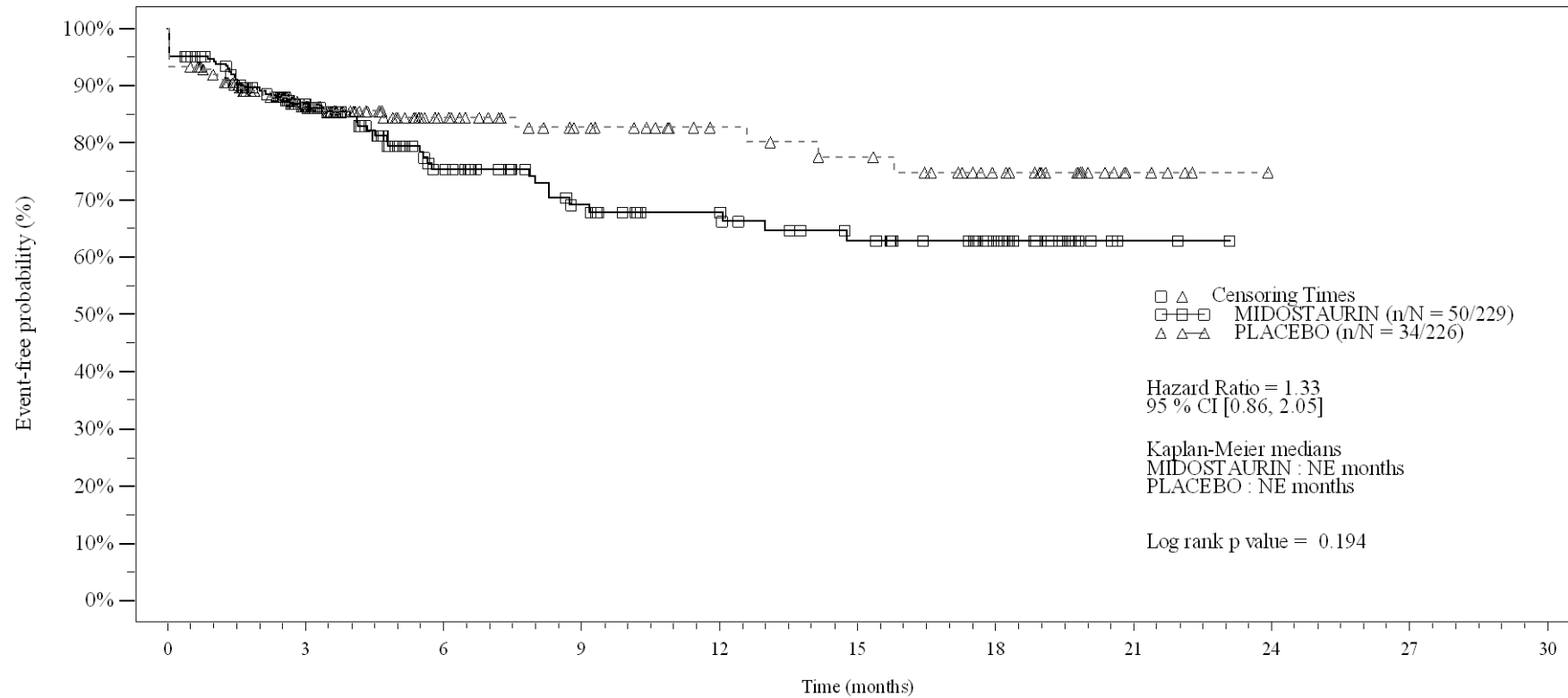
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	116	57	35	28	19	8	1	0	0	0
PLACEBO	226	86	43	23	16	13	7	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Back pain



No. of patients still at risk

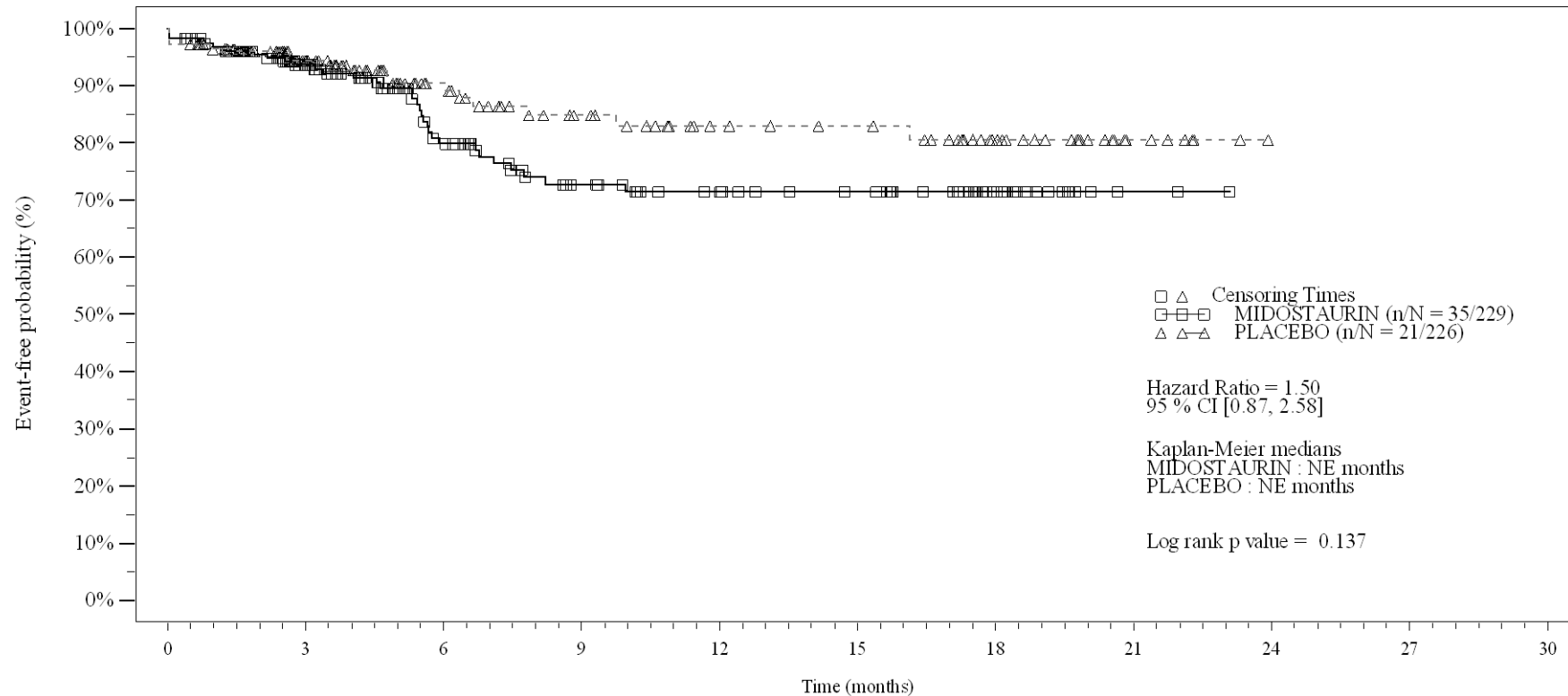
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	126	73	53	45	36	23	3	0	0	0
PLACEBO	226	104	59	42	33	29	20	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Arthralgia



No. of patients still at risk

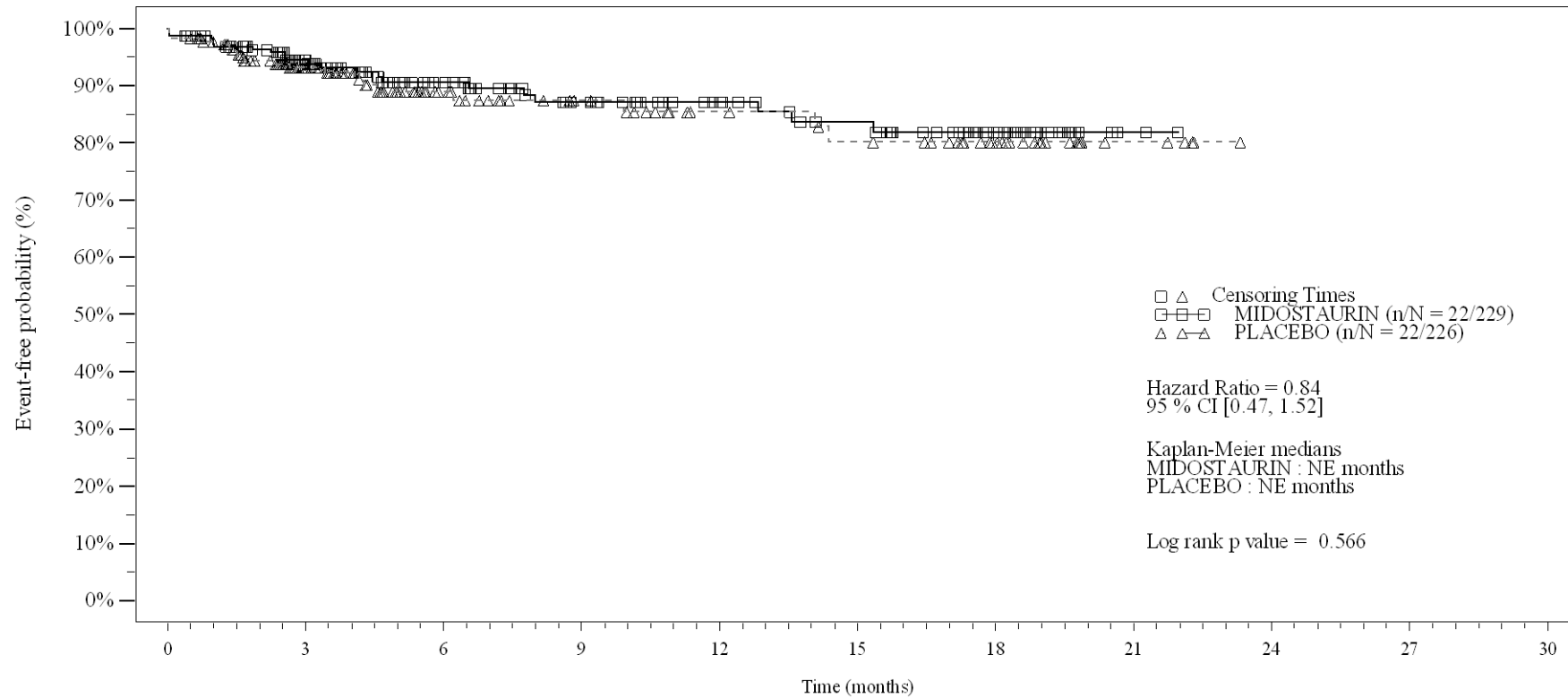
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	138	79	56	46	40	21	2	0	0	0
PLACEBO	226	116	70	49	38	35	23	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Bone pain



No. of patients still at risk

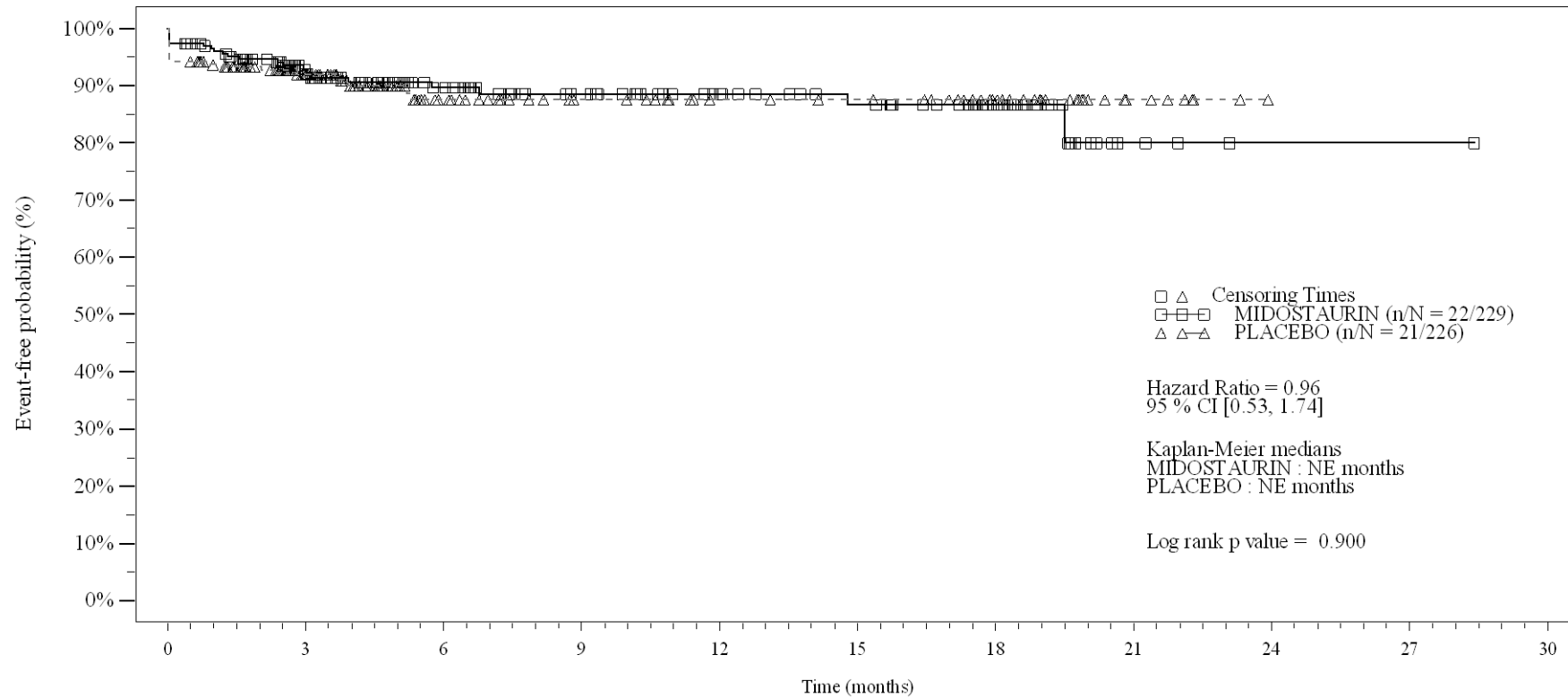
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	92	69	55	46	27	2	0	0	0
PLACEBO	226	113	61	44	34	30	20	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Pain in extremity



No. of patients still at risk

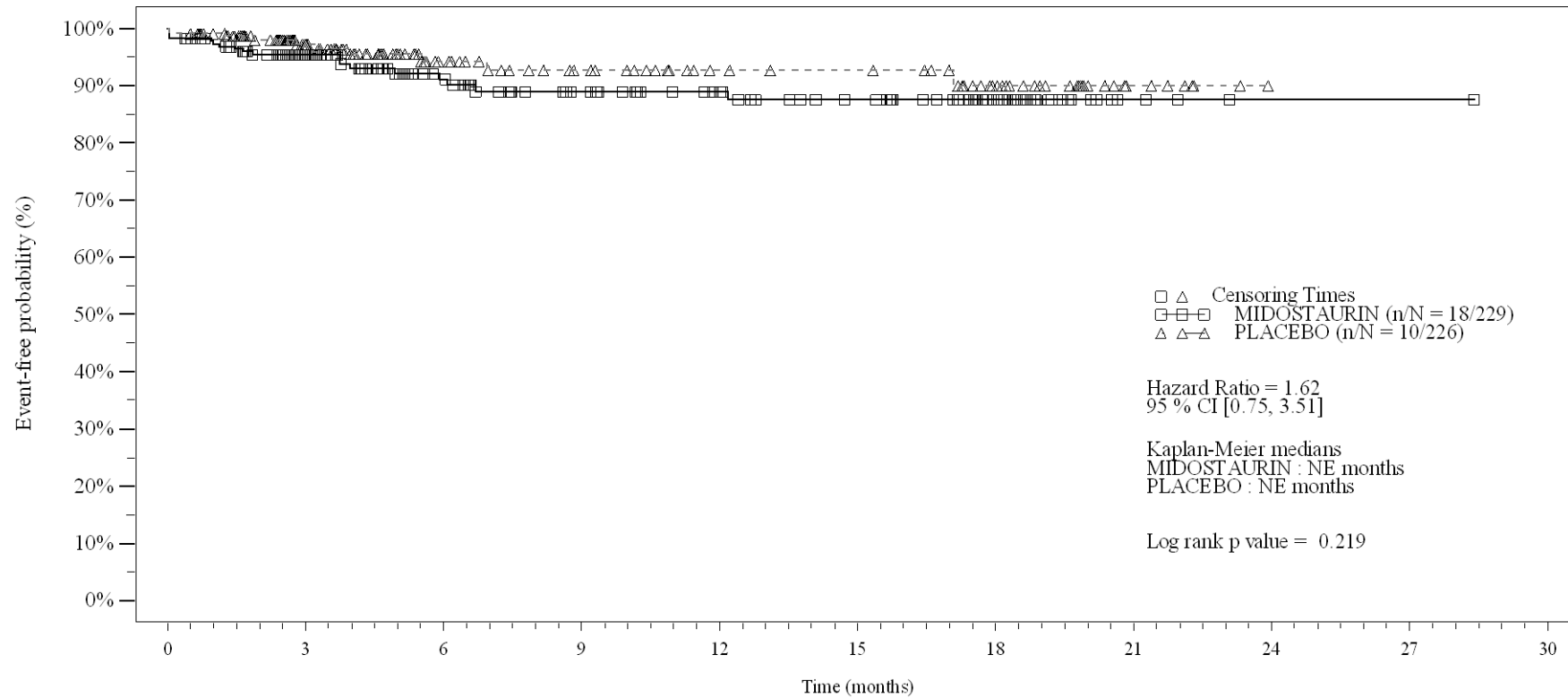
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	136	89	69	56	48	30	4	1	1	0
PLACEBO	226	112	62	45	37	35	25	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Neck pain



No. of patients still at risk

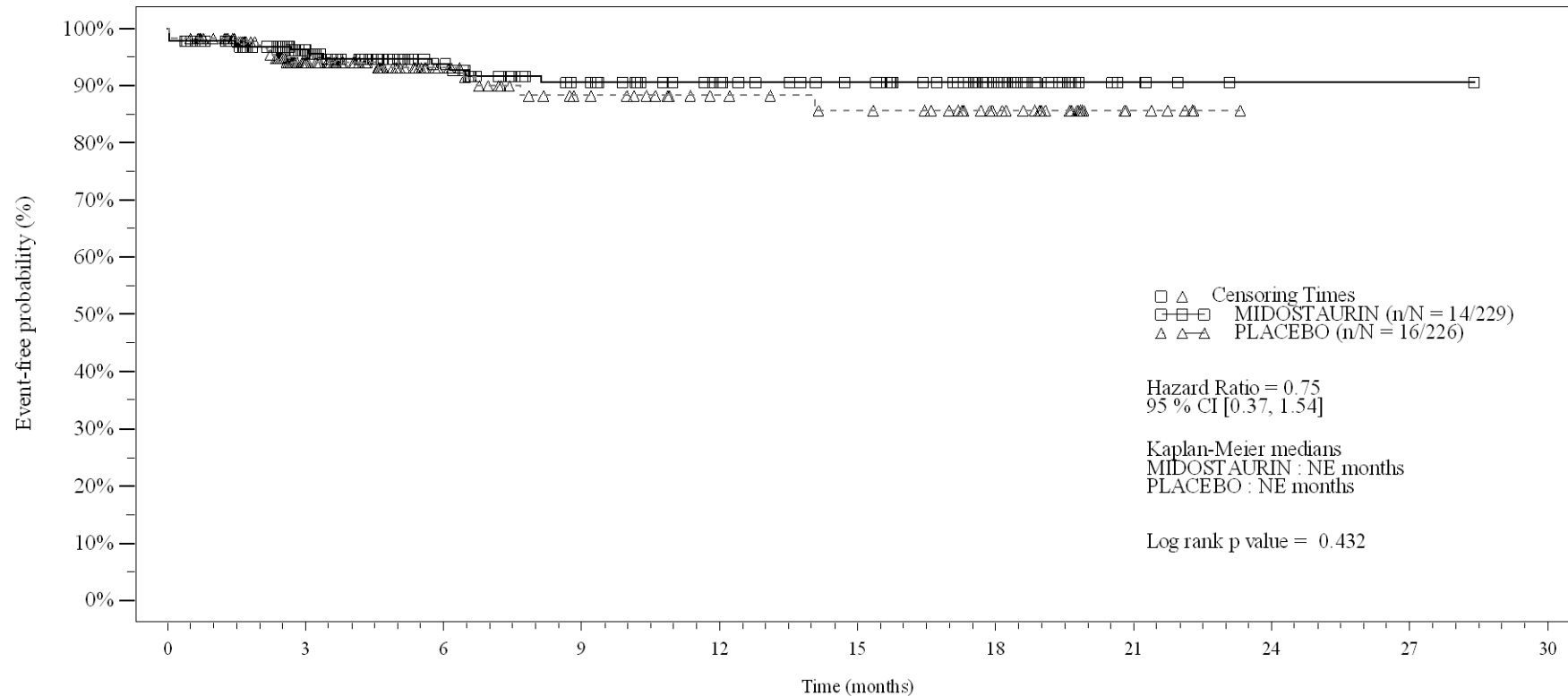
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	92	72	61	51	30	5	1	1	0
PLACEBO	226	121	69	52	41	39	27	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Myalgia



No. of patients still at risk

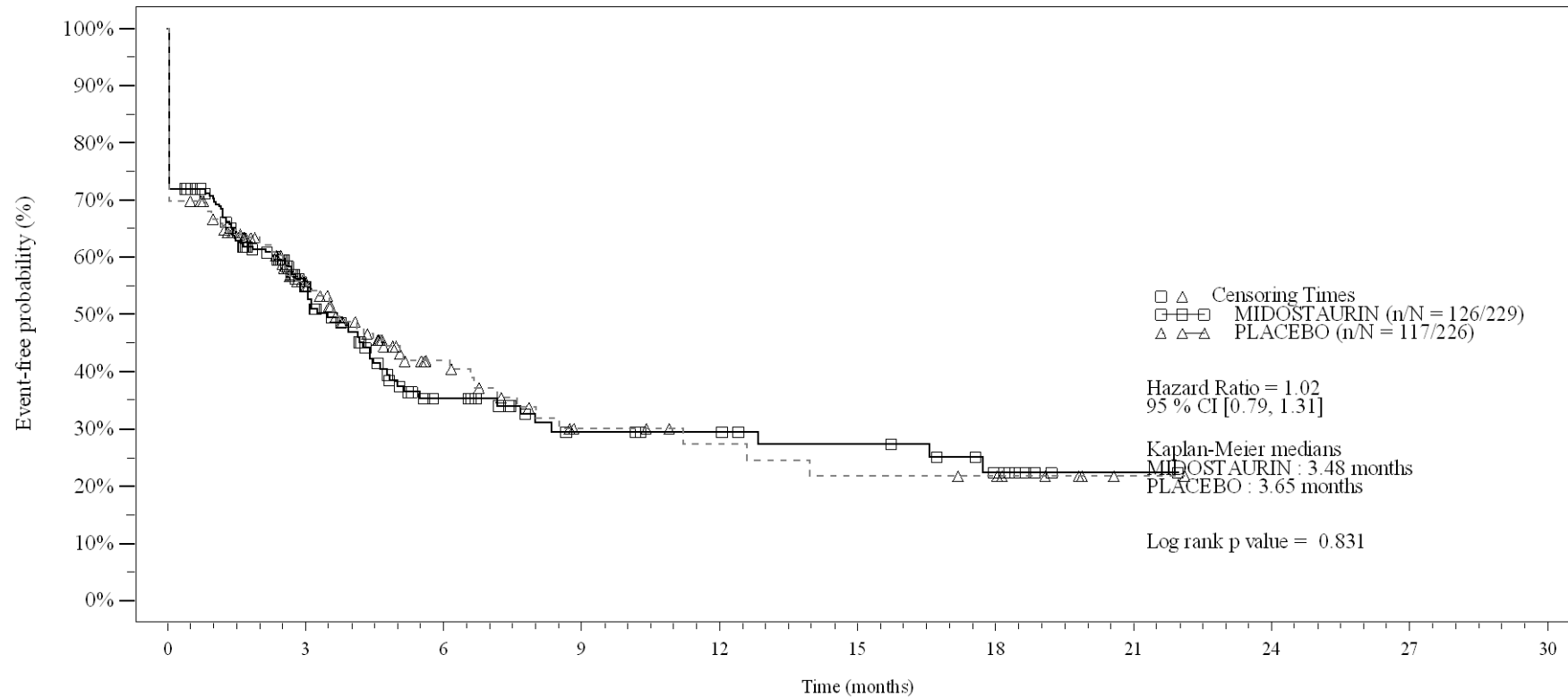
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	94	72	59	51	31	5	1	1	0
PLACEBO	226	115	66	46	37	33	23	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Nervous system disorders



No. of patients still at risk

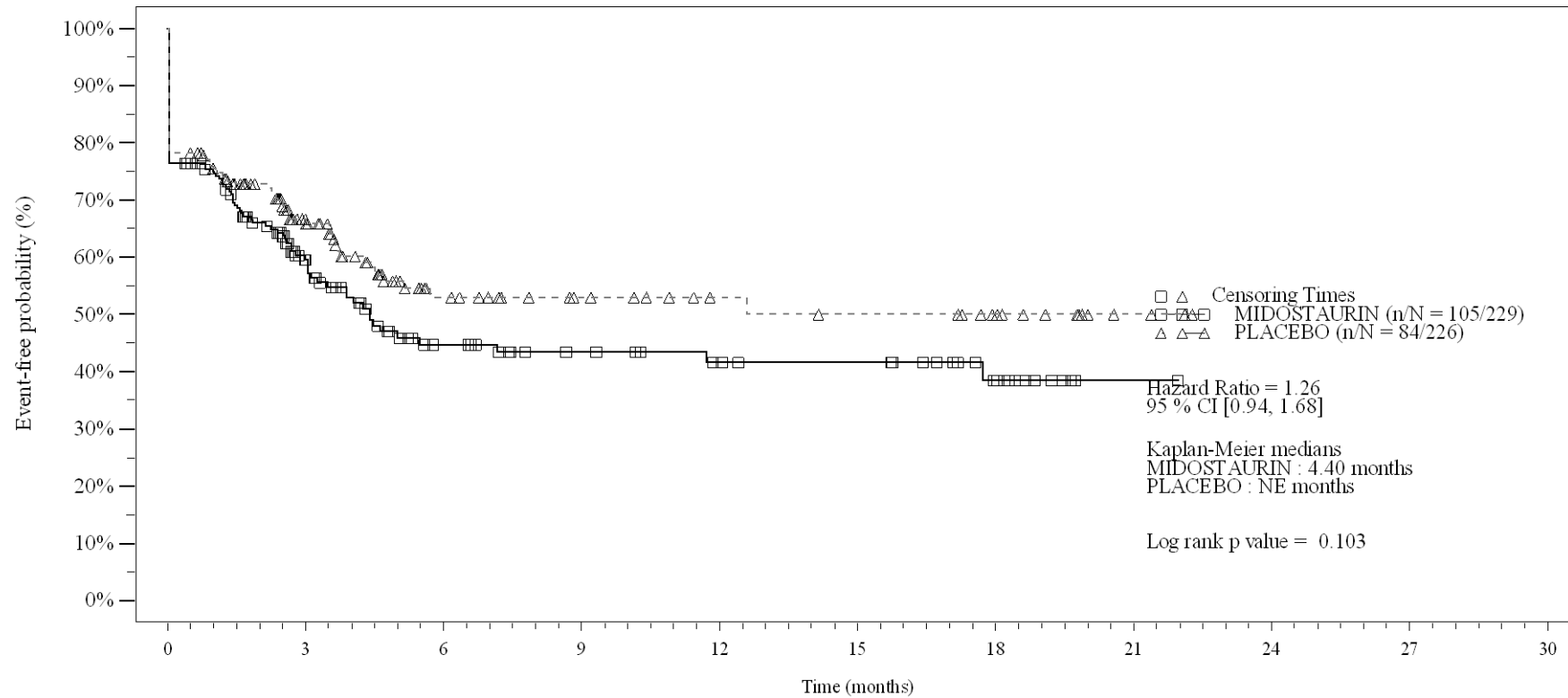
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	73	30	18	16	13	7	1	0	0	0
PLACEBO	226	66	28	13	10	8	7	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Headache



No. of patients still at risk

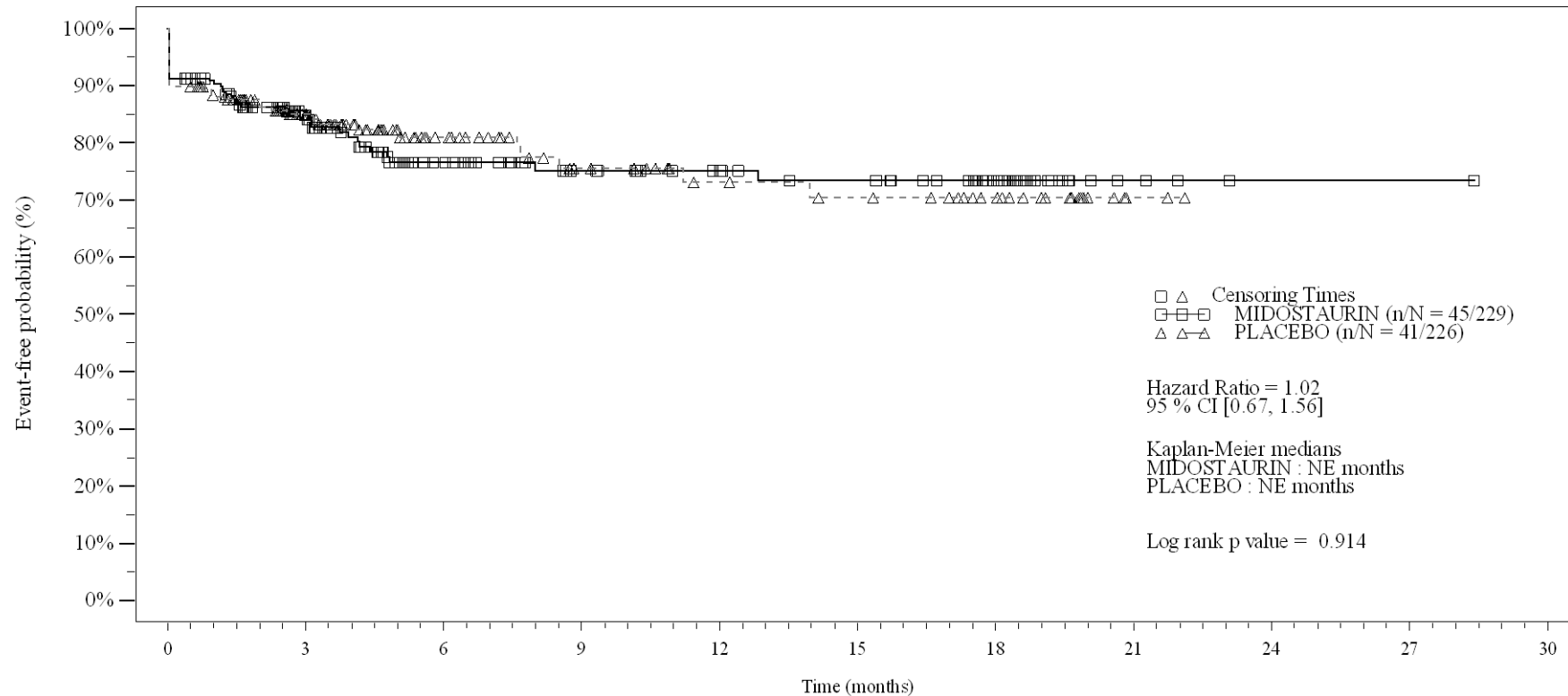
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	78	37	27	22	20	11	1	0	0	0
PLACEBO	226	79	35	24	18	16	12	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Dizziness



No. of patients still at risk

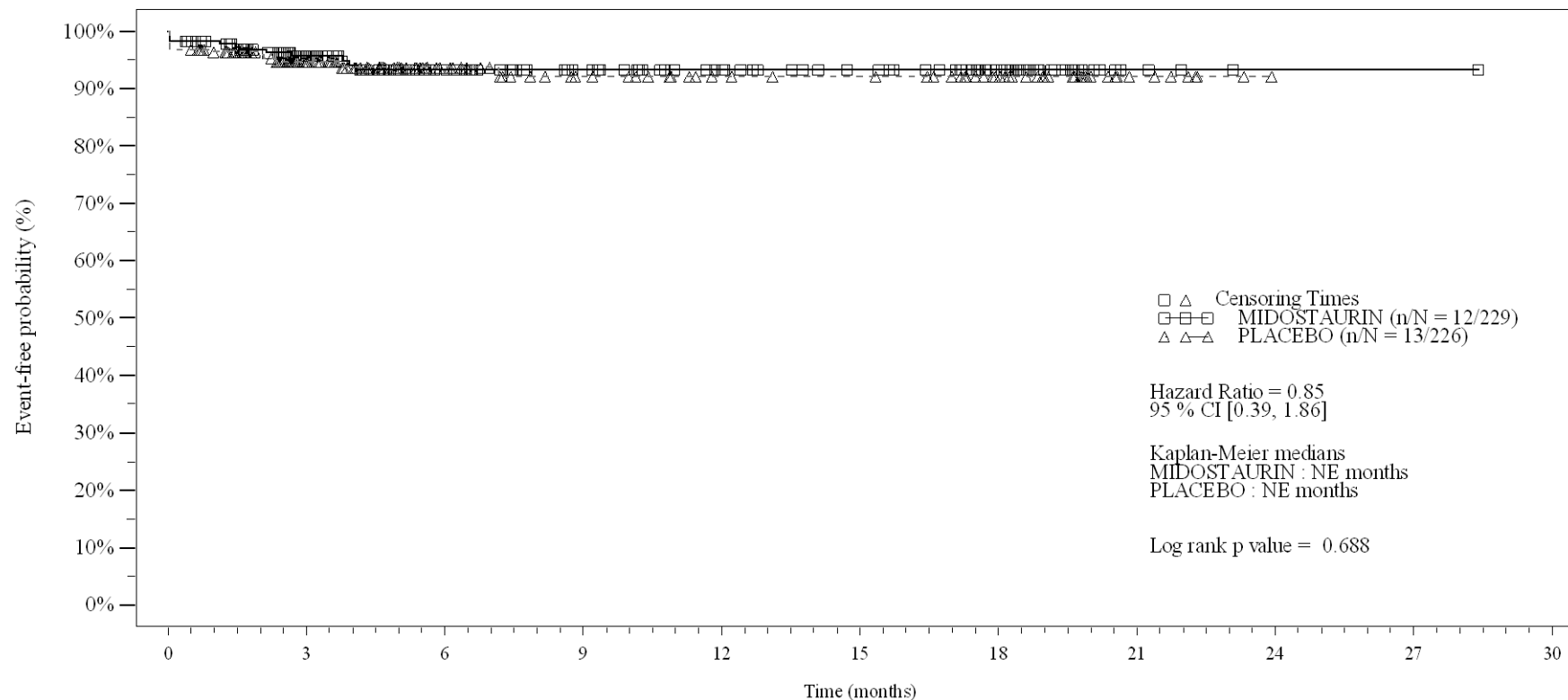
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	117	71	53	46	41	27	4	1	1	0
PLACEBO	226	103	57	37	29	26	19	2	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Syncope



No. of patients still at risk

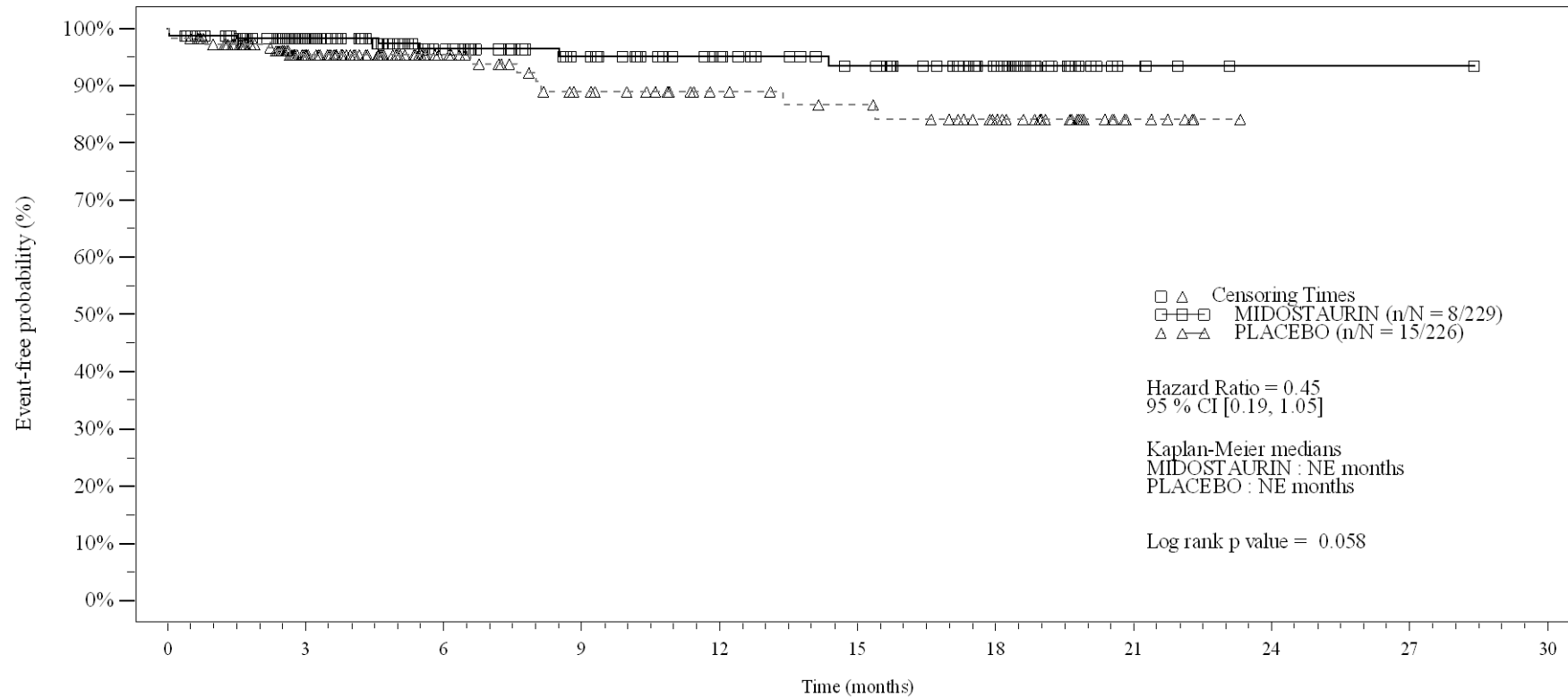
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	93	73	59	50	33	4	1	1	0
PLACEBO	226	116	68	50	41	39	28	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Peripheral sensory neuropathy



No. of patients still at risk

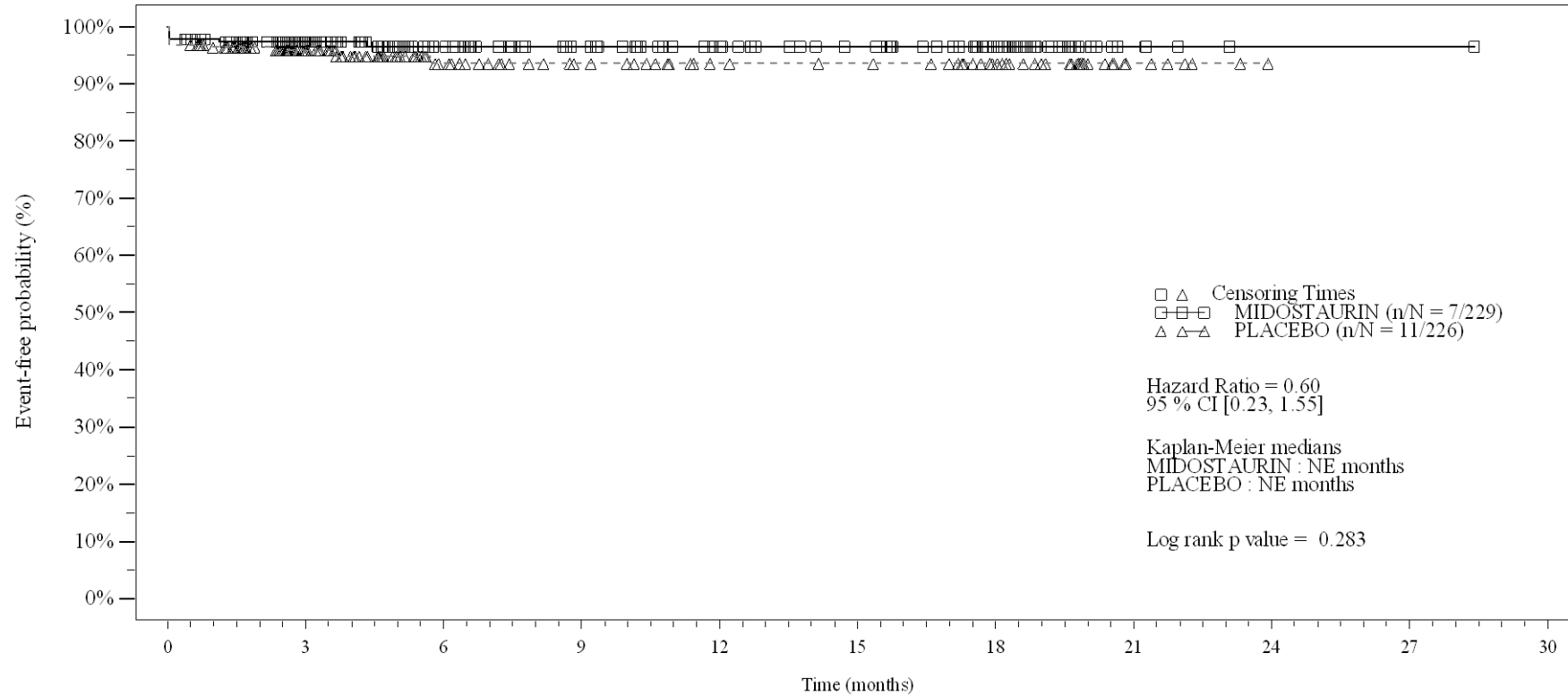
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	144	97	76	62	52	33	6	1	1	0
PLACEBO	226	120	70	50	40	36	27	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Taste disorder



No. of patients still at risk

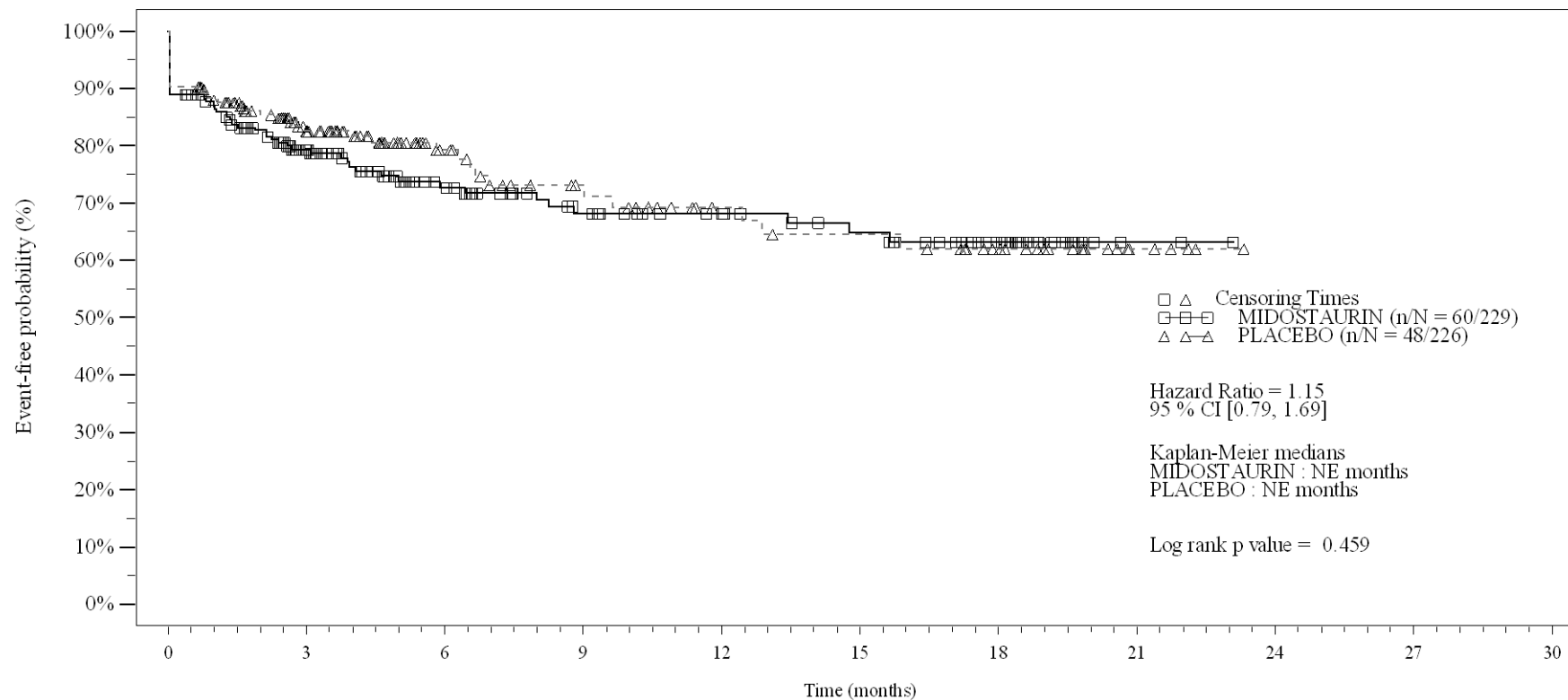
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	97	77	63	54	35	6	1	1	0
PLACEBO	226	118	68	51	41	39	29	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Psychiatric disorders



No. of patients still at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	117	74	55	46	39	25	2	0	0	0
PLACEBO	226	102	57	39	29	26	19	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

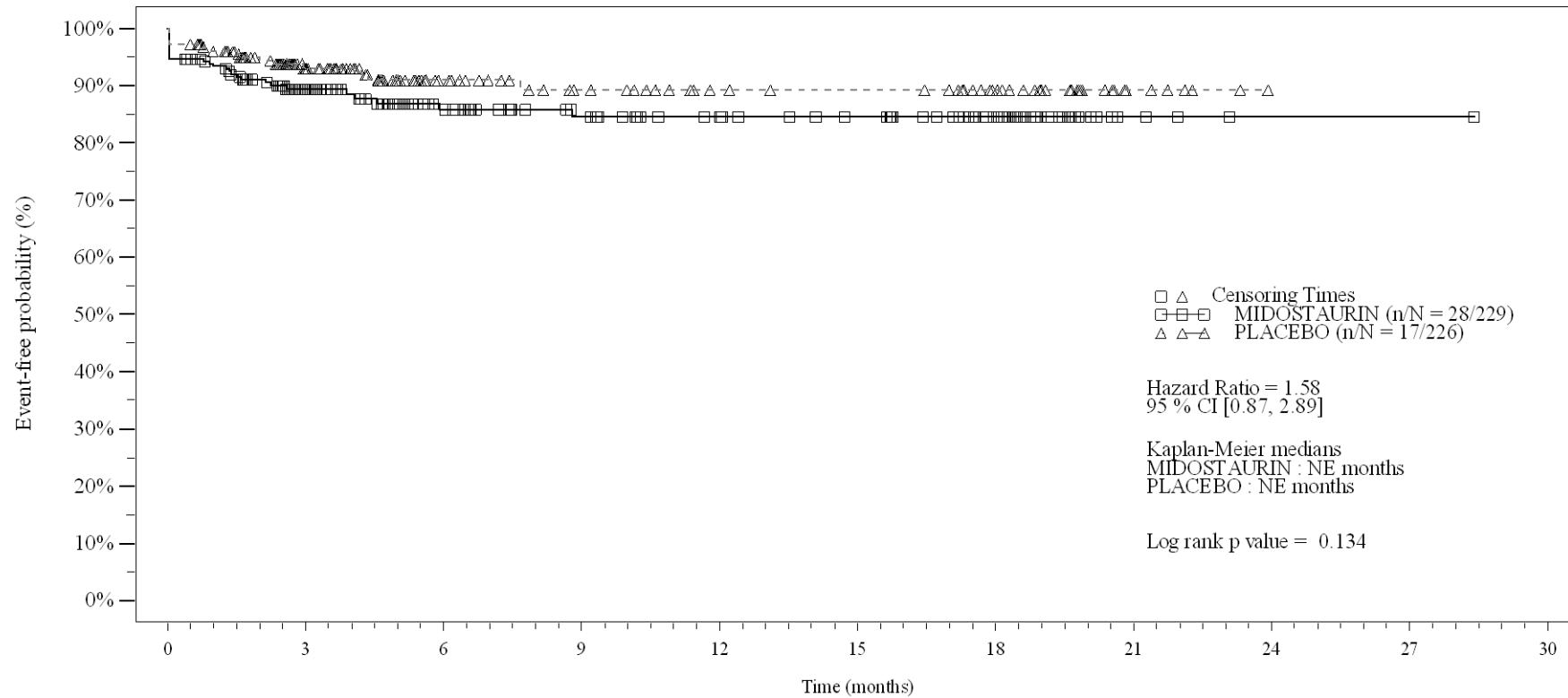
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saff4_12a.sas - 27JUN2023 12:50

Final version

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Insomnia



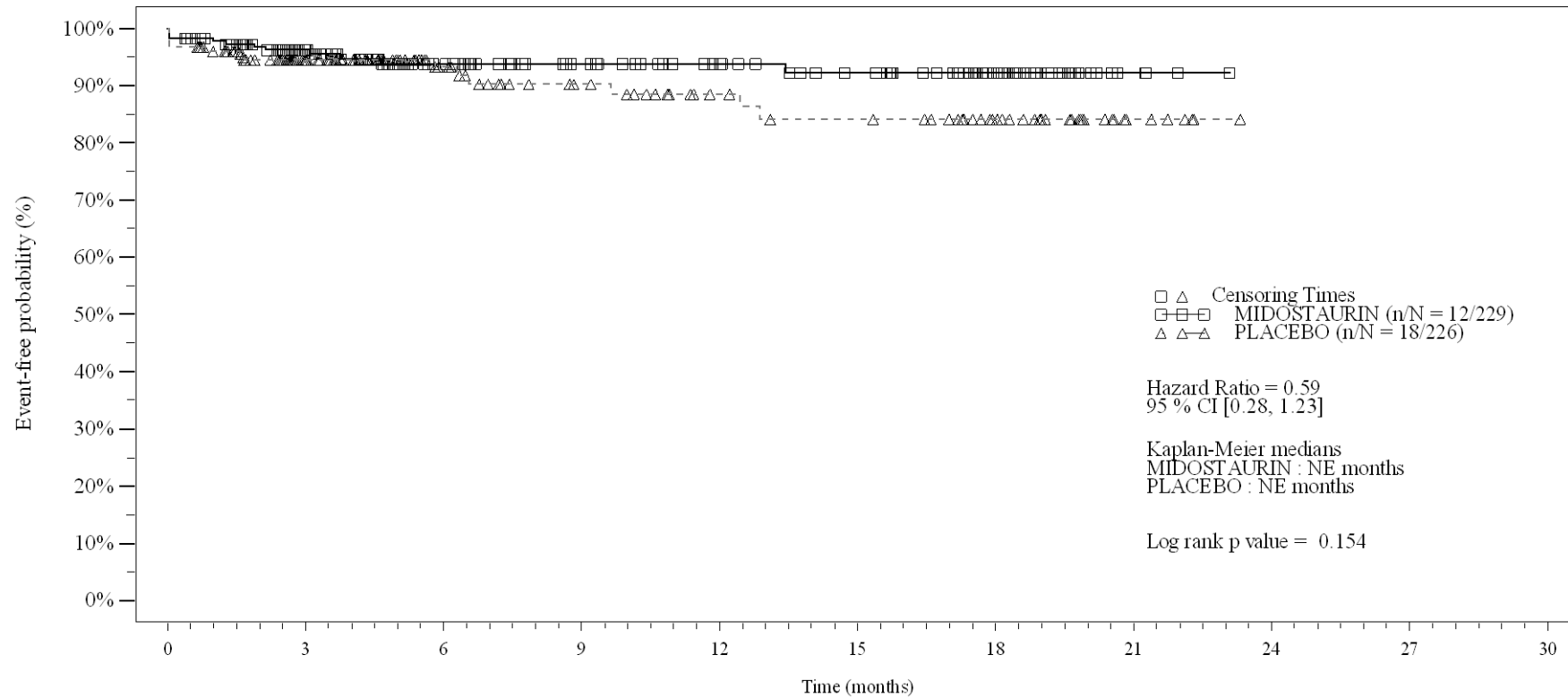
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	129	83	66	55	49	33	5	1	1	1	0
PLACEBO	226	114	64	47	38	36	27	6	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Anxiety



No. of patients still at risk

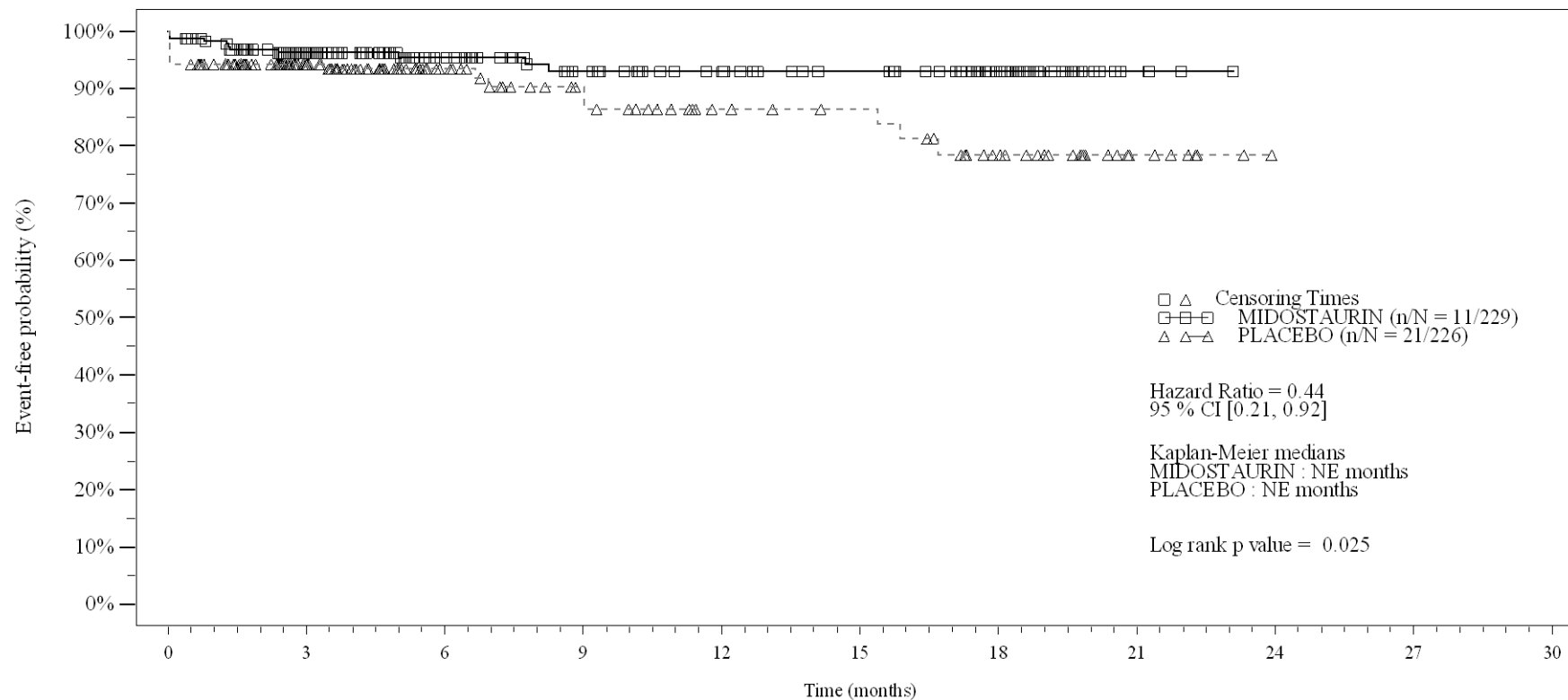
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	93	74	61	52	31	4	0	0	0
PLACEBO	226	118	70	52	41	37	26	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Depression



No. of patients still at risk

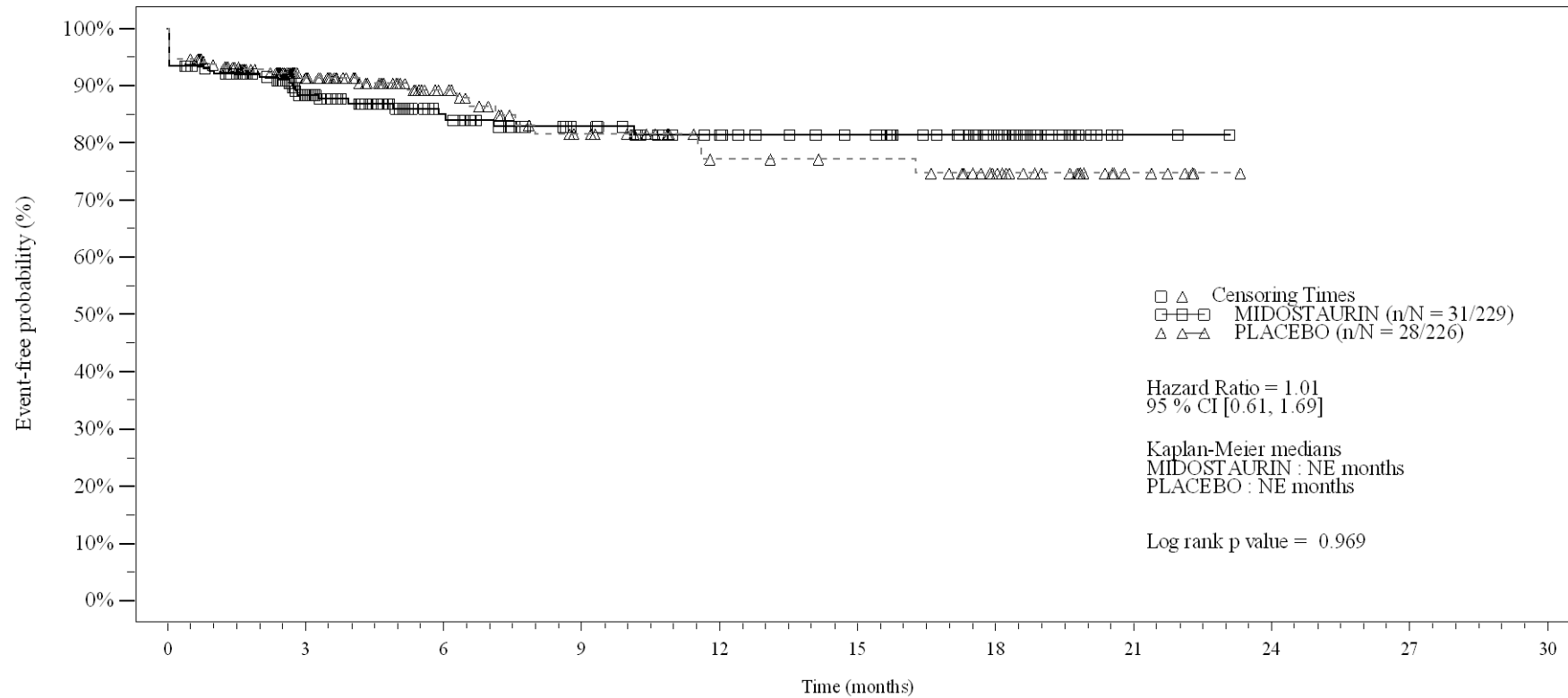
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	96	74	62	54	34	5	0	0	0
PLACEBO	226	118	67	48	36	33	23	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Renal and urinary disorders



No. of patients still at risk

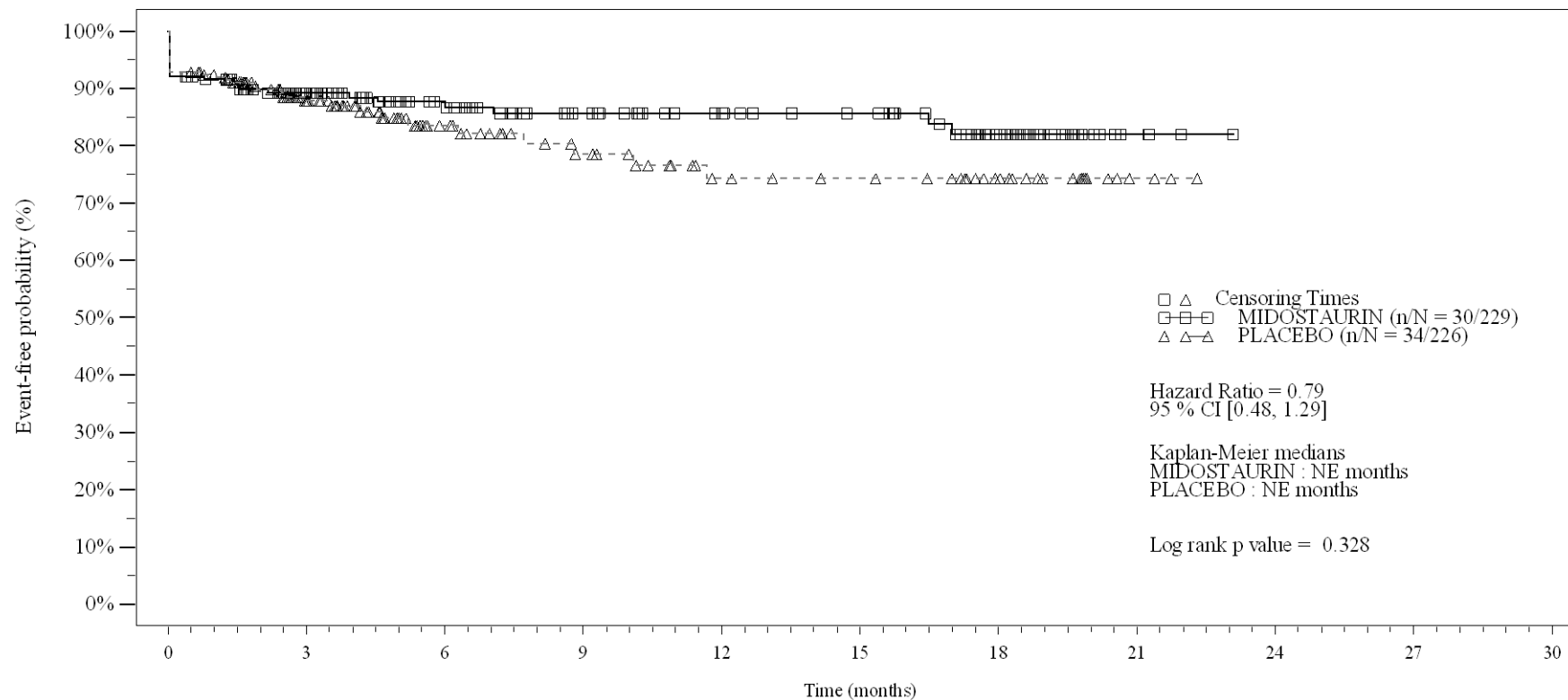
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	130	83	64	51	44	29	3	0	0	0
PLACEBO	226	113	67	46	34	32	23	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Reproductive system and breast disorders



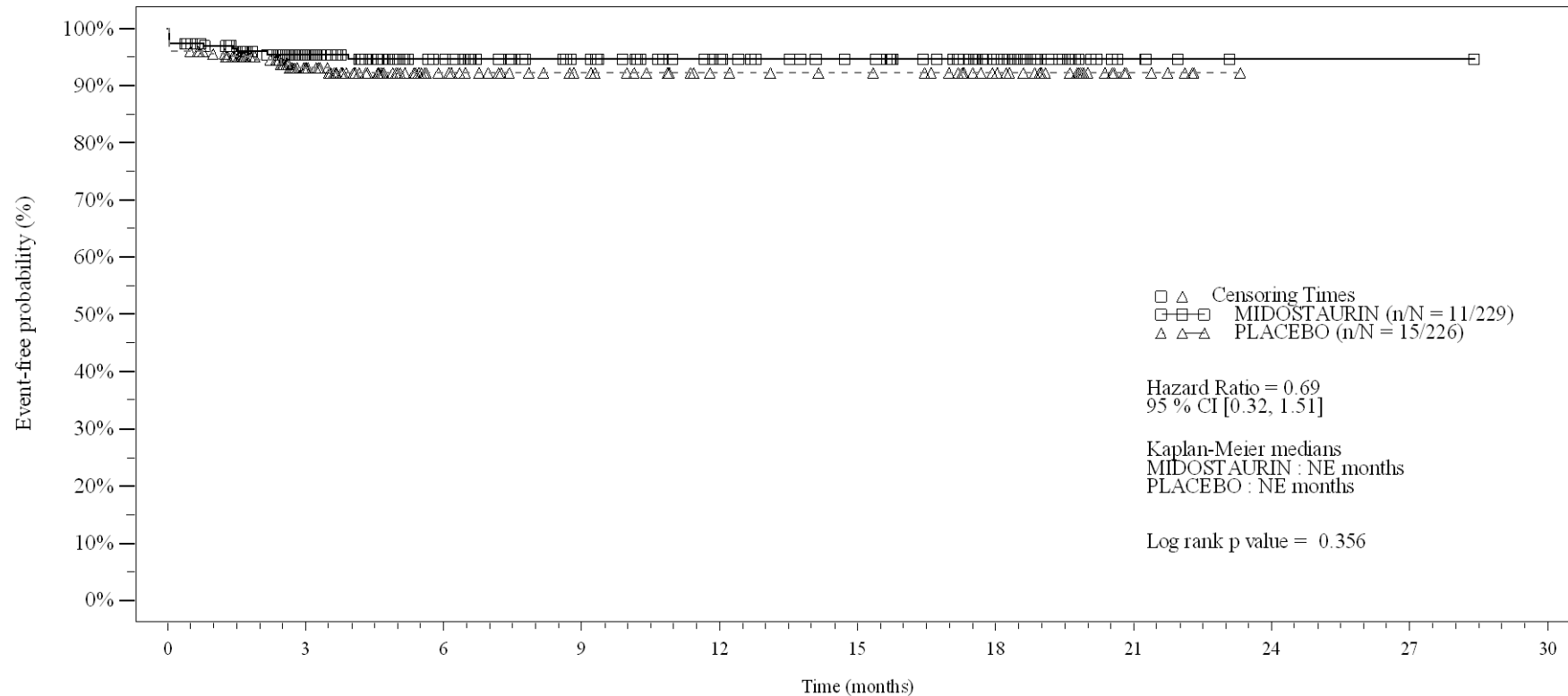
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229		132	92	71	60	54	32	5	0	0	0
PLACEBO	226		107	60	43	31	28	19	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Vaginal haemorrhage



No. of patients still at risk

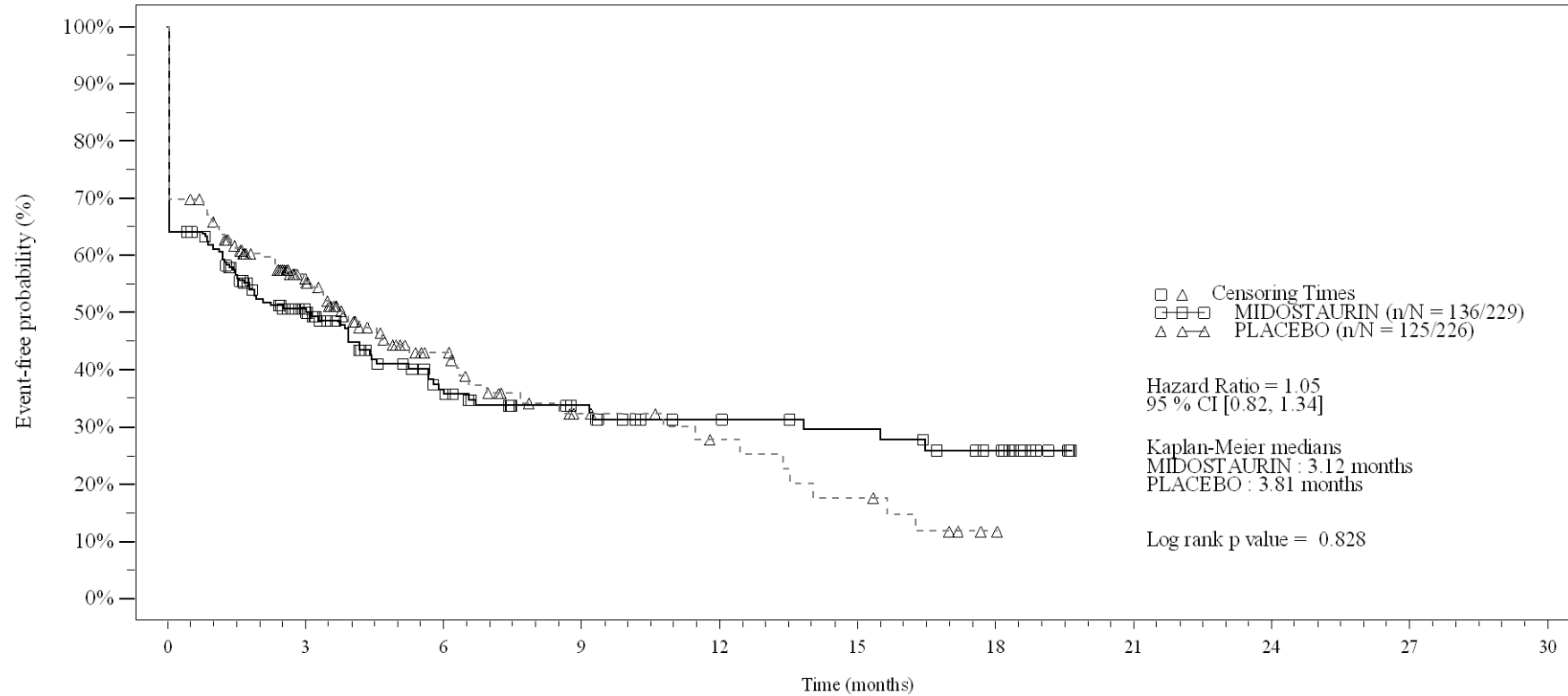
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	229	143	99	79	65	56	34	6	1	1	0
PLACEBO	226	114	66	50	40	37	27	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



No. of patients still at risk

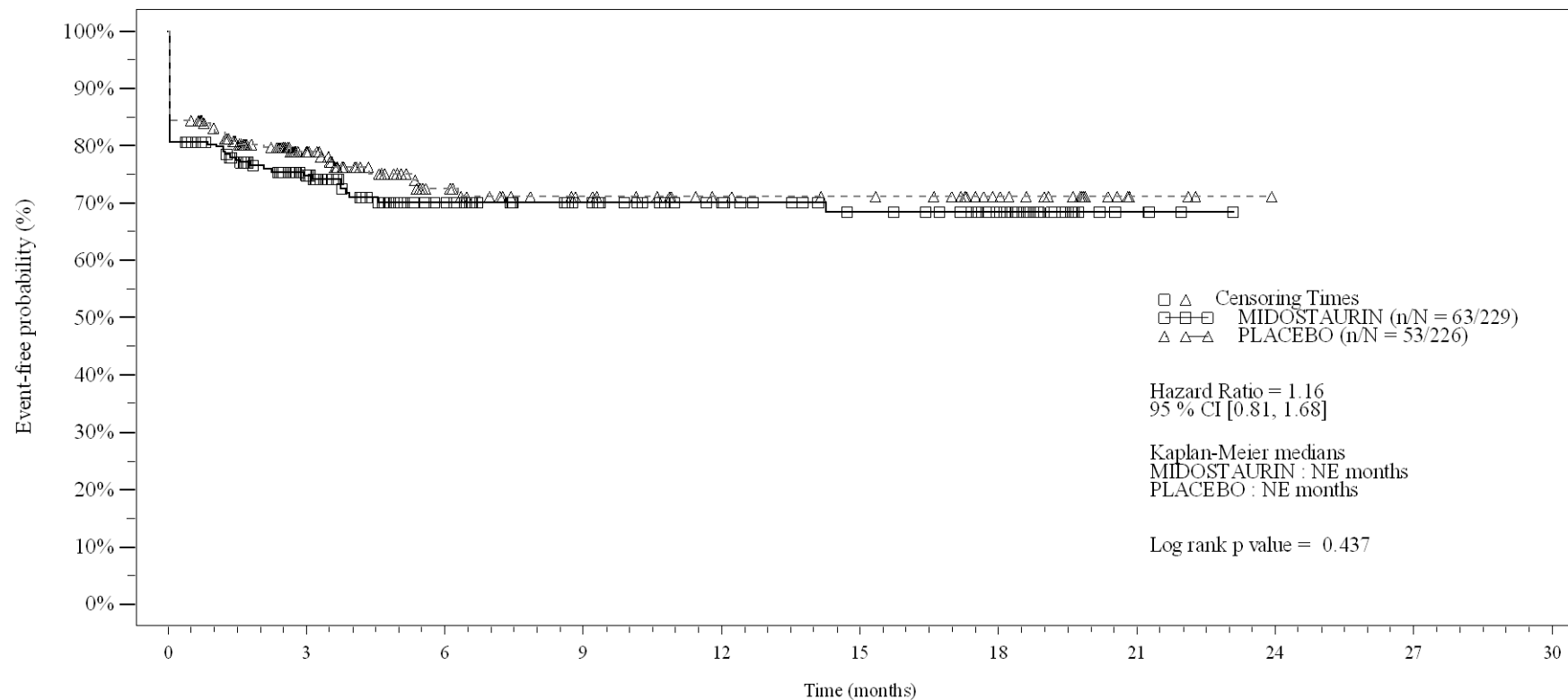
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	78	40	28	20	17	11	0	0	0	0
PLACEBO	226	73	33	16	11	7	1	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Epistaxis



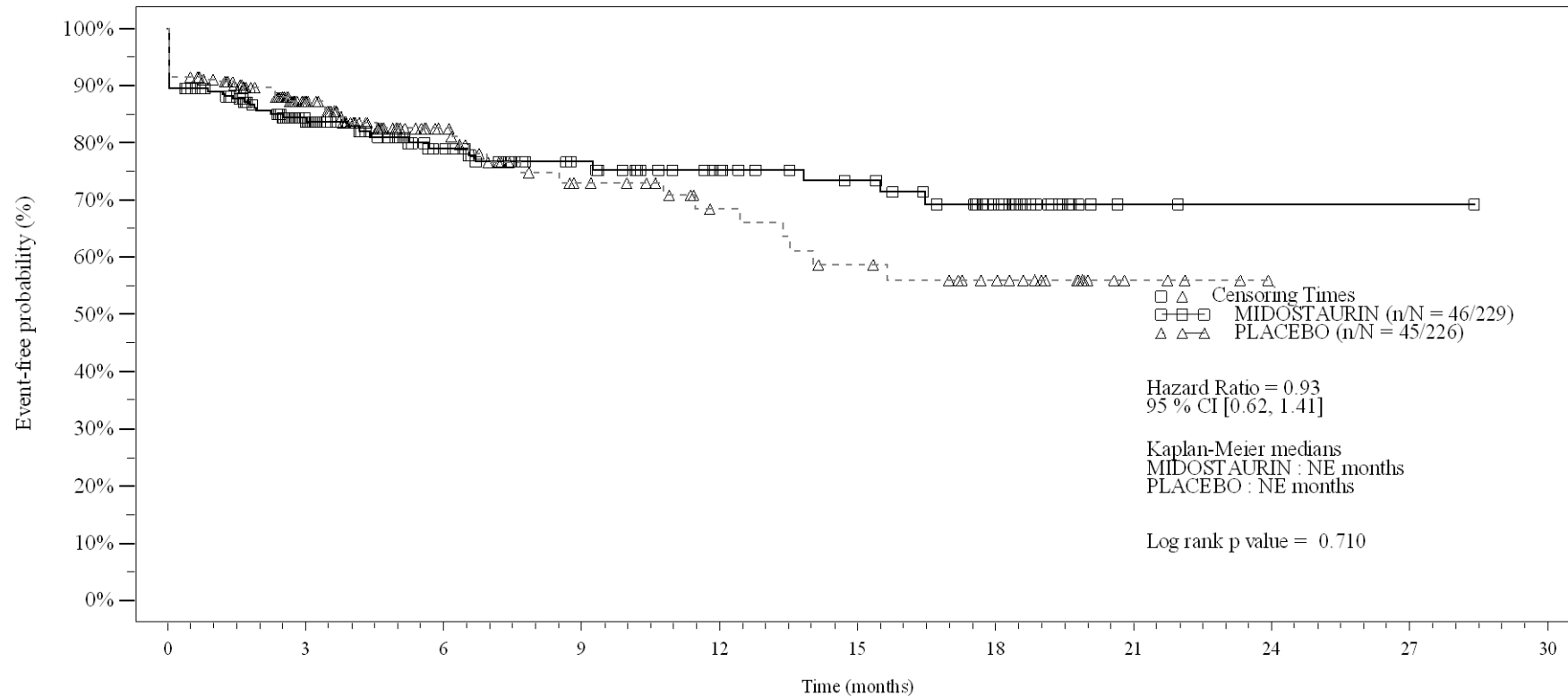
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229		111	73	58	47	38	26	4	0	0	0
PLACEBO	226		95	51	36	28	26	17	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Cough



No. of patients still at risk

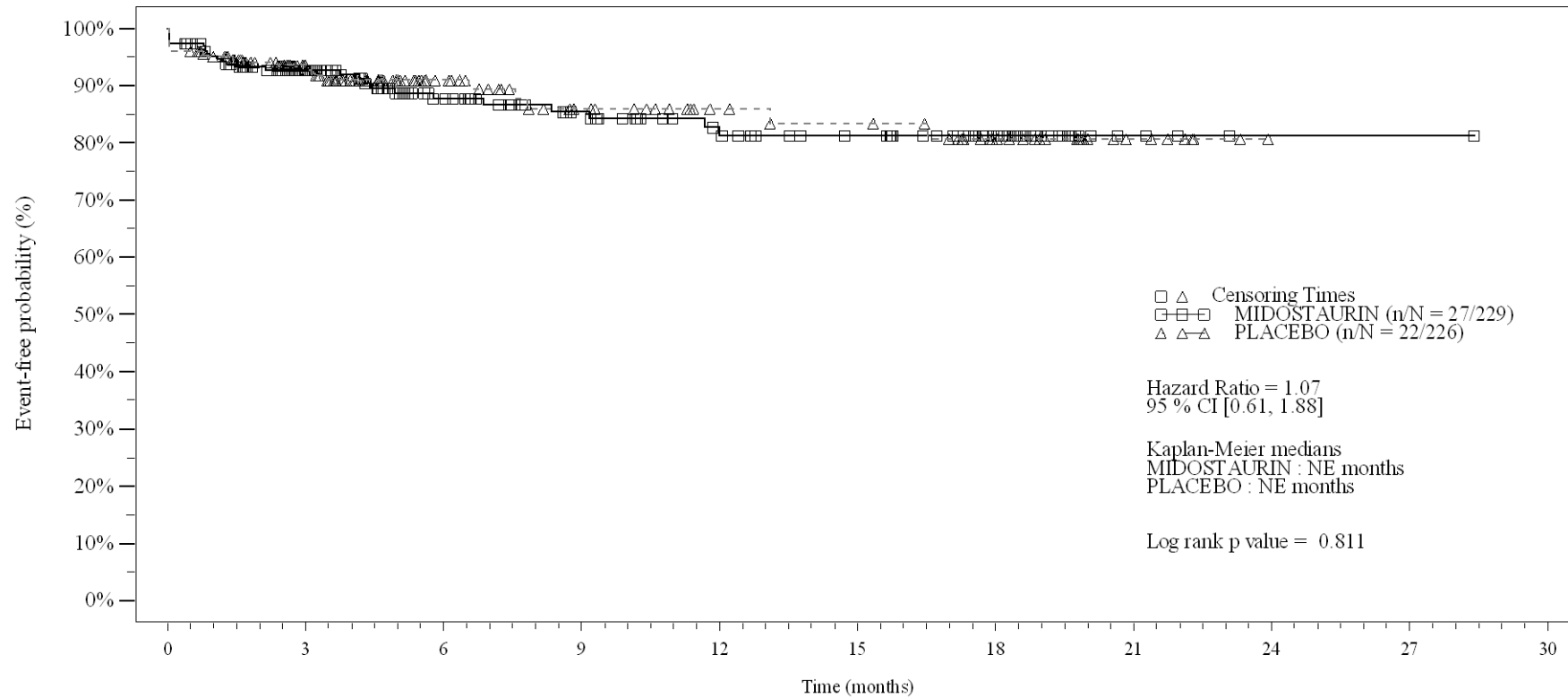
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	118	73	56	45	38	23	2	1	1	0
PLACEBO	226	107	60	38	28	23	17	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Laryngeal pain



No. of patients still at risk

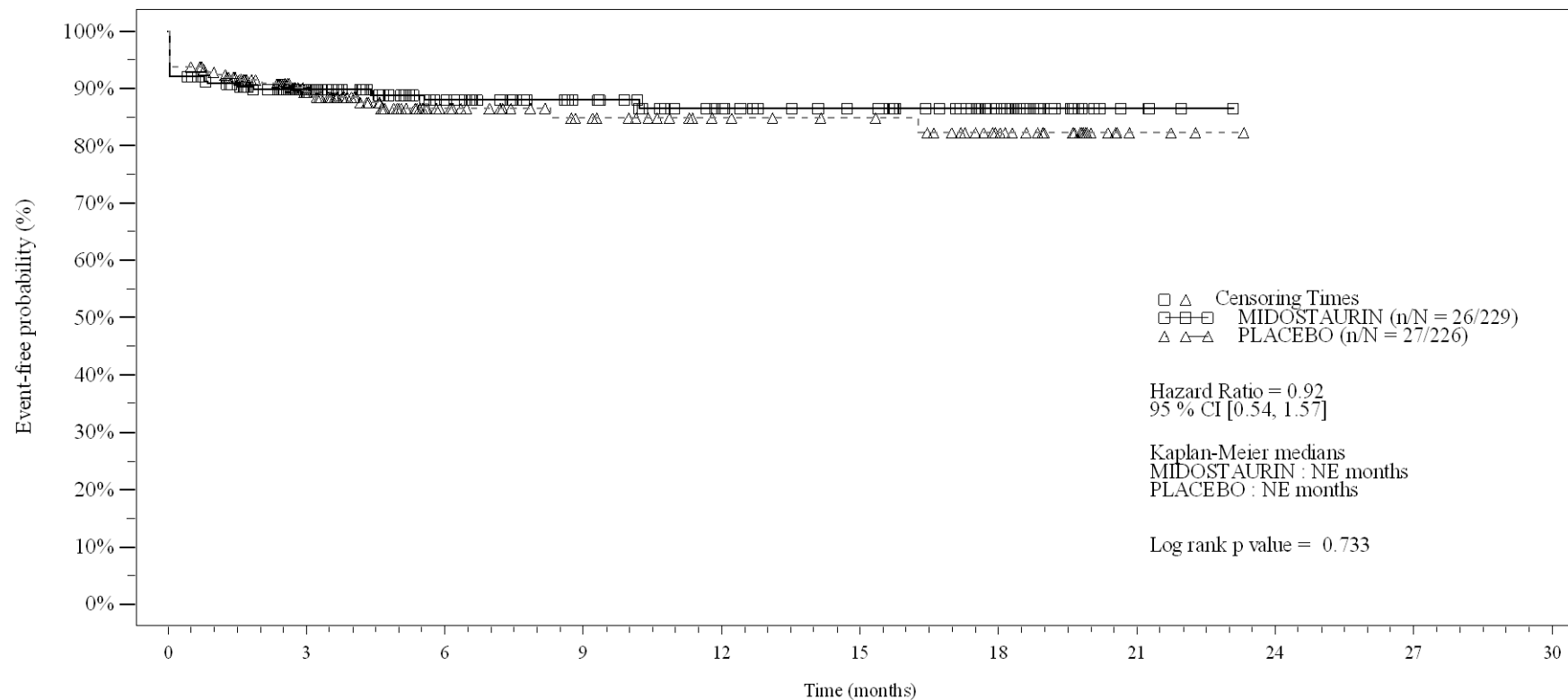
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	138	89	69	55	48	32	5	1	1	0
PLACEBO	226	114	64	45	35	32	22	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Pneumonitis



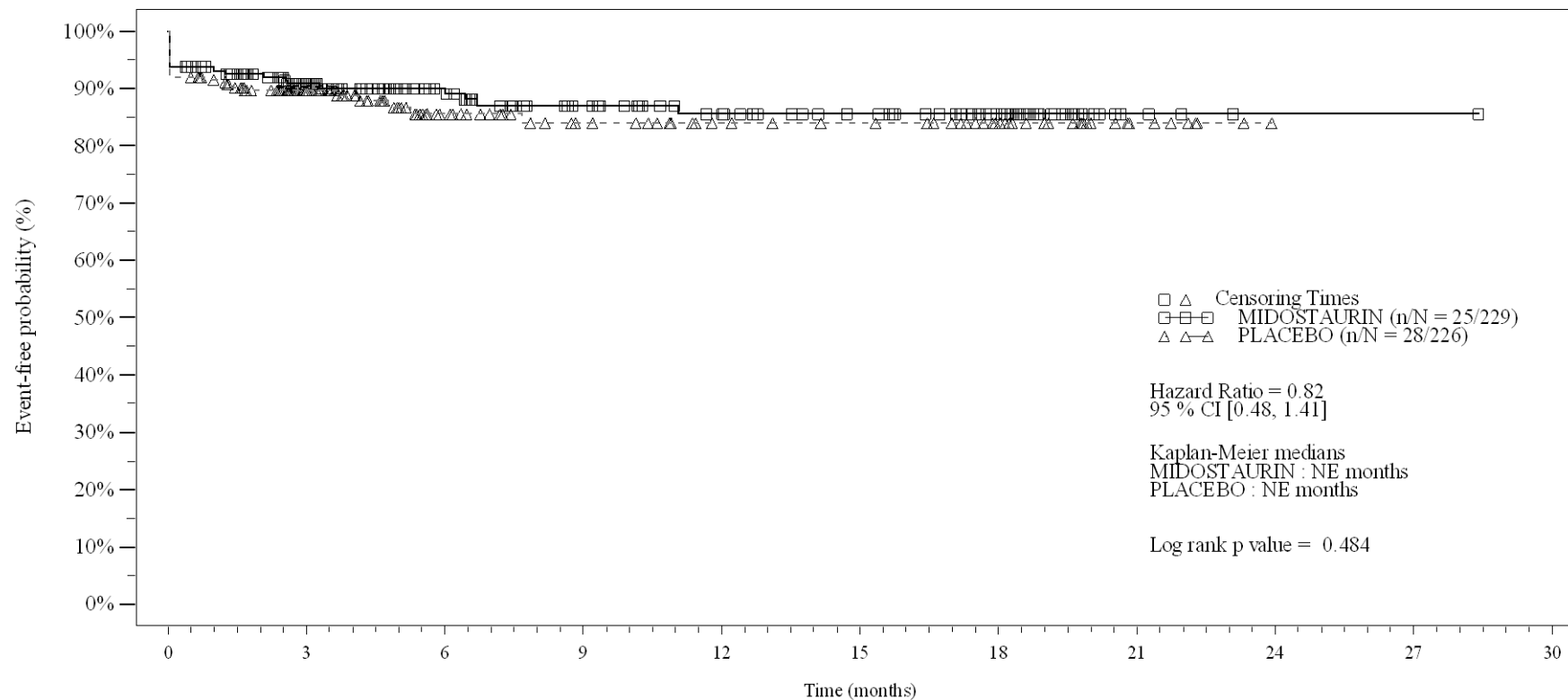
No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	133	88	69	55	47	28	5	0	0	0
PLACEBO	226	114	63	47	37	34	23	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Dyspnoea



No. of patients still at risk

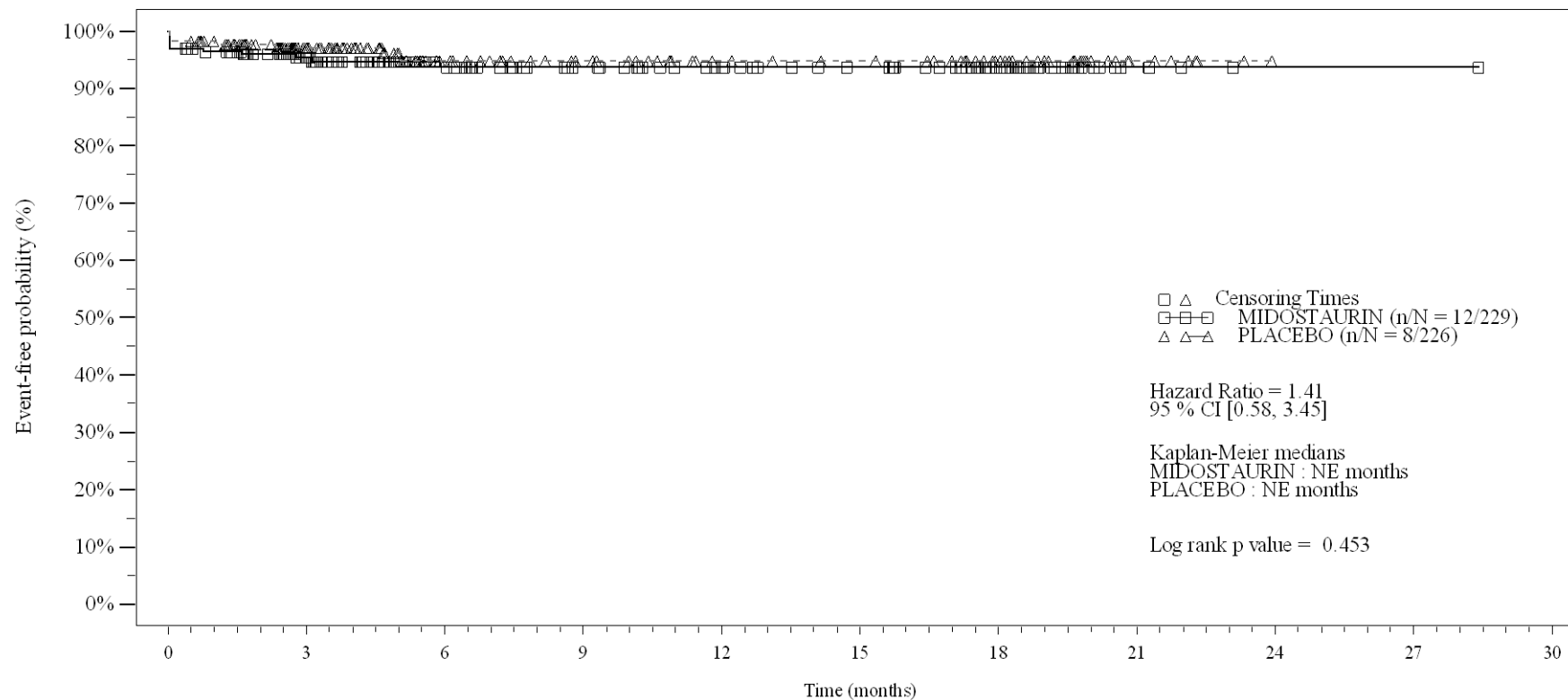
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	134	92	70	58	49	33	4	1	1	0
PLACEBO	226	113	65	47	38	35	25	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Pleural effusion



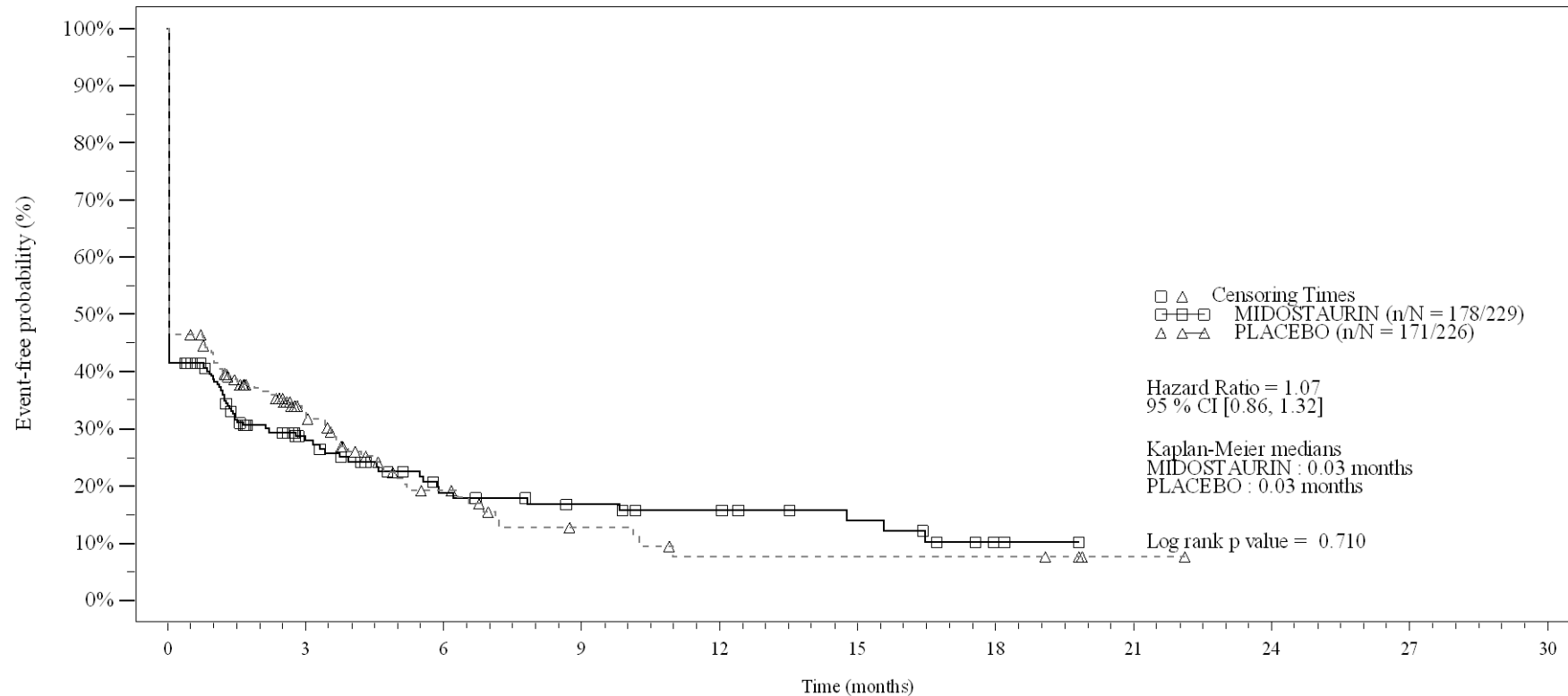
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	142	96	76	65	57	36	6	1	1	1	0
PLACEBO	226	120	69	54	43	40	29	7	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Skin and subcutaneous tissue disorders



No. of patients still at risk

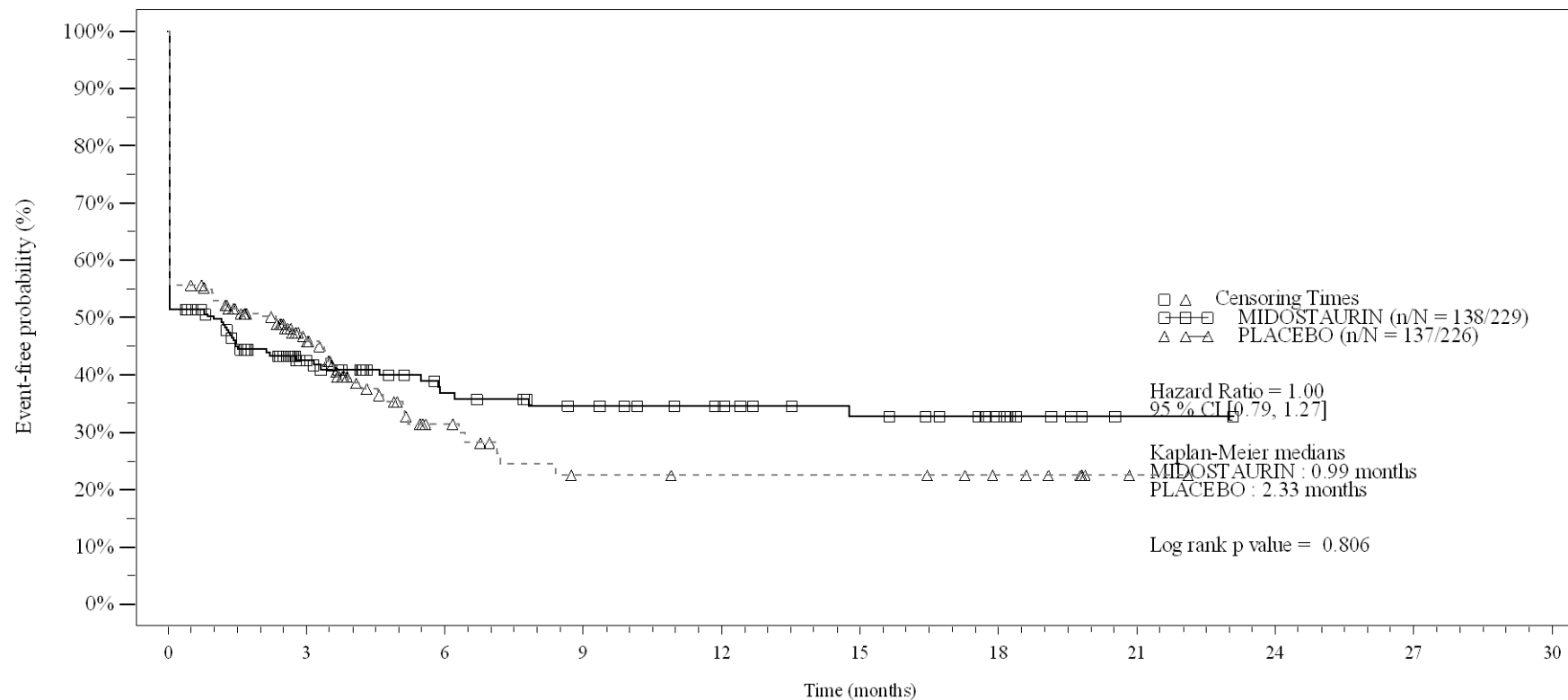
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	38	20	15	12	8	2	0	0	0	0
PLACEBO	226	44	18	8	4	4	4	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Dermatitis exfoliative



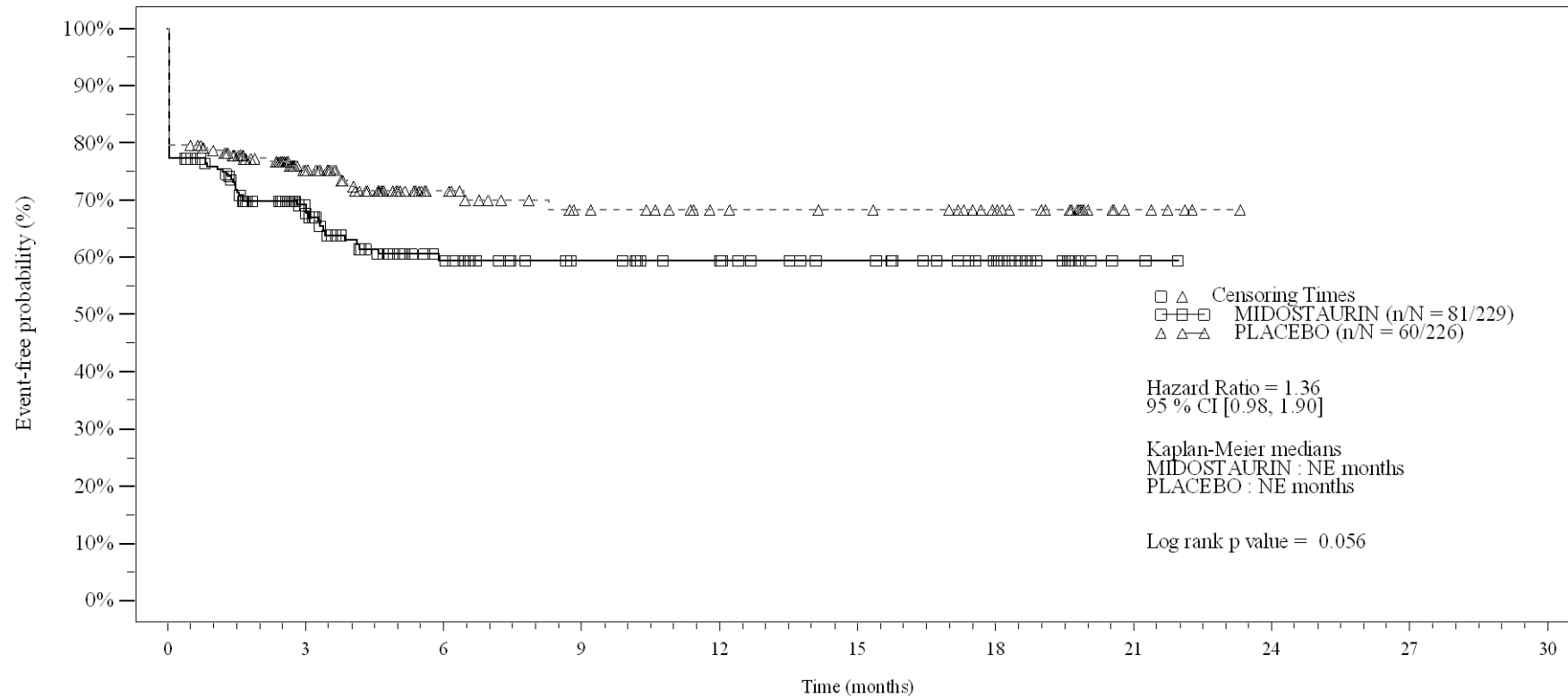
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	54	35	29	23	18	9	1	0	0	0	0
PLACEBO	226	59	21	11	10	10	7	1	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Petechiae



No. of patients still at risk

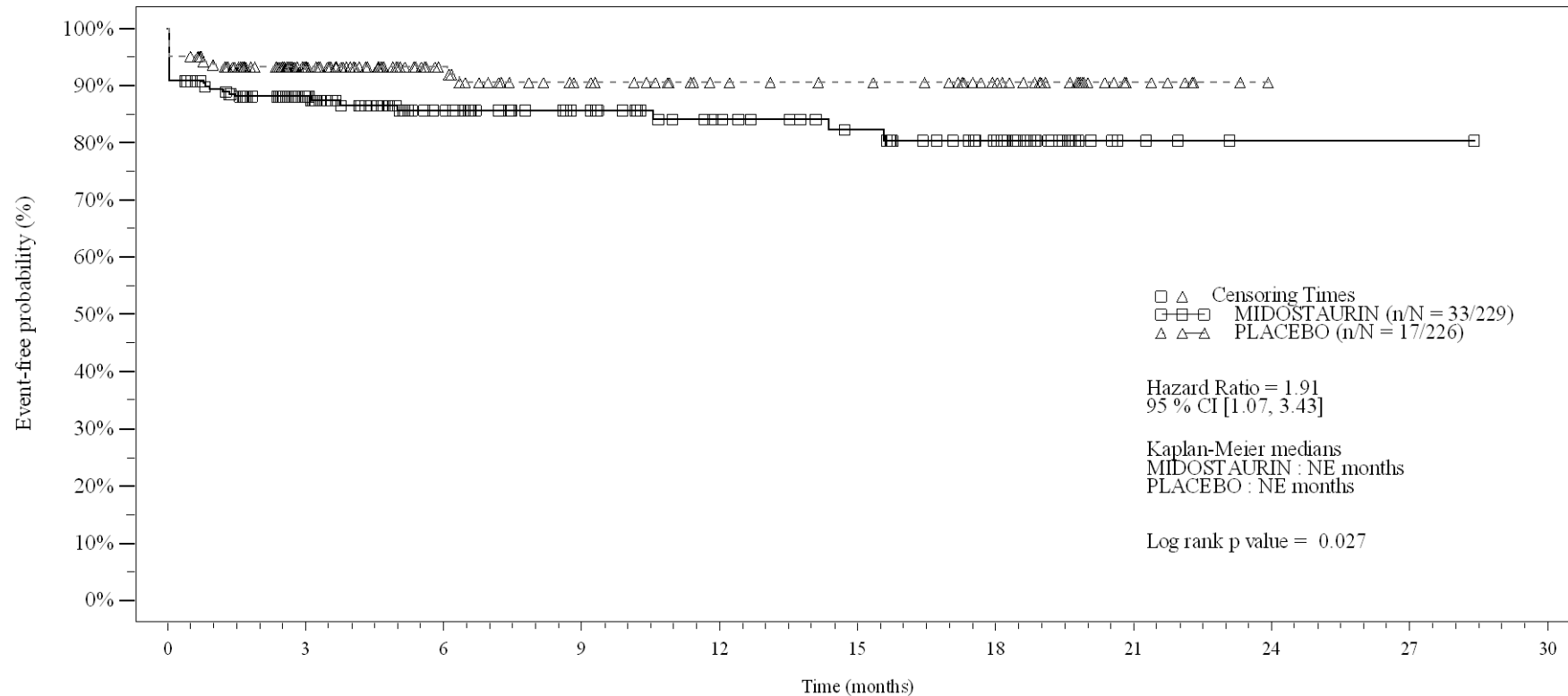
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	97	57	43	38	31	22	2	0	0	0
PLACEBO	226	94	53	37	30	28	21	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hyperhidrosis



No. of patients still at risk

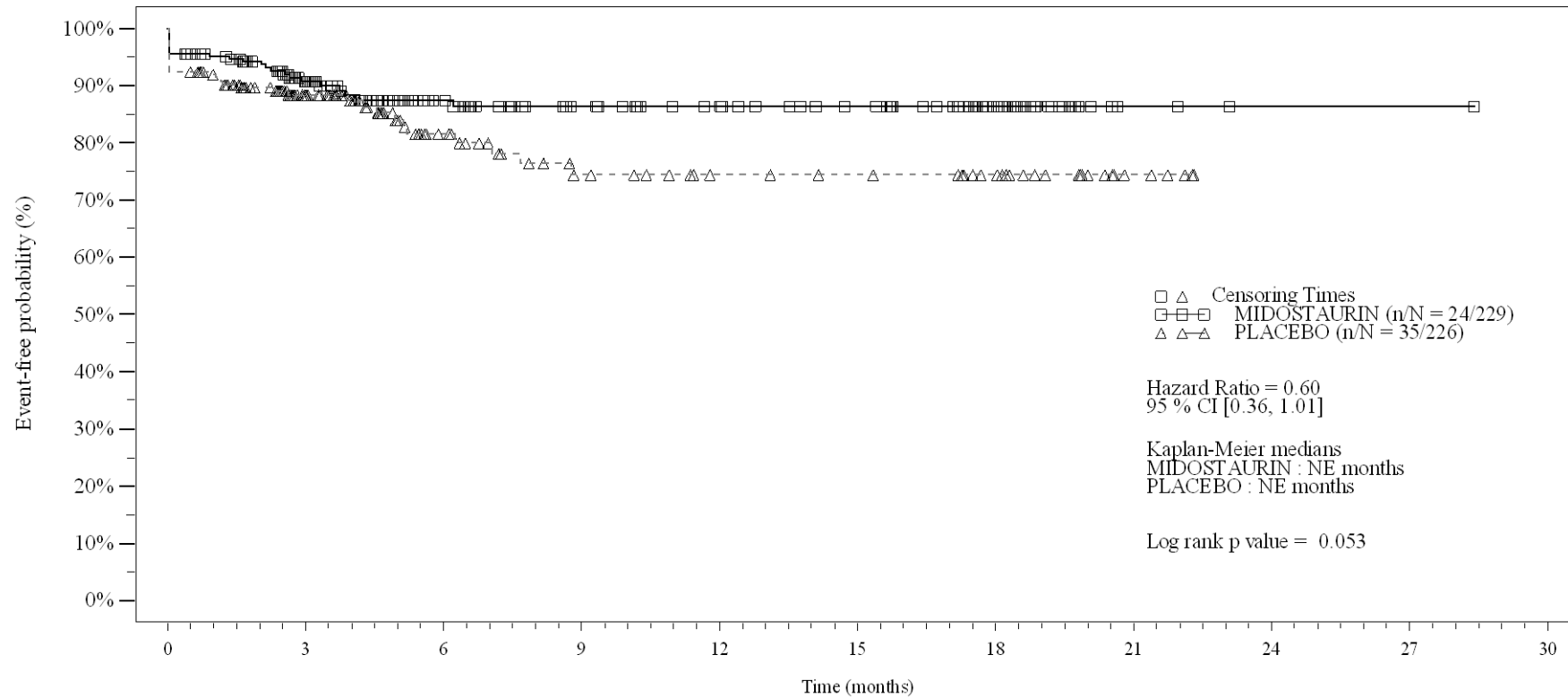
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	127	84	66	52	44	29	5	1	1	0
PLACEBO	226	115	69	50	40	37	28	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Pruritus



No. of patients still at risk

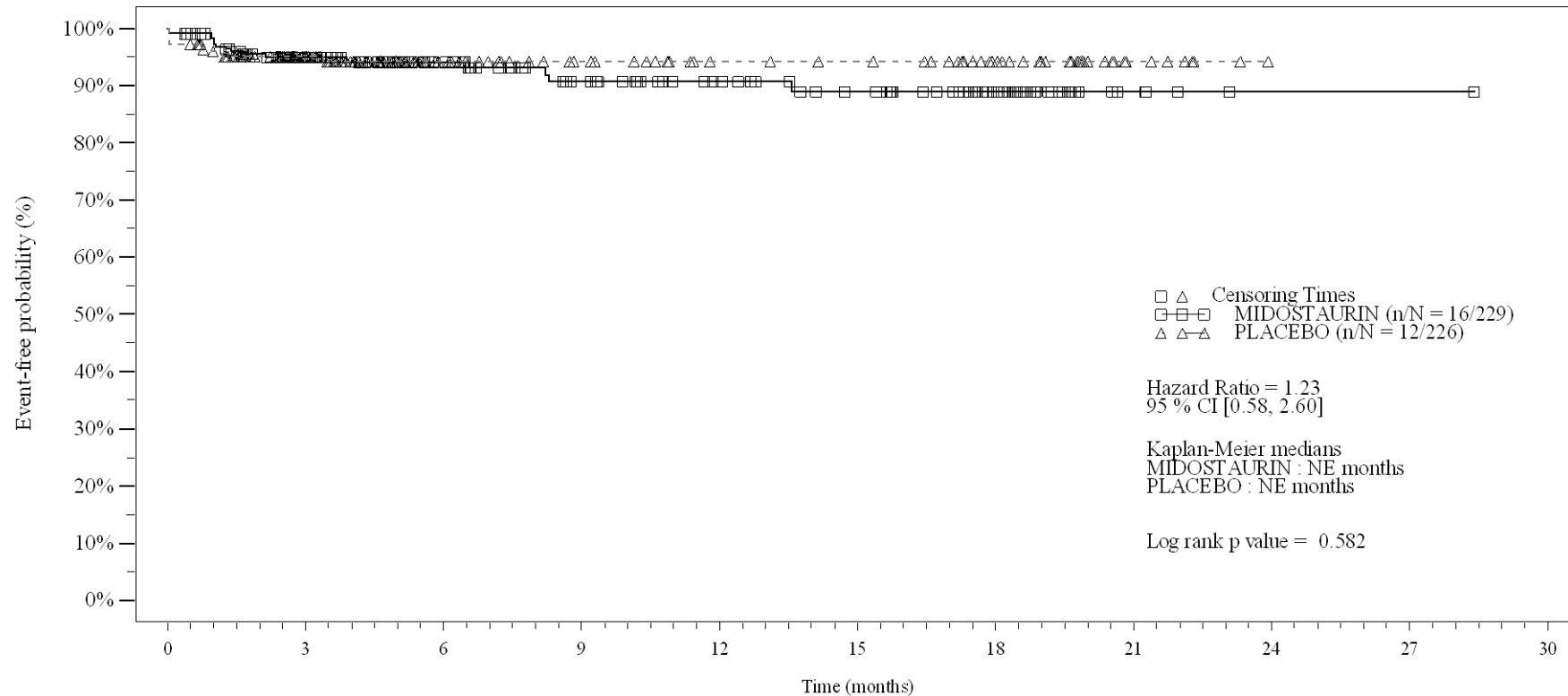
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	131	87	66	58	50	29	4	1	1	0
PLACEBO	226	106	56	36	29	27	21	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Dry skin



No. of patients still at risk

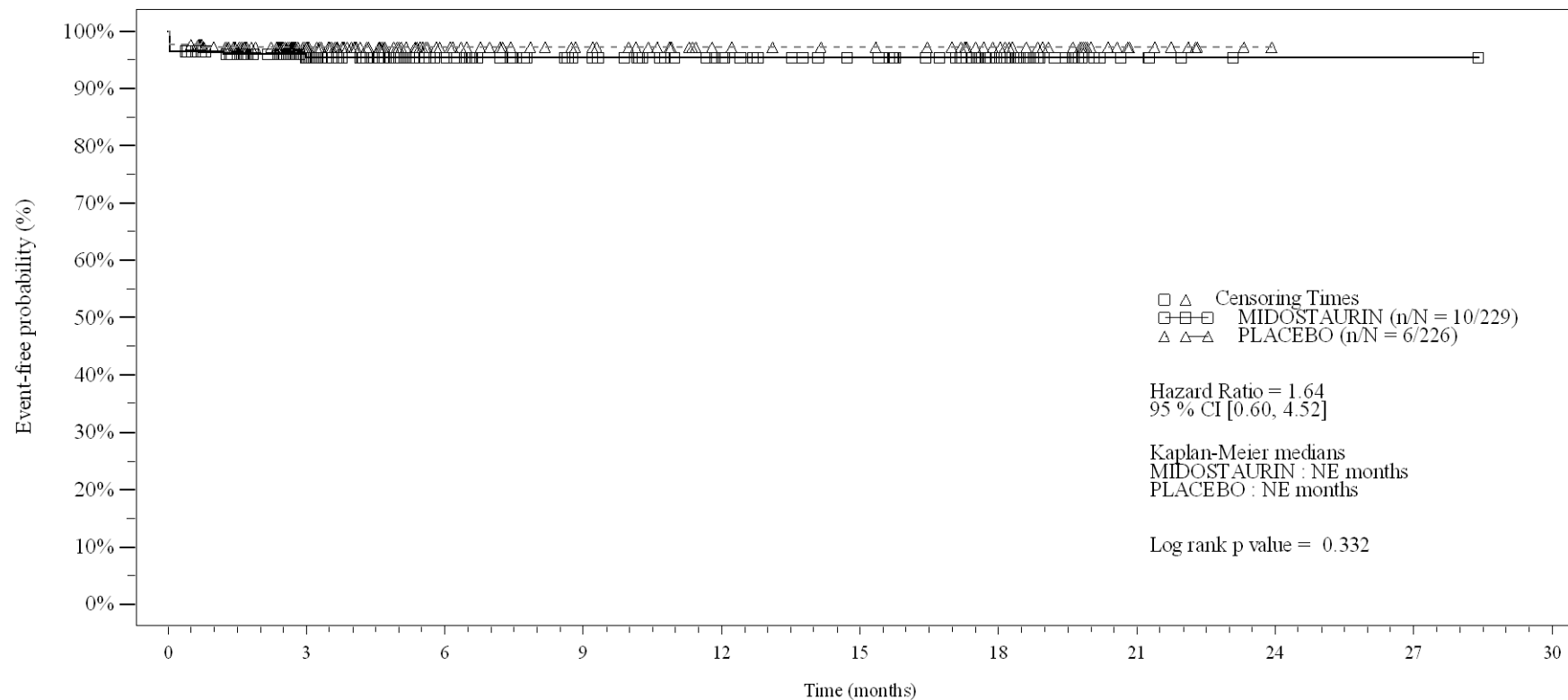
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	139	95	72	58	49	32	6	1	1	0
PLACEBO	226	120	69	52	42	40	29	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Alopecia



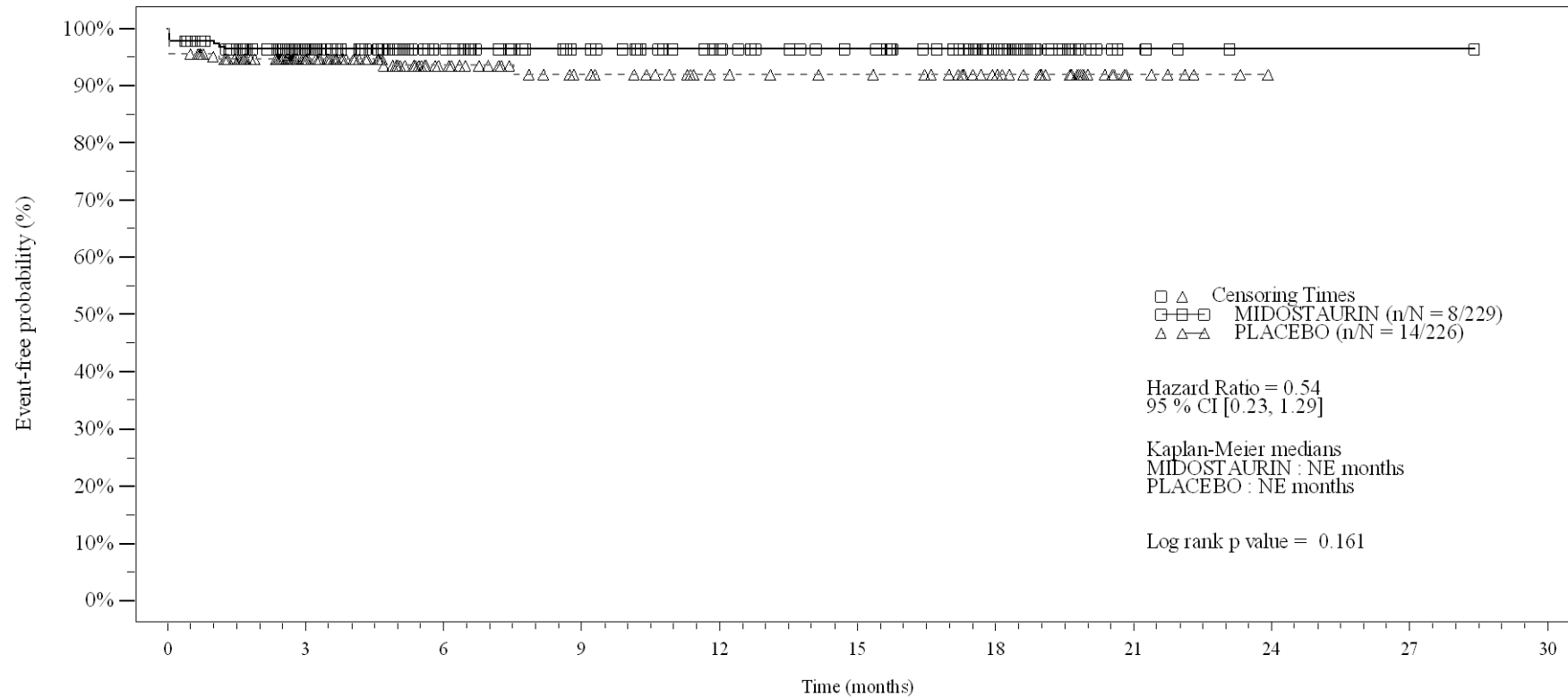
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	139	94	74	62	53	31	6	1	1	1	0
PLACEBO	226	120	69	52	40	37	28	7	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Rash



No. of patients still at risk

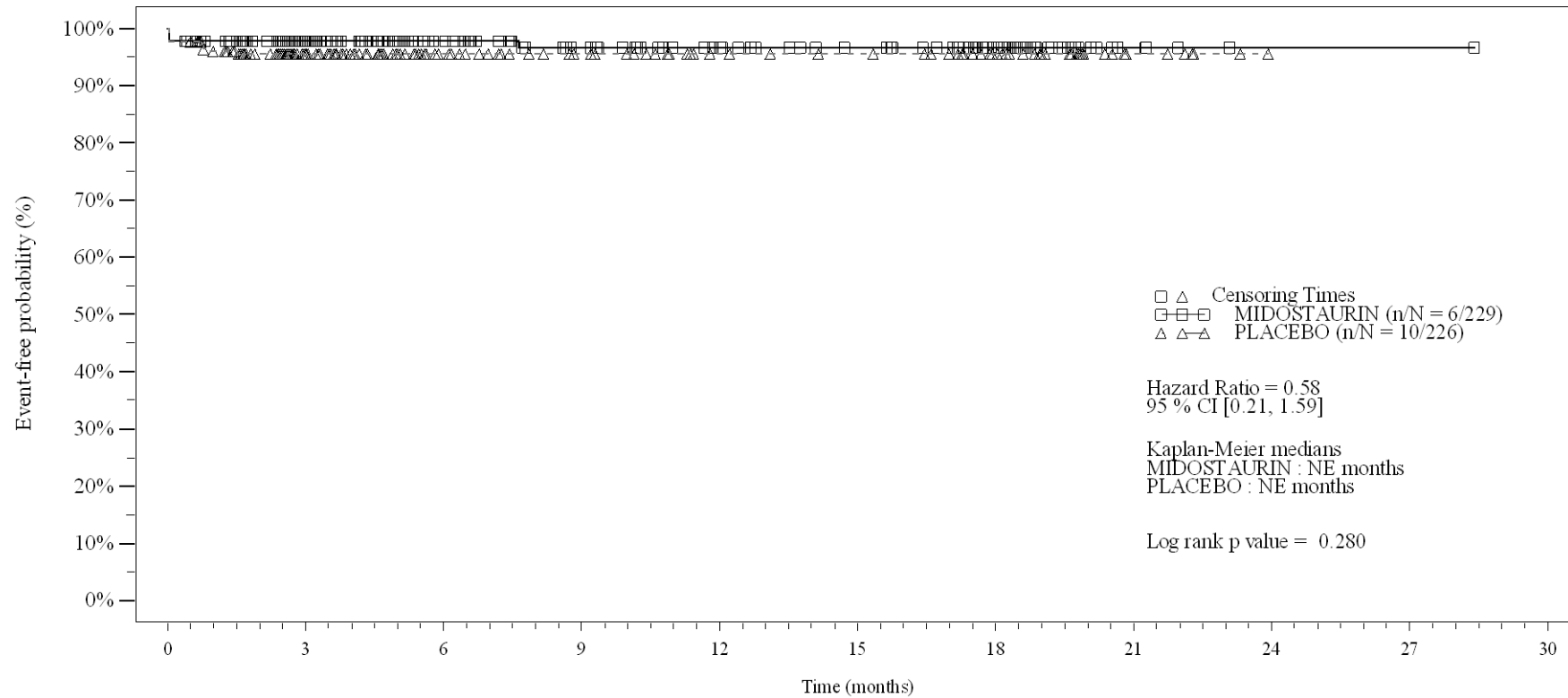
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	97	77	64	55	36	6	1	1	0
PLACEBO	226	118	69	51	41	38	28	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndr



No. of patients still at risk

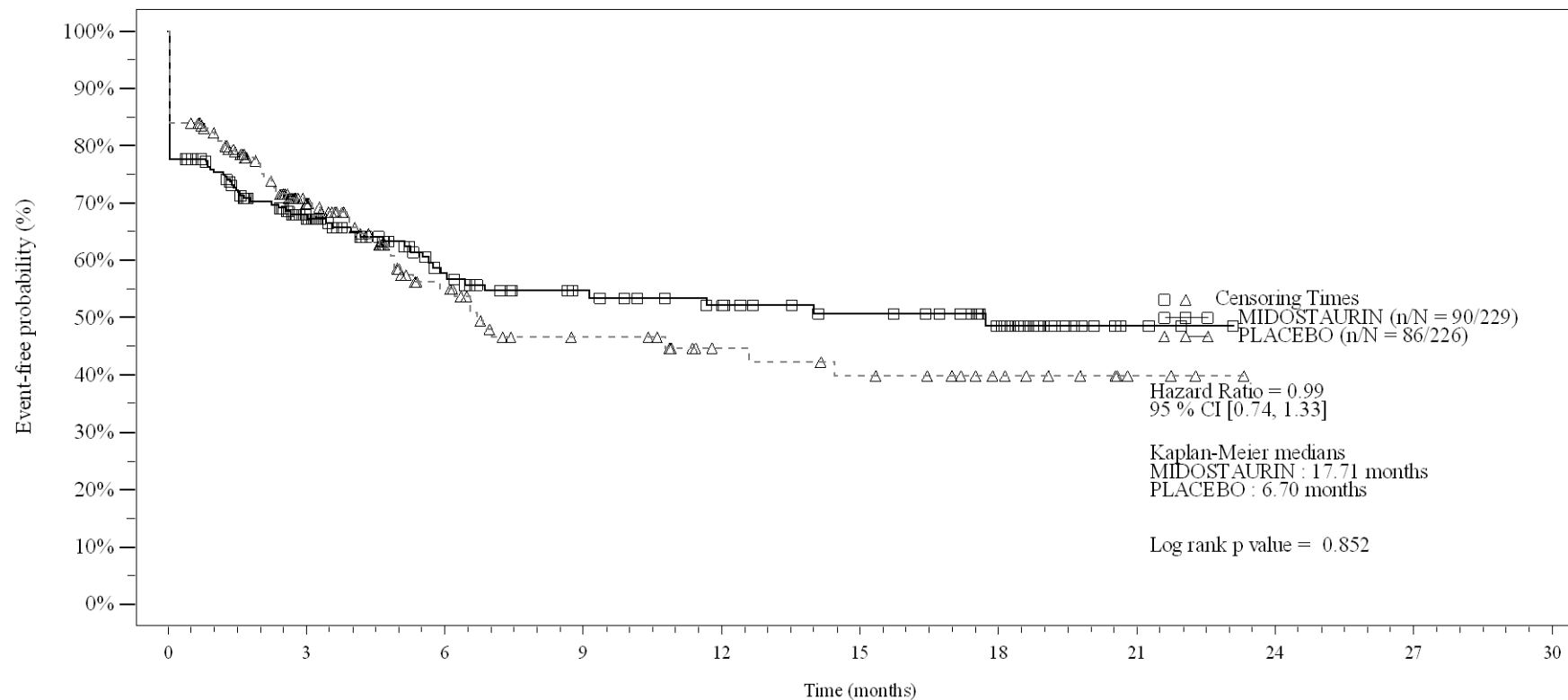
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	98	77	64	55	35	6	1	1	0
PLACEBO	226	120	71	54	42	39	28	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Vascular disorders



No. of patients still at risk

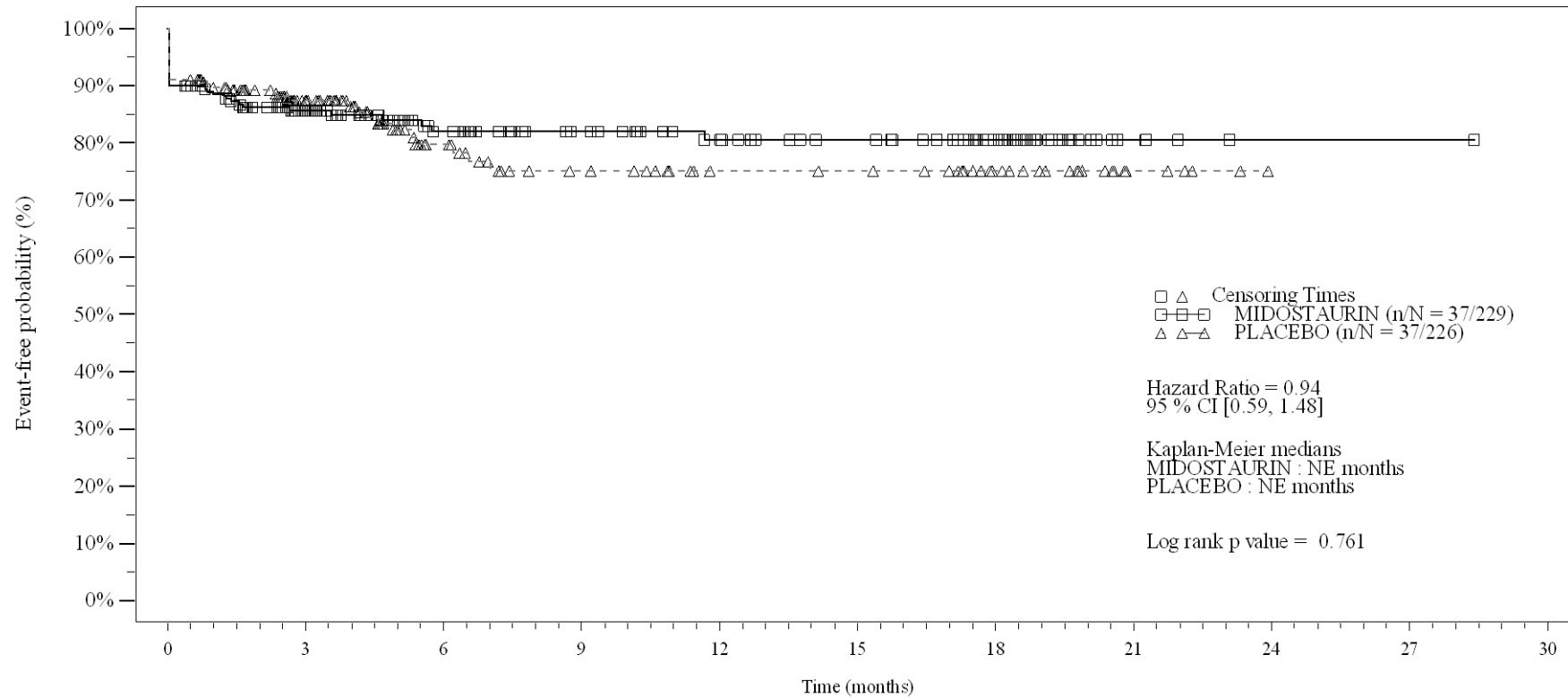
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	101	59	47	40	33	21	3	0	0	0
PLACEBO	226	90	46	27	19	16	10	3	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Haematoma



No. of patients still at risk

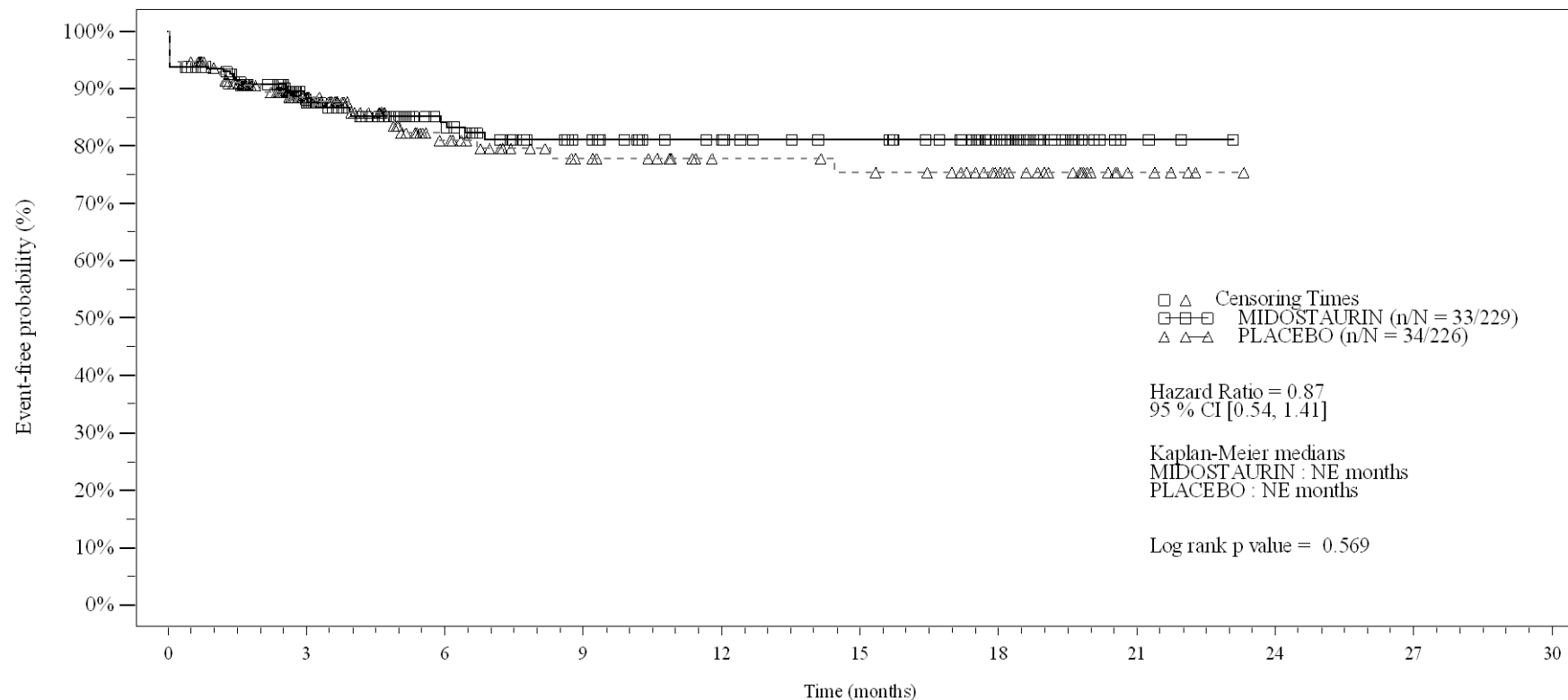
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	229	124	80	64	53	45	29	5	1	1	0
PLACEBO	226	110	58	40	31	30	20	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hypotension



No. of patients still at risk

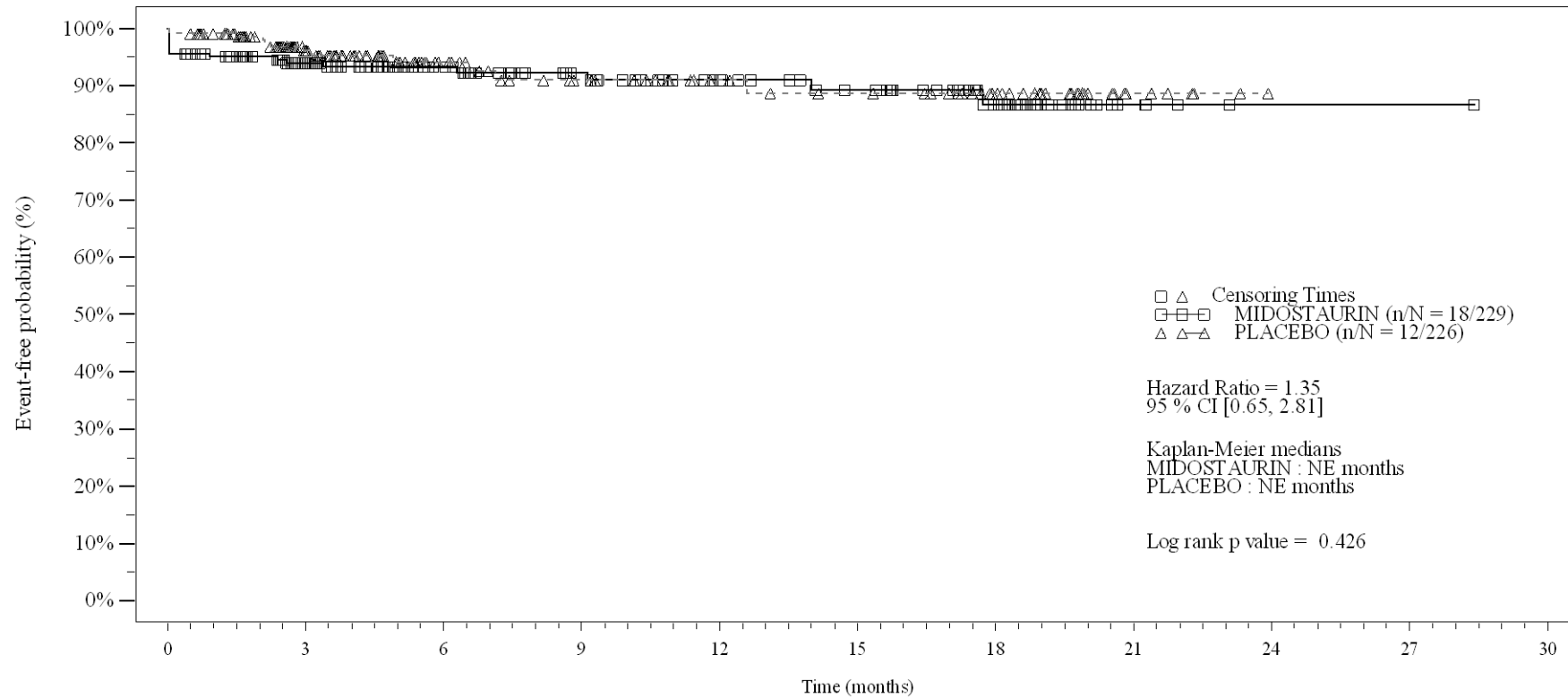
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	131	87	67	57	51	34	4	0	0	0
PLACEBO	226	107	61	42	33	31	22	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Hypertension



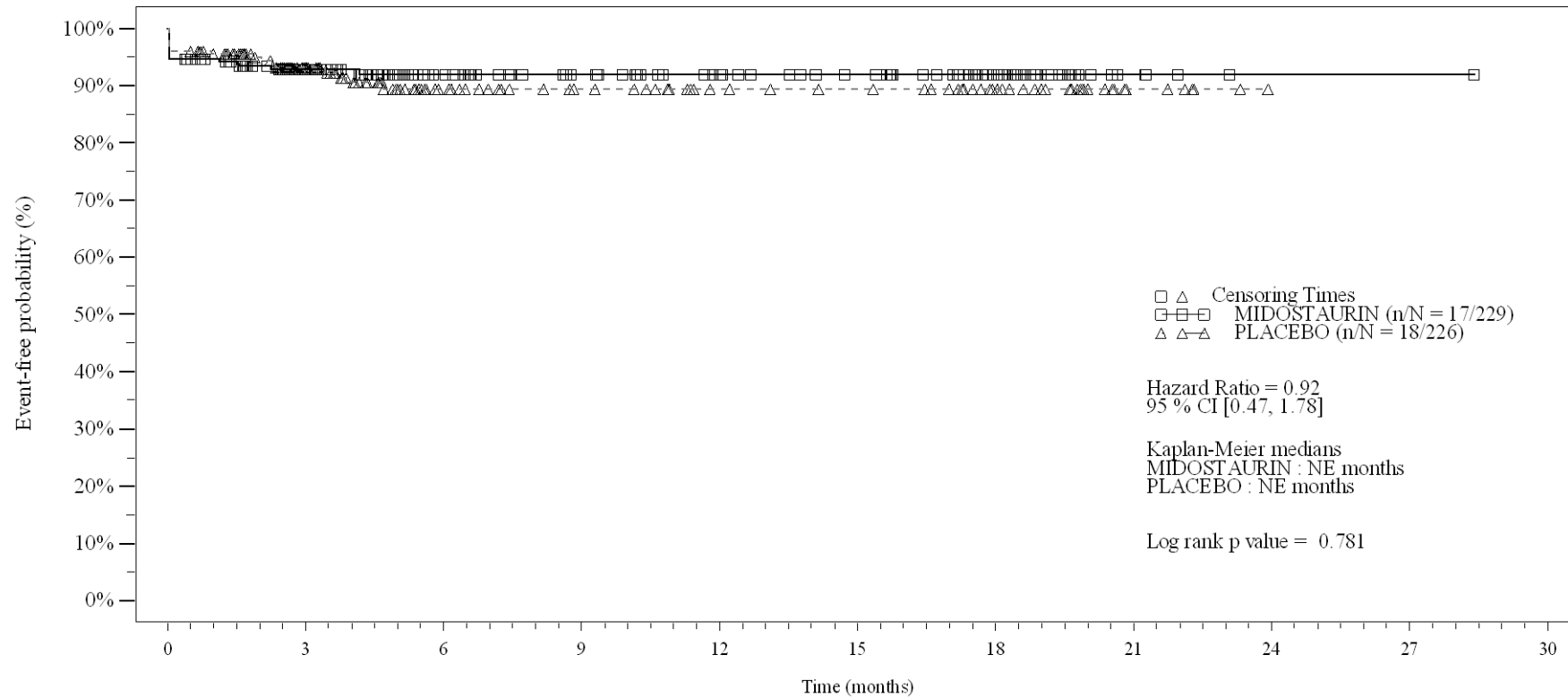
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	139	94	74	60	51	30	6	1	1	1	0
PLACEBO	226	119	68	51	41	37	27	6	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2a
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Phlebitis superficial



No. of patients still at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	229	135	89	73	61	53	33	6	1	1	0
PLACEBO	226	118	67	51	41	38	27	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Anhang 4-G.7.3: UE jeglichen Schweregrads (Nordamerika)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 1 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Blood and lymphatic system disorders							
Total	109 / 116 (94.0)	0.0 [NE, NE]	103 / 109 (94.5)	0.0 [NE, NE]	0.96	[0.72, 1.29]	0.961
Febrile neutropenia	95 / 116 (81.9)	0.0 [NE, NE]	95 / 109 (87.2)	0.0 [NE, NE]	0.88	[0.65, 1.19]	0.321
Leukopenia	43 / 116 (37.1)	NE [NE, NE]	45 / 109 (41.3)	NE [2.1, NE]	0.86	[0.57, 1.31]	0.511
Lymphopenia	36 / 116 (31.0)	NE [NE, NE]	37 / 109 (33.9)	NE [11.8, NE]	0.89	[0.56, 1.40]	0.611

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 2 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cardiac disorders							
Total	28 / 116 (24.1)	NE [NE, NE]	25 / 109 (22.9)	NE [NE, NE]	1.06	[0.62, 1.82]	0.826
Sinus tachycardia	6 / 116 (5.2)	NE [NE, NE]	12 / 109 (11.0)	NE [NE, NE]	0.45	[0.17, 1.20]	0.105

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12b.sas@@/main/8 27JUN23:15:40

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 3 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Eye disorders							
Total	12 / 116 (10.3)	NE [NE, NE]	8 / 109 (7.3)	NE [NE, NE]	1.42	[0.58, 3.47]	0.442

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 4 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Gastrointestinal disorders							
Total	109 / 116 (94.0)	0.0 [NE, NE]	101 / 109 (92.7)	0.0 [NE, NE]	1.12	[0.84, 1.50]	0.331
Diarrhoea	99 / 116 (85.3)	0.0 [NE, NE]	90 / 109 (82.6)	0.0 [NE, NE]	1.08	[0.80, 1.47]	0.537
Nausea	93 / 116 (80.2)	0.0 [NE, NE]	85 / 109 (78.0)	0.0 [NE, NE]	1.04	[0.77, 1.41]	0.492
Vomiting	73 / 116 (62.9)	1.8 [0.0, 3.8]	70 / 109 (64.2)	0.8 [0.0, 1.9]	0.88	[0.63, 1.23]	0.546
Abdominal pain	16 / 116 (13.8)	24.1 [NE, NE]	18 / 109 (16.5)	NE [NE, NE]	0.81	[0.41, 1.59]	0.545
Stomatitis	15 / 116 (12.9)	NE [NE, NE]	9 / 109 (8.3)	NE [NE, NE]	1.59	[0.69, 3.62]	0.266
Colitis	10 / 116 (8.6)	NE [NE, NE]	10 / 109 (9.2)	NE [NE, NE]	0.93	[0.39, 2.23]	0.866
Constipation	8 / 116 (6.9)	NE [NE, NE]	13 / 109 (11.9)	NE [NE, NE]	0.56	[0.23, 1.35]	0.188

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 5 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
General disorders and administration site conditions							
Total	102 / 116 (87.9)	0.0 [NE, NE]	91 / 109 (83.5)	0.0 [NE, NE]	1.09	[0.81, 1.45]	0.588
Fatigue	94 / 116 (81.0)	0.0 [NE, NE]	88 / 109 (80.7)	0.0 [NE, NE]	0.99	[0.73, 1.34]	0.811
Chills	17 / 116 (14.7)	NE [NE, NE]	12 / 109 (11.0)	NE [NE, NE]	1.34	[0.64, 2.80]	0.425
Pyrexia	15 / 116 (12.9)	NE [NE, NE]	10 / 109 (9.2)	NE [NE, NE]	1.43	[0.64, 3.17]	0.384
Oedema peripheral	13 / 116 (11.2)	NE [NE, NE]	10 / 109 (9.2)	NE [NE, NE]	1.22	[0.54, 2.79]	0.623

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 6 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Hepatobiliary disorders							
Total	7 / 116 (6.0)	NE [NE, NE]	13 / 109 (11.9)	NE [NE, NE]	0.48	[0.19, 1.22]	0.111

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 7 of 19)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Infections and infestations							
Total	79 / 116 (68.1)	3.0 [1.8, 4.3]	68 / 109 (62.4)	2.2 [1.4, 3.4]	0.91	[0.66, 1.27]	0.598
Pneumonia	16 / 116 (13.8)	NE [NE, NE]	15 / 109 (13.8)	NE [NE, NE]	0.99	[0.49, 2.00]	0.978
Neutropenic infection	15 / 116 (12.9)	NE [NE, NE]	13 / 109 (11.9)	NE [NE, NE]	1.06	[0.50, 2.22]	0.882
Device related infection	14 / 116 (12.1)	NE [NE, NE]	7 / 109 (6.4)	NE [NE, NE]	1.90	[0.76, 4.70]	0.160
Neutropenic sepsis	10 / 116 (8.6)	NE [NE, NE]	1 / 109 (0.9)	NE [NE, NE]	9.87	[1.26, 77.11]	0.007
Sepsis	10 / 116 (8.6)	NE [NE, NE]	8 / 109 (7.3)	NE [NE, NE]	1.18	[0.47, 3.00]	0.722
Cellulitis	9 / 116 (7.8)	NE [NE, NE]	11 / 109 (10.1)	NE [NE, NE]	0.73	[0.30, 1.76]	0.483
Urinary tract infection	8 / 116 (6.9)	NE [NE, NE]	11 / 109 (10.1)	NE [NE, NE]	0.66	[0.26, 1.63]	0.372

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 8 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Injury, poisoning and procedural complications							
Total	35 / 116 (30.2)	NE [NE, NE]	40 / 109 (36.7)	NE [4.1, NE]	0.78	[0.50, 1.23]	0.293
Radiation mucositis	32 / 116 (27.6)	NE [NE, NE]	35 / 109 (32.1)	NE [8.7, NE]	0.84	[0.52, 1.35]	0.466

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 9 of 19)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Investigations							
Total	114 / 116 (98.3)	0.0 [NE, NE]	107 / 109 (98.2)	0.0 [NE, NE]	0.97	[0.73, 1.29]	0.954
Haemoglobin decreased	112 / 116 (96.6)	0.0 [NE, NE]	106 / 109 (97.2)	0.0 [NE, NE]	0.99	[0.72, 1.37]	0.993
Platelet count decreased	112 / 116 (96.6)	0.0 [NE, NE]	107 / 109 (98.2)	0.0 [NE, NE]	0.85	[0.61, 1.18]	0.276
Neutrophil count decreased	111 / 116 (95.7)	0.0 [NE, NE]	106 / 109 (97.2)	0.0 [NE, NE]	0.80	[0.58, 1.12]	0.209
Alanine aminotransferase increased	28 / 116 (24.1)	NE [14.2, NE]	25 / 109 (22.9)	NE [15.0, NE]	1.02	[0.60, 1.75]	0.918
Aspartate aminotransferase increased	23 / 116 (19.8)	NE [NE, NE]	19 / 109 (17.4)	NE [NE, NE]	1.14	[0.62, 2.09]	0.673
Blood alkaline phosphatase increased	11 / 116 (9.5)	NE [NE, NE]	14 / 109 (12.8)	NE [NE, NE]	0.69	[0.31, 1.53]	0.366
Blood bilirubin increased	6 / 116 (5.2)	NE [NE, NE]	14 / 109 (12.8)	NE [NE, NE]	0.39	[0.15, 1.02]	0.044

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 10 of 19)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Metabolism and nutrition disorders							
Total	63 / 116 (54.3)	3.2 [2.3, 6.4]	69 / 109 (63.3)	1.5 [0.0, 4.1]	0.74	[0.52, 1.04]	0.091
Hyperglycaemia	33 / 116 (28.4)	NE [12.7, NE]	28 / 109 (25.7)	NE [NE, NE]	1.07	[0.65, 1.77]	0.779
Hypokalaemia	31 / 116 (26.7)	NE [NE, NE]	38 / 109 (34.9)	20.1 [5.9, NE]	0.72	[0.45, 1.16]	0.174
Hyponatraemia	29 / 116 (25.0)	NE [NE, NE]	28 / 109 (25.7)	NE [NE, NE]	0.96	[0.57, 1.61]	0.887
Hypoalbuminaemia	27 / 116 (23.3)	NE [NE, NE]	26 / 109 (23.9)	NE [NE, NE]	0.98	[0.57, 1.67]	0.914
Hypocalcaemia	26 / 116 (22.4)	NE [NE, NE]	27 / 109 (24.8)	NE [NE, NE]	0.88	[0.51, 1.51]	0.668
Hypophosphataemia	21 / 116 (18.1)	NE [NE, NE]	30 / 109 (27.5)	NE [NE, NE]	0.62	[0.35, 1.08]	0.092
Hypomagnesaemia	15 / 116 (12.9)	NE [NE, NE]	13 / 109 (11.9)	NE [NE, NE]	1.07	[0.51, 2.25]	0.859

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 11 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Decreased appetite	9 / 116 (7.8)	NE [NE, NE]	23 / 109 (21.1)	NE [NE, NE]	0.34	[0.16, 0.73]	0.004

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12b.sas@@/main/8 27JUN23:15:40

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 12 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Musculoskeletal and connective tissue disorders							
Total	27 / 116 (23.3)	NE [NE, NE]	19 / 109 (17.4)	NE [NE, NE]	1.32	[0.73, 2.37]	0.346

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 13 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Nervous system disorders							
Total	29 / 116 (25.0)	NE [NE, NE]	37 / 109 (33.9)	NE [4.9, NE]	0.68	[0.42, 1.11]	0.117
Headache	19 / 116 (16.4)	NE [NE, NE]	22 / 109 (20.2)	NE [NE, NE]	0.78	[0.42, 1.44]	0.418

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 14 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Psychiatric disorders							
Total	18 / 116 (15.5)	NE [NE, NE]	19 / 109 (17.4)	NE [NE, NE]	0.87	[0.46, 1.66]	0.681

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 15 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Renal and urinary disorders							
Total	16 / 116 (13.8)	NE [NE, NE]	15 / 109 (13.8)	NE [NE, NE]	0.97	[0.48, 1.97]	0.947

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12b.sas@@/main/8 27JUN23:15:40

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 16 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Reproductive system and breast disorders							
Total	10 / 116 (8.6)	NE [NE, NE]	11 / 109 (10.1)	NE [NE, NE]	0.82	[0.35, 1.94]	0.666

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 17 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders							
Total	43 / 116 (37.1)	NE [4.8, NE]	42 / 109 (38.5)	NE [4.4, NE]	0.90	[0.59, 1.39]	0.749
Dyspnoea	16 / 116 (13.8)	NE [NE, NE]	11 / 109 (10.1)	NE [NE, NE]	1.36	[0.63, 2.94]	0.407
Hypoxia	11 / 116 (9.5)	NE [NE, NE]	12 / 109 (11.0)	NE [NE, NE]	0.84	[0.37, 1.91]	0.690

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 18 of 19)
 Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Skin and subcutaneous tissue disorders							
Total	93 / 116 (80.2)	0.0 [NE, NE]	90 / 109 (82.6)	0.0 [NE, NE]	0.84	[0.62, 1.13]	0.273
Dermatitis exfoliative	85 / 116 (73.3)	0.0 [NE, NE]	86 / 109 (78.9)	0.0 [NE, NE]	0.78	[0.57, 1.07]	0.159
Pruritus	10 / 116 (8.6)	NE [NE, NE]	5 / 109 (4.6)	NE [NE, NE]	1.85	[0.63, 5.43]	0.248

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-1.2b (Page 19 of 19)
Any AE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Vascular disorders							
Total	29 / 116 (25.0)	NE [10.3, NE]	23 / 109 (21.1)	NE [NE, NE]	1.17	[0.68, 2.03]	0.556
Hypotension	20 / 116 (17.2)	NE [NE, NE]	12 / 109 (11.0)	NE [NE, NE]	1.60	[0.78, 3.27]	0.187

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

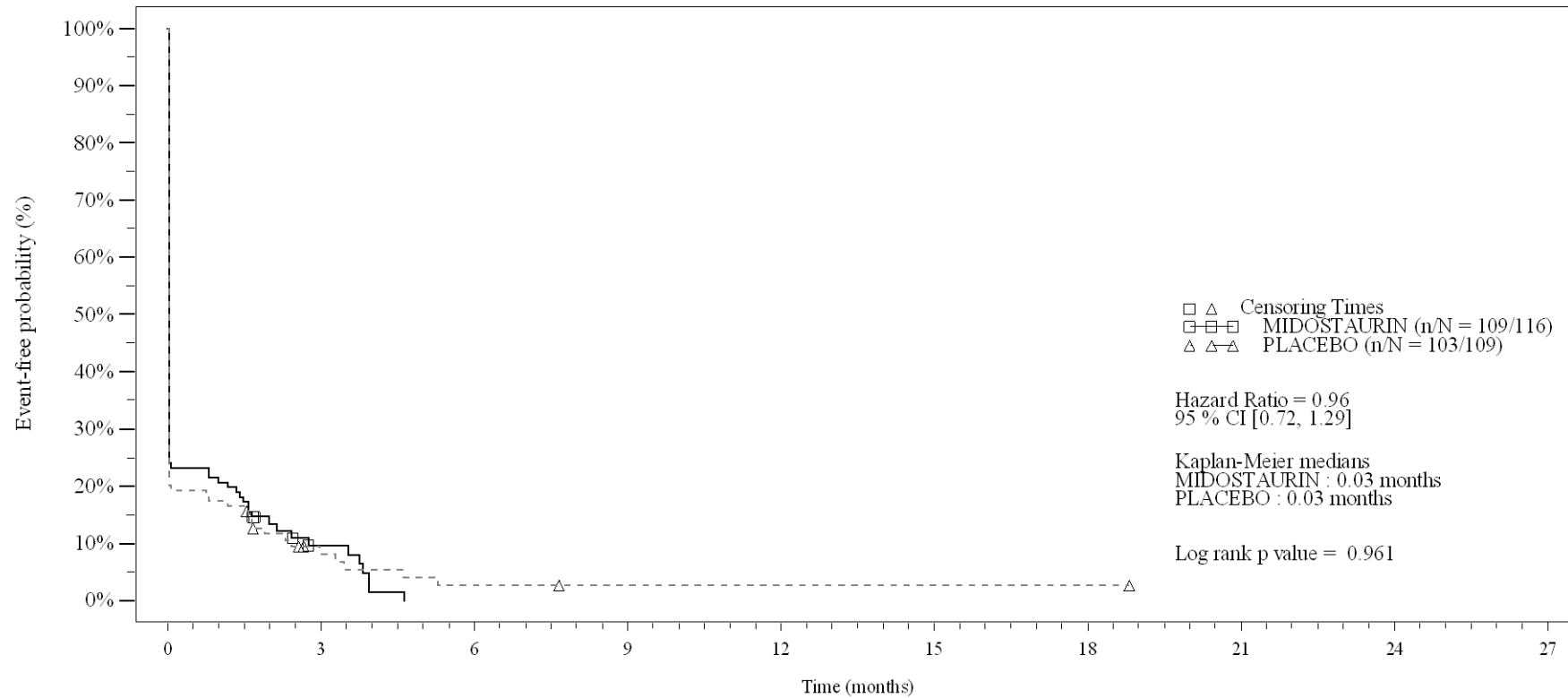
/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_12b.sas@@/main/8 27JUN23:15:40

Final version

Anhang 4-G.7.4: UE jeglichen Schweregrads – KMP (Nordamerika)

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC: Blood and lymphatic system disorders



No. of patients still at risk

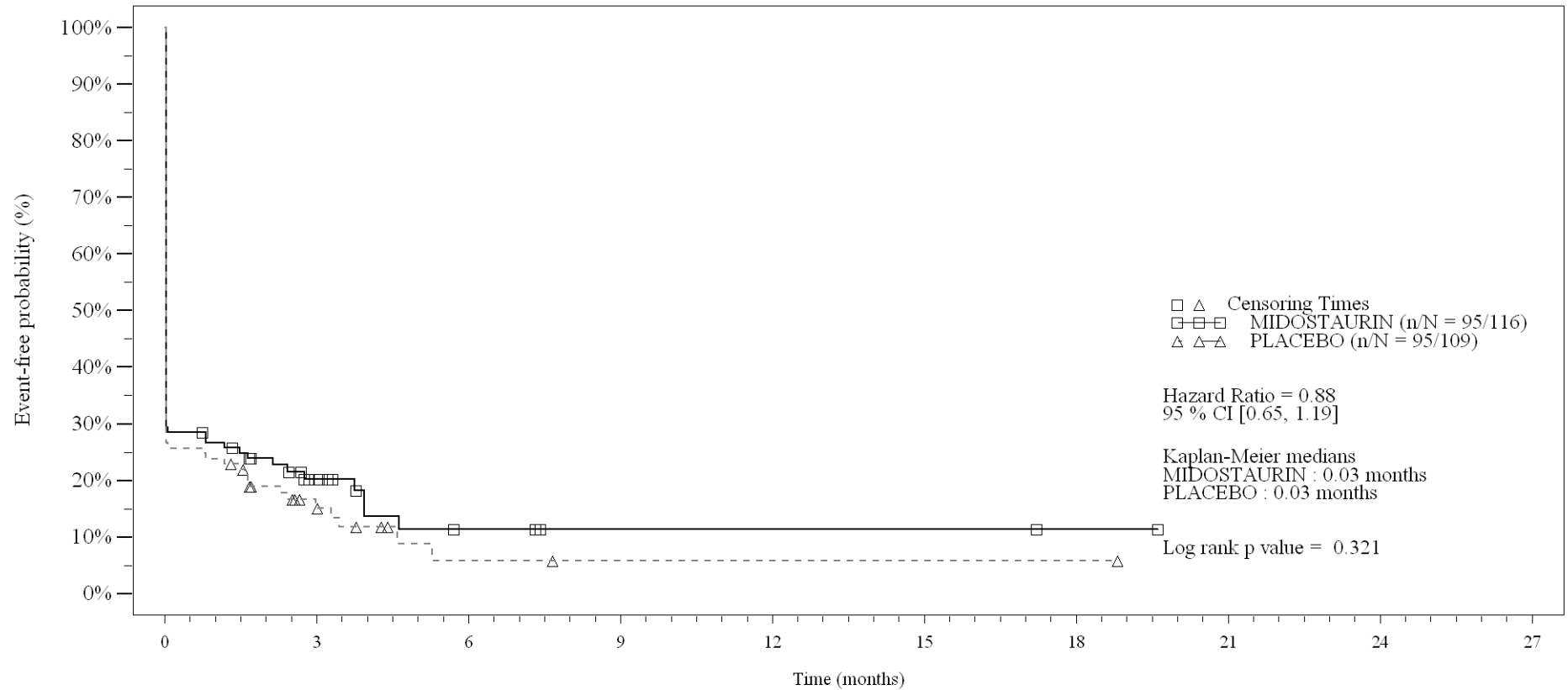
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOСТАURIN	116	6	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	109	6	2	1	1	1	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT: Febrile neutropenia



No. of patients still at risk

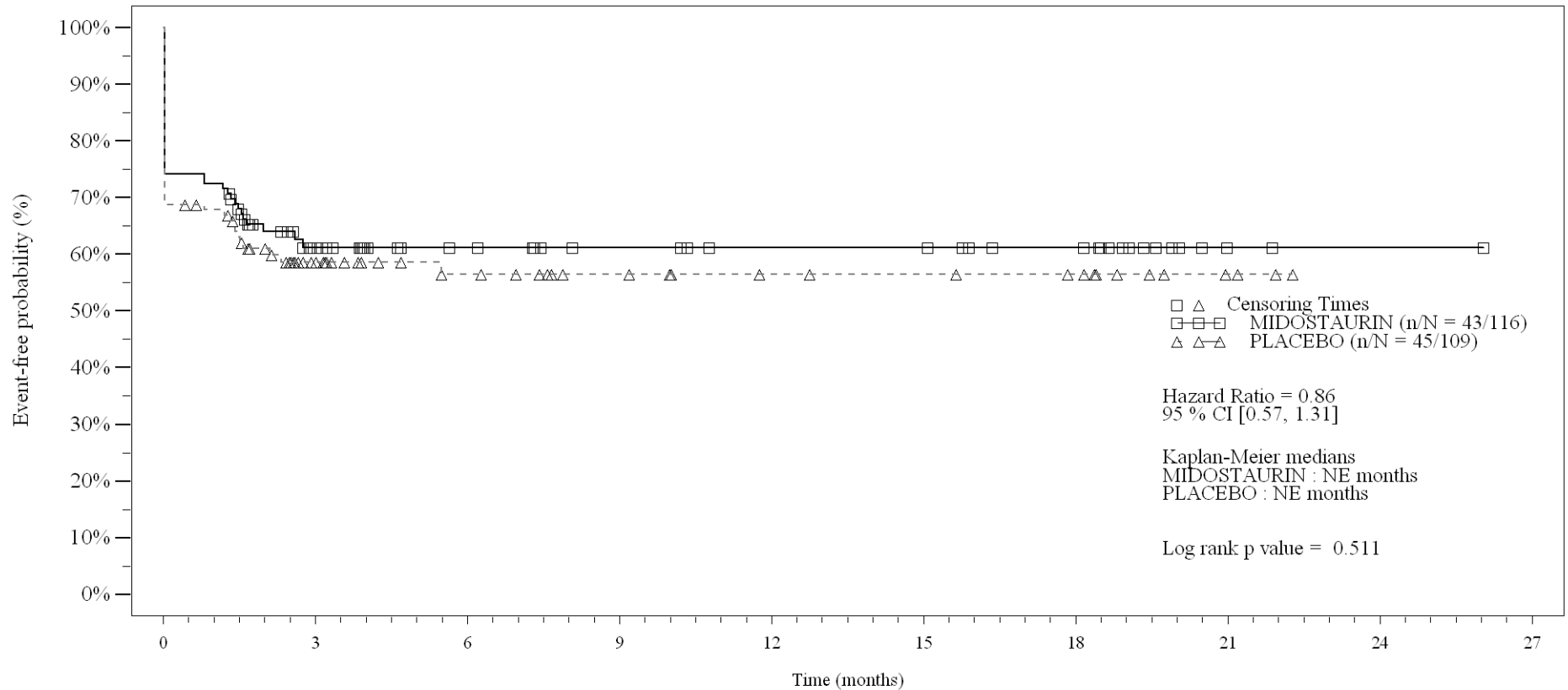
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	13	4	2	2	2	1	0	0	0
PLACEBO	109	10	2	1	1	1	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Leukopenia



No. of patients still at risk

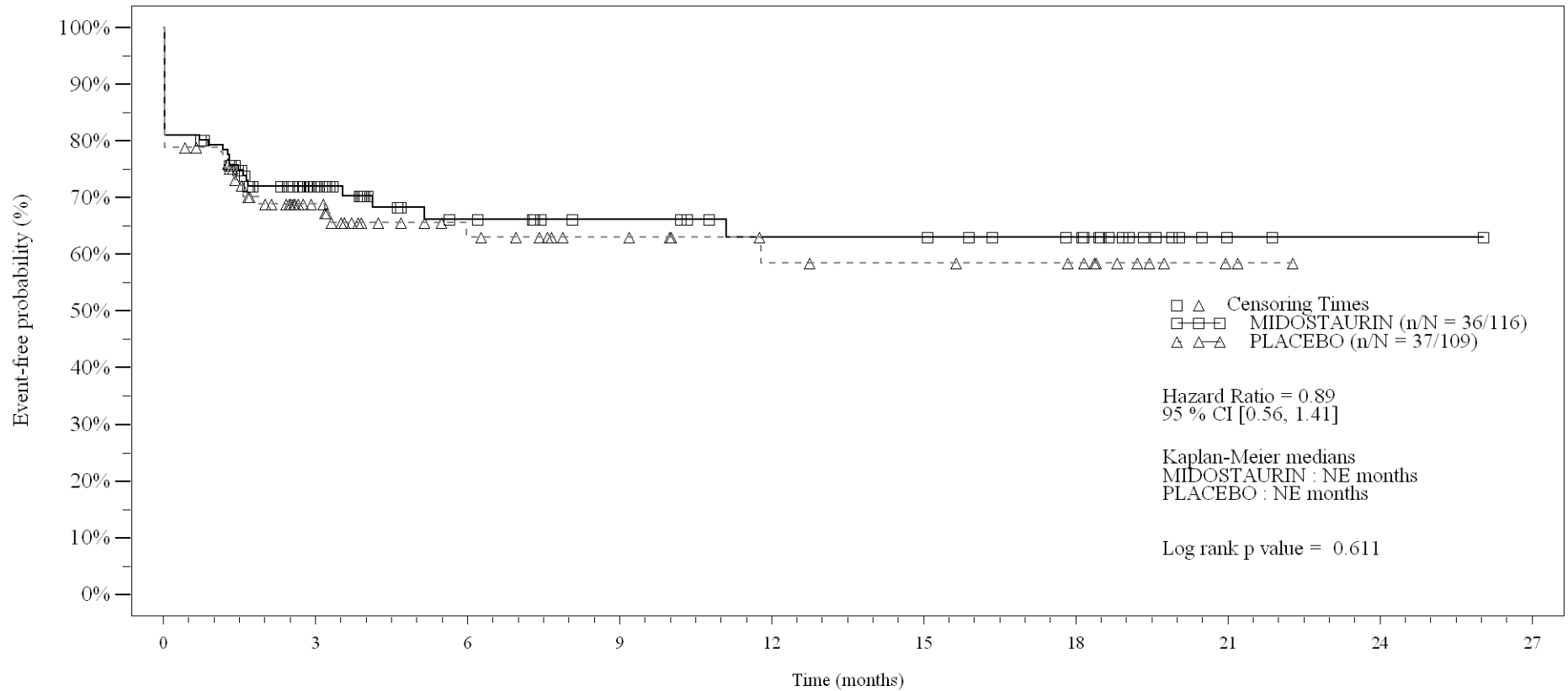
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	41	28	21	18	18	14	2	1	0
PLACEBO	109	39	24	17	13	12	10	3	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Lymphopenia



No. of patients still at risk

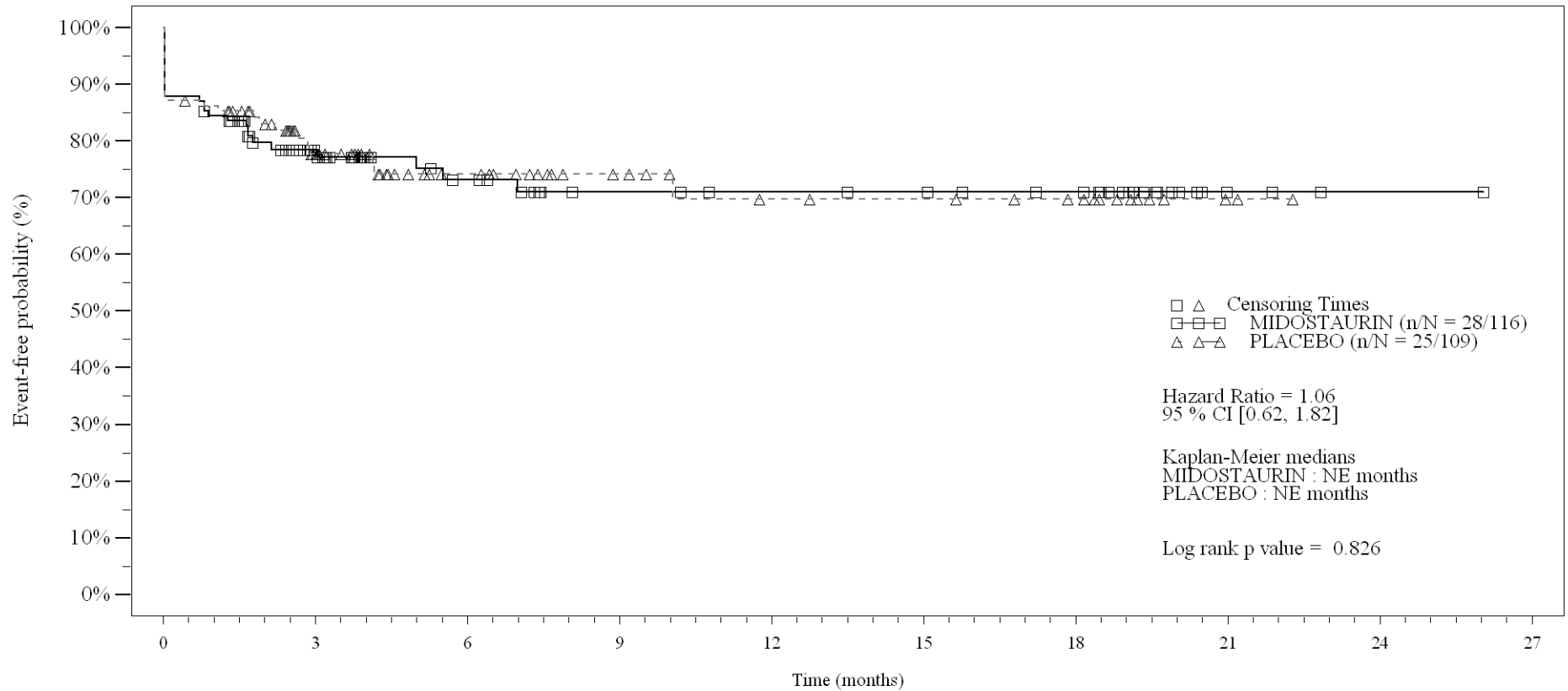
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	47	30	24	20	20	16	2	1	0
PLACEBO	109	44	25	19	13	12	10	2	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Cardiac disorders



No. of patients still at risk

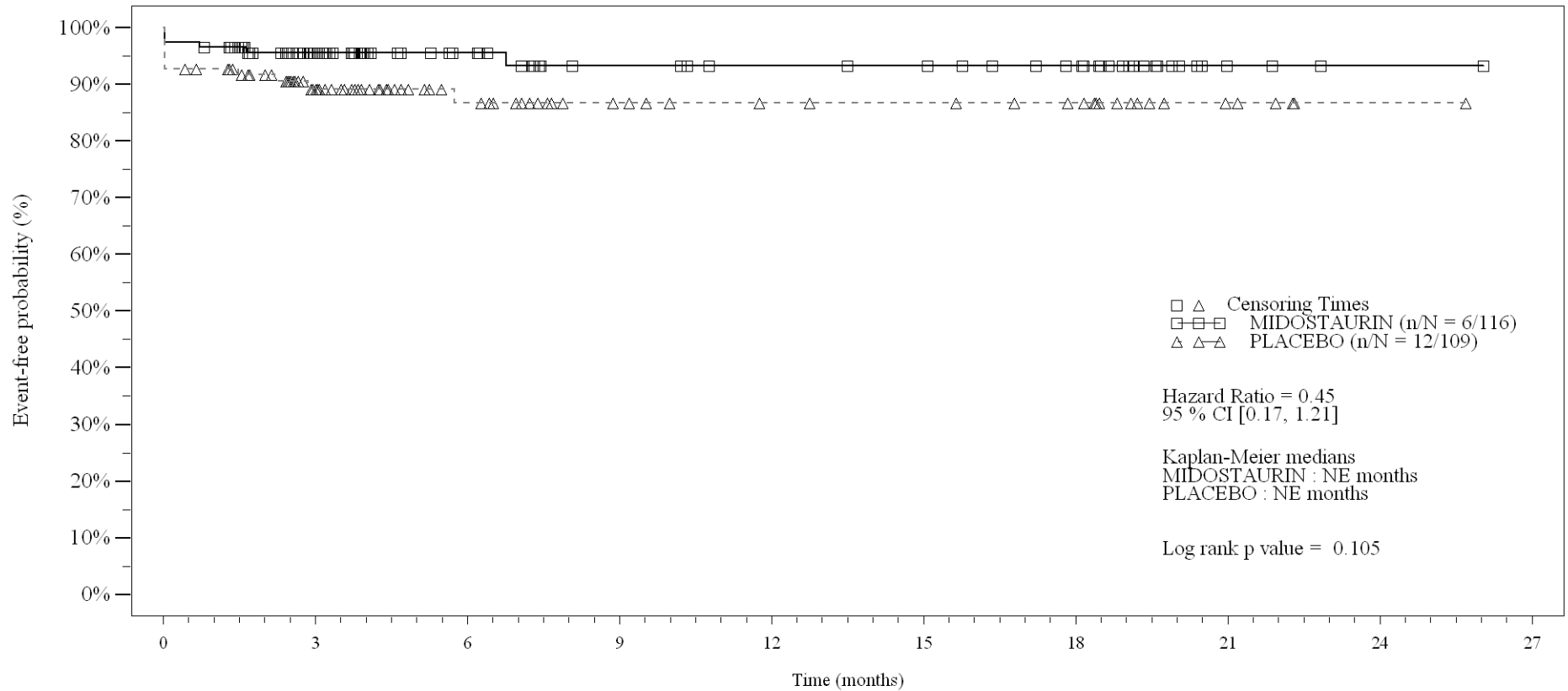
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	59	35	26	24	23	20	3	1	0
PLACEBO	109	54	32	20	15	14	11	2	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Sinus tachycardia



No. of patients still at risk

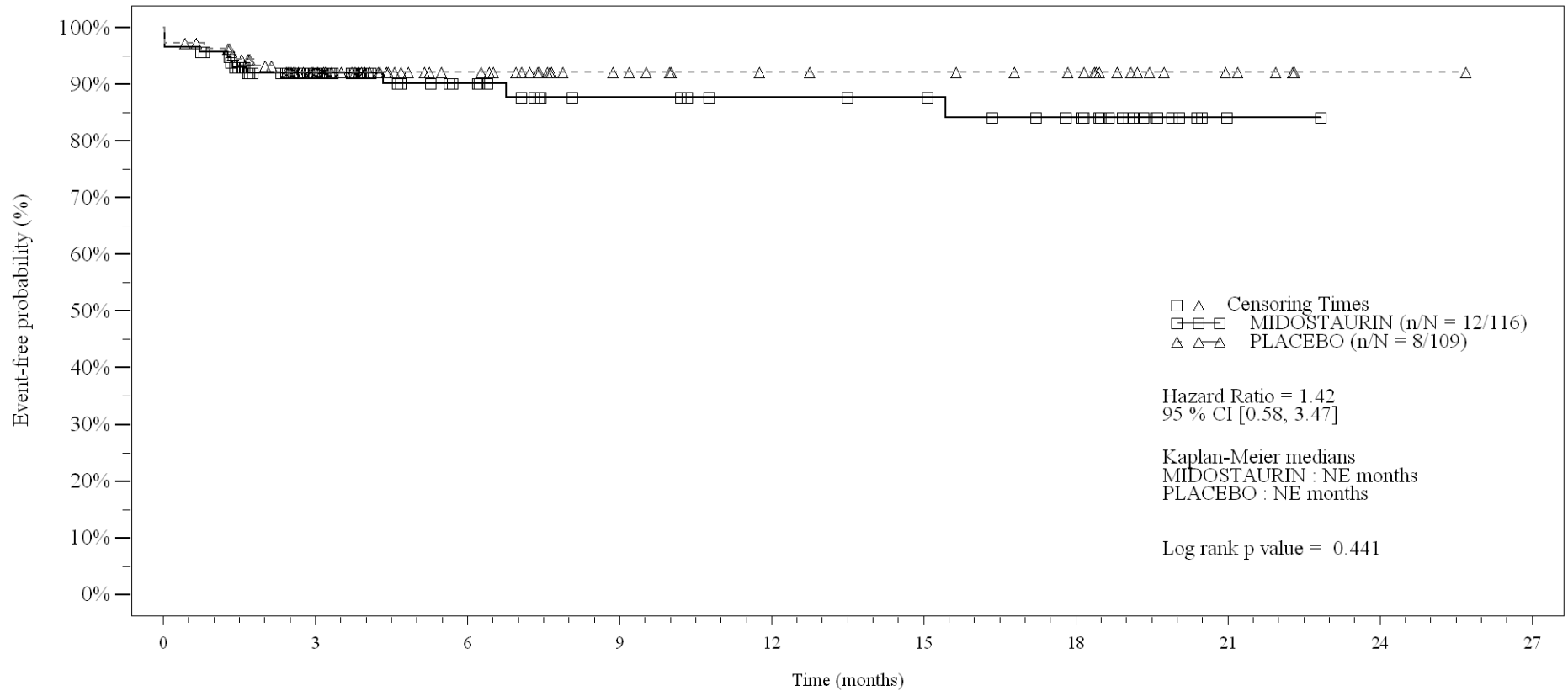
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	69	44	32	29	28	23	3	1	0
PLACEBO	109	62	36	23	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Eye disorders



No. of patients still at risk

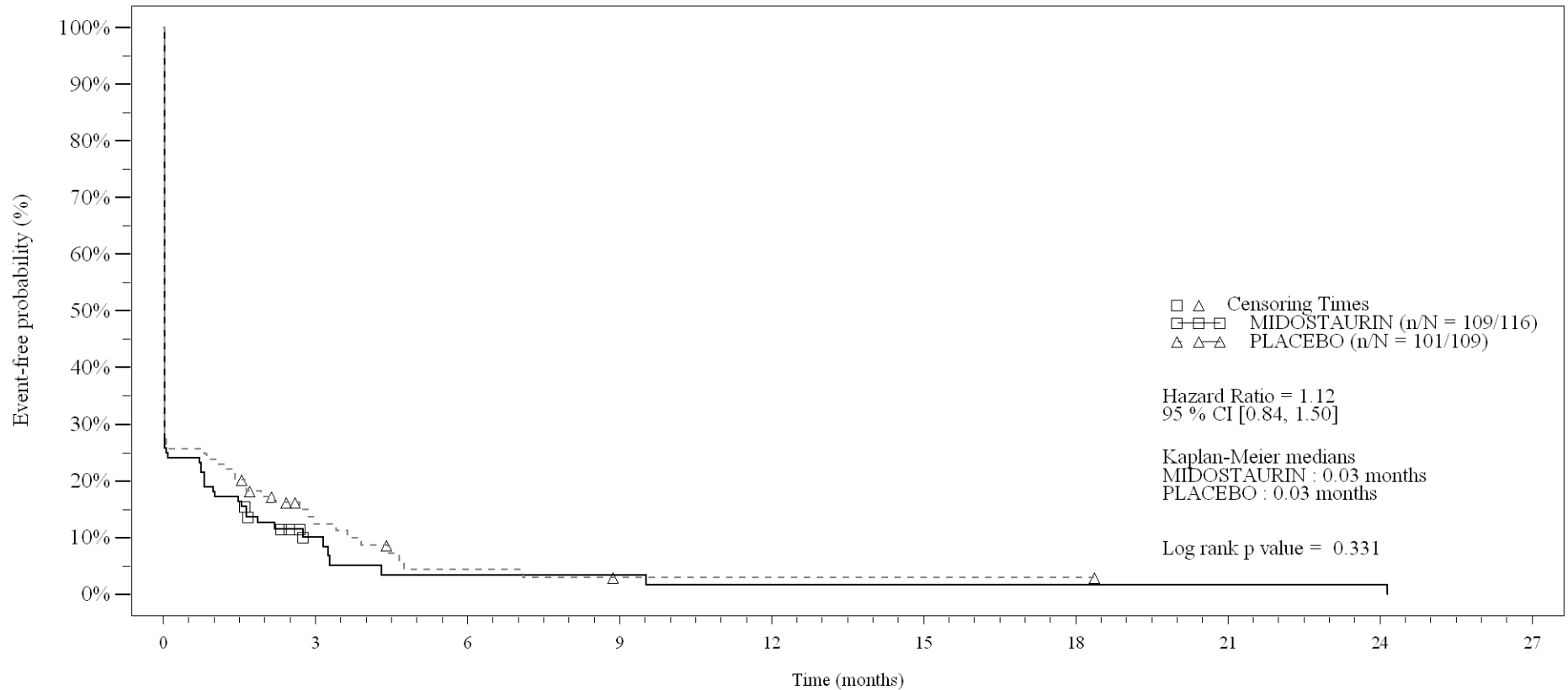
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	66	41	30	27	26	21	1	0	0
PLACEBO	109	65	38	24	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Gastrointestinal disorders



No. of patients still at risk

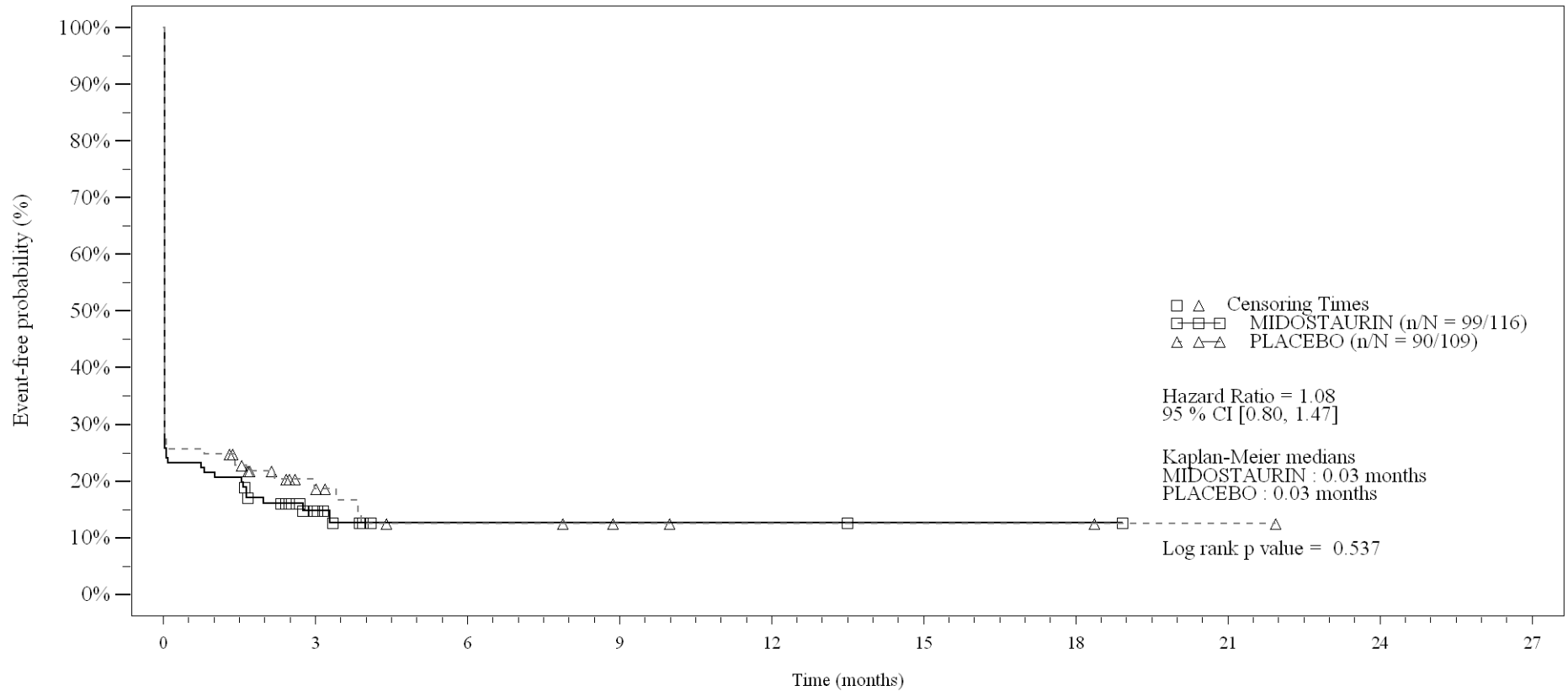
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	6	2	2	1	1	1	1	1	0
PLACEBO	109	10	3	1	1	1	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Diarrhoea



No. of patients still at risk

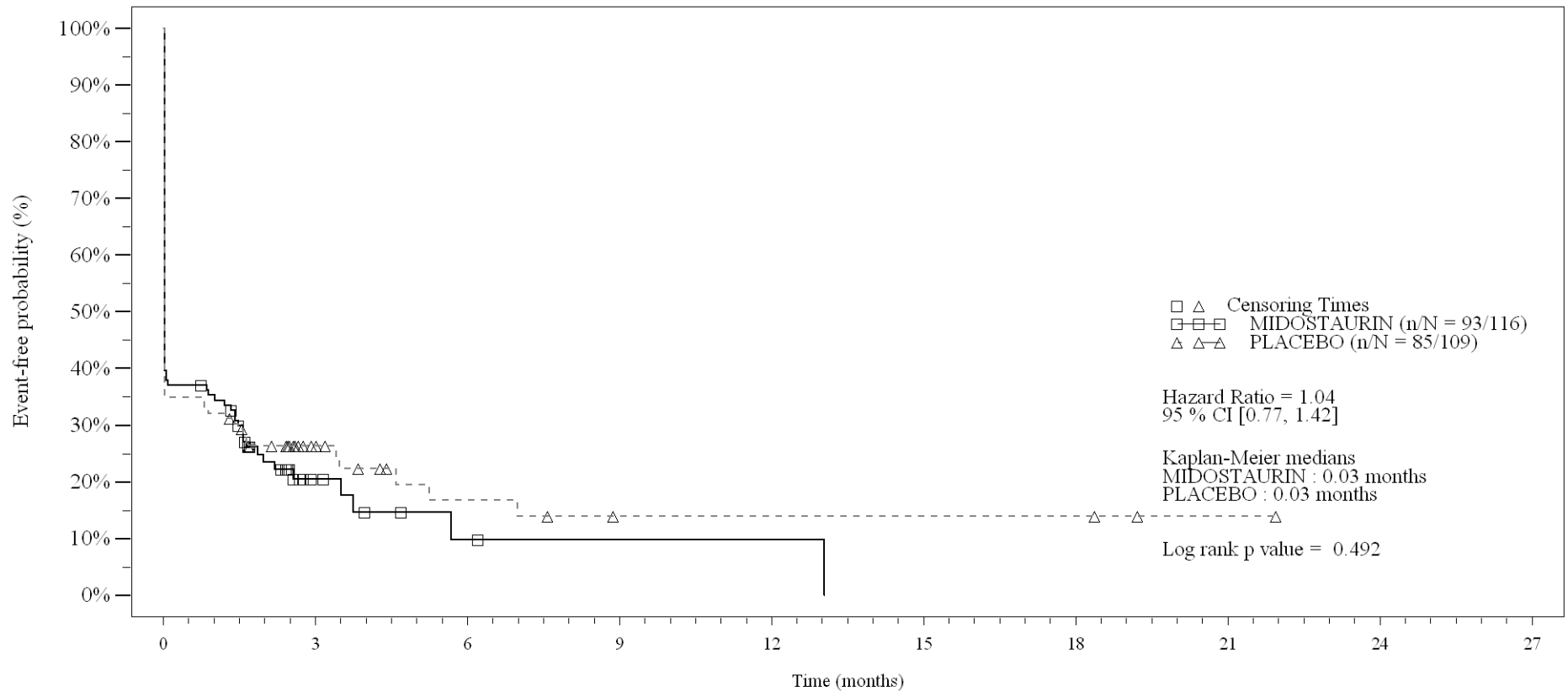
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	9	2	2	2	1	1	0	0	0
PLACEBO	109	11	5	3	2	2	2	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Nausea



No. of patients still at risk

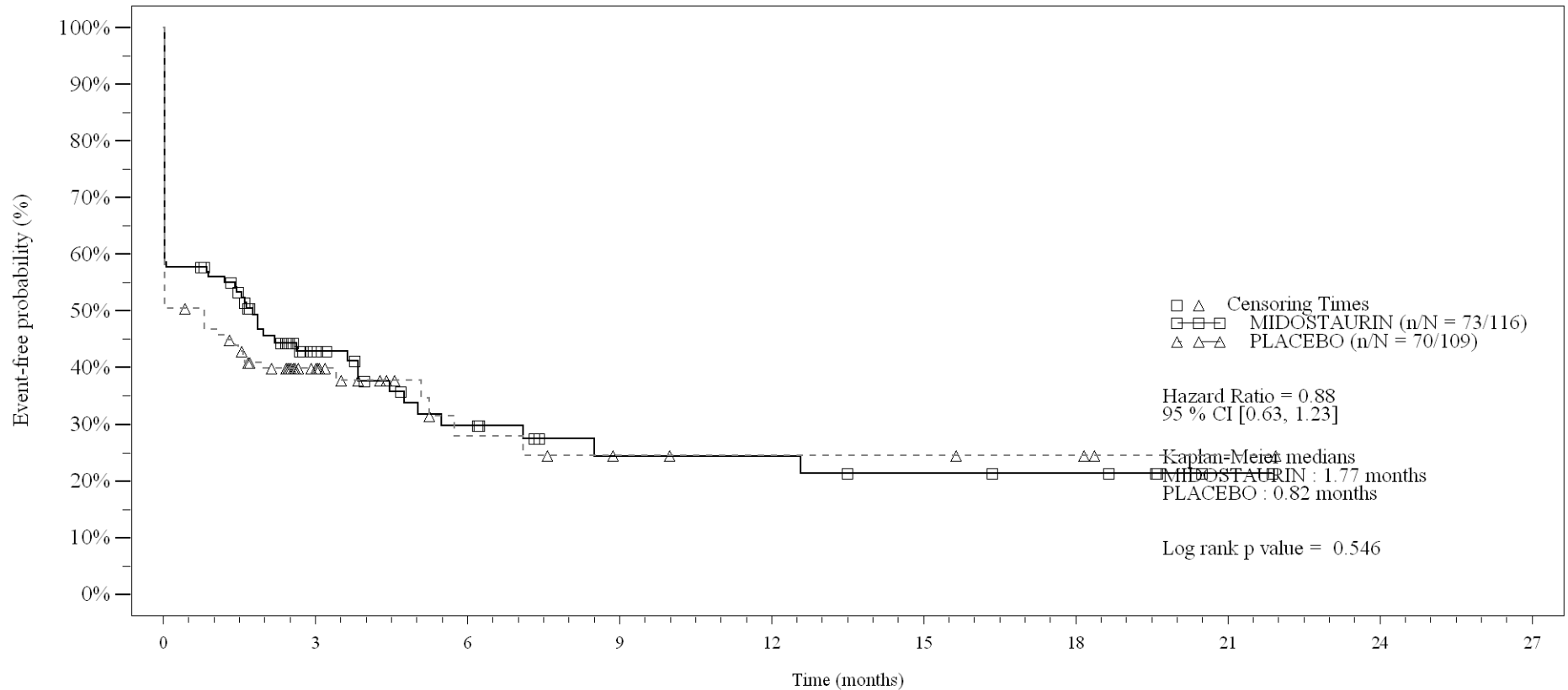
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	8	2	1	1	0	0	0	0	0
PLACEBO	109	15	6	3	3	3	3	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT: Vomiting



No. of patients still at risk

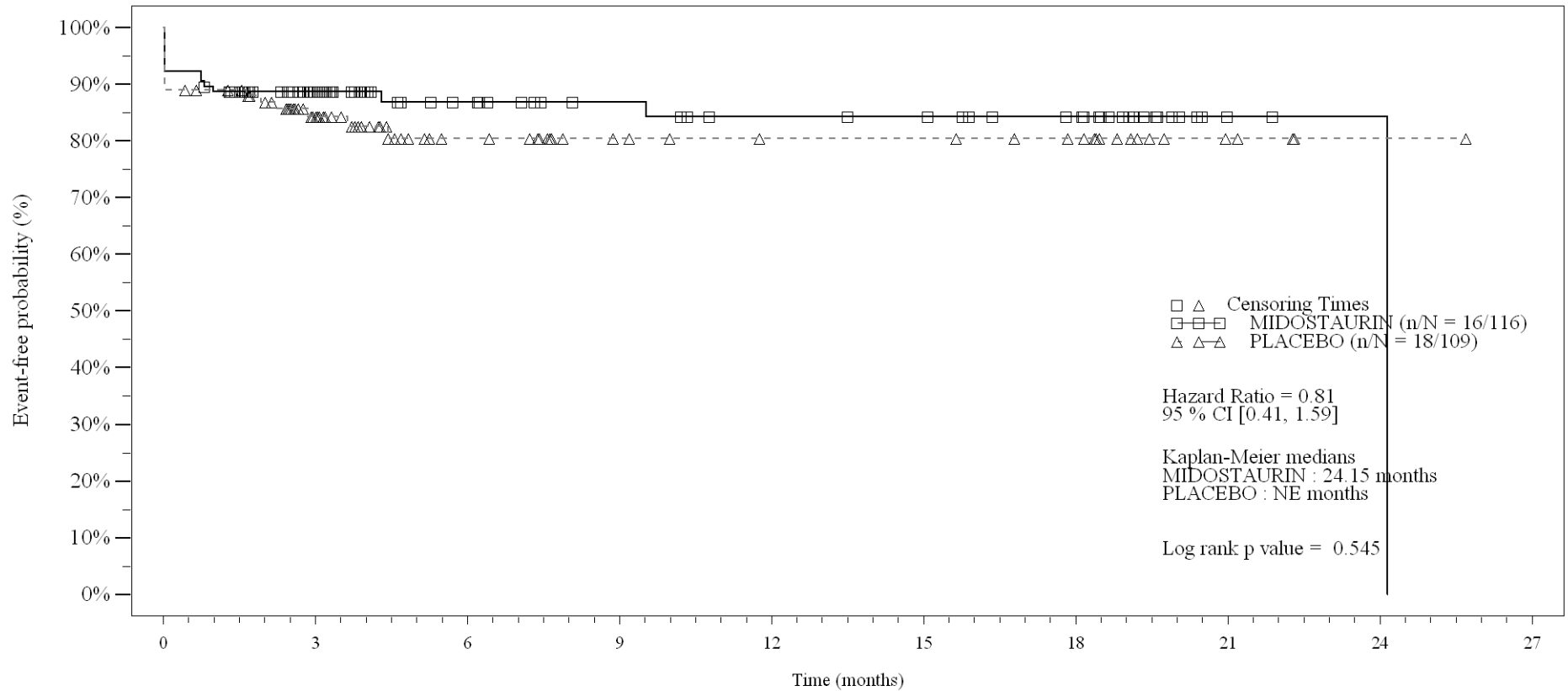
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	27	15	8	8	6	5	1	0	0
PLACEBO	109	24	8	5	4	4	3	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT: Abdominal pain



No. of patients still at risk

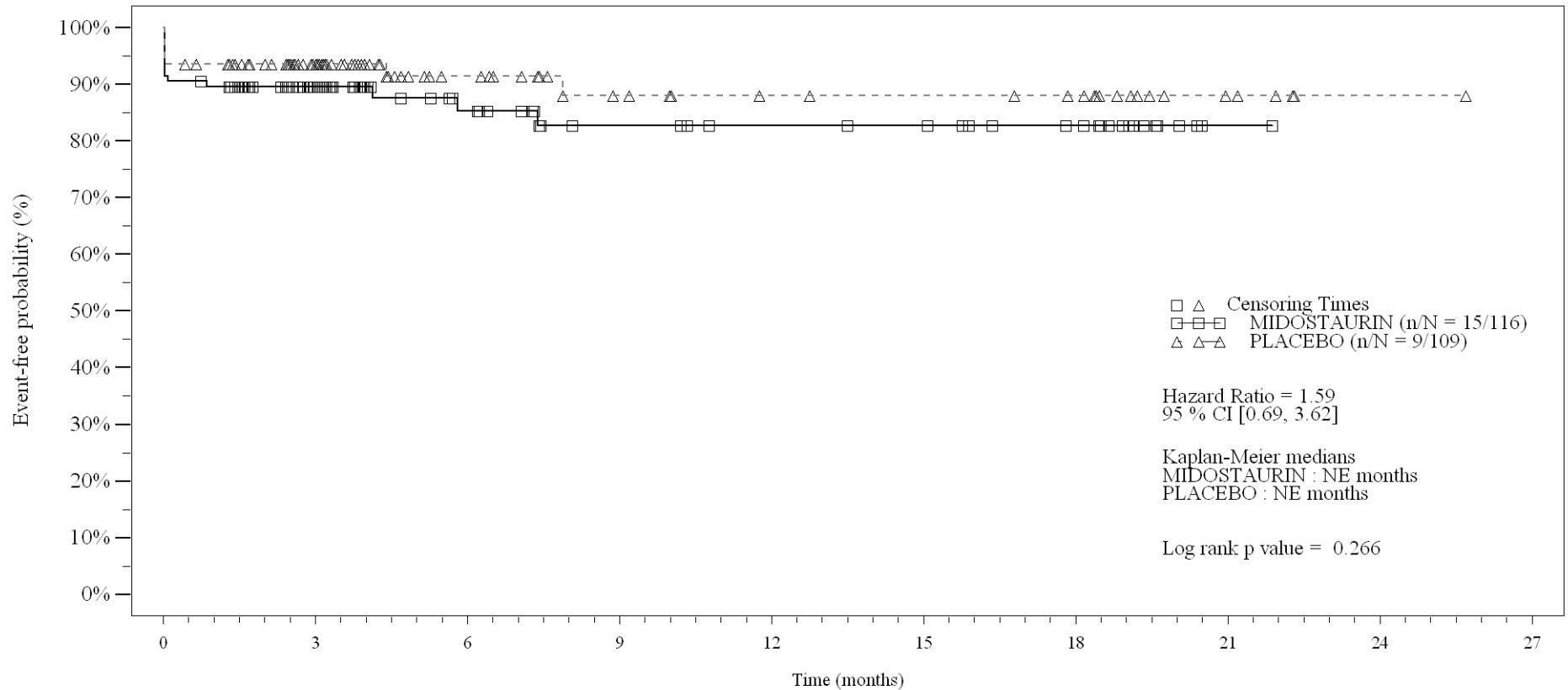
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	64	42	33	29	28	23	3	1	0
PLACEBO	109	58	31	20	17	17	14	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Stomatitis



No. of patients still at risk

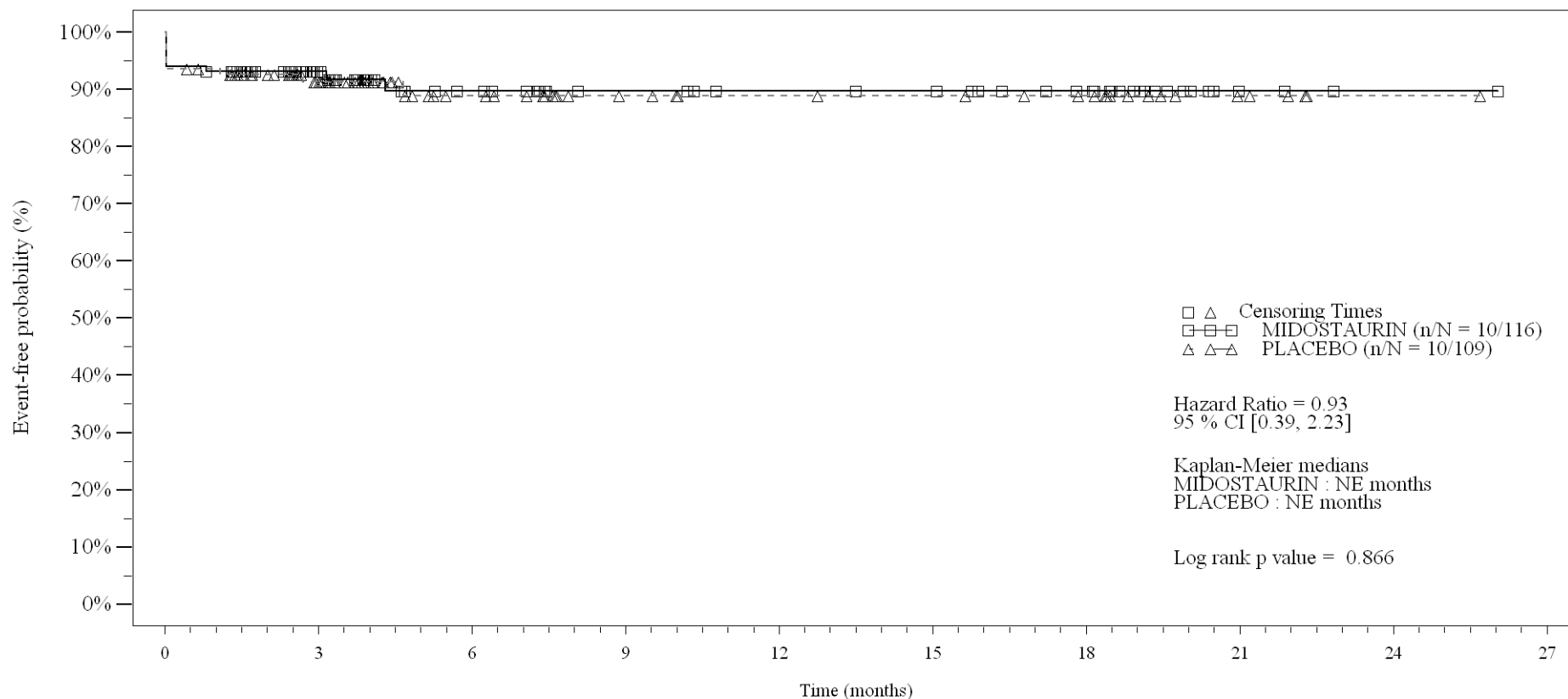
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	64	38	28	25	24	19	2	0	0
PLACEBO	109	65	34	23	18	17	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Colitis



No. of patients still at risk

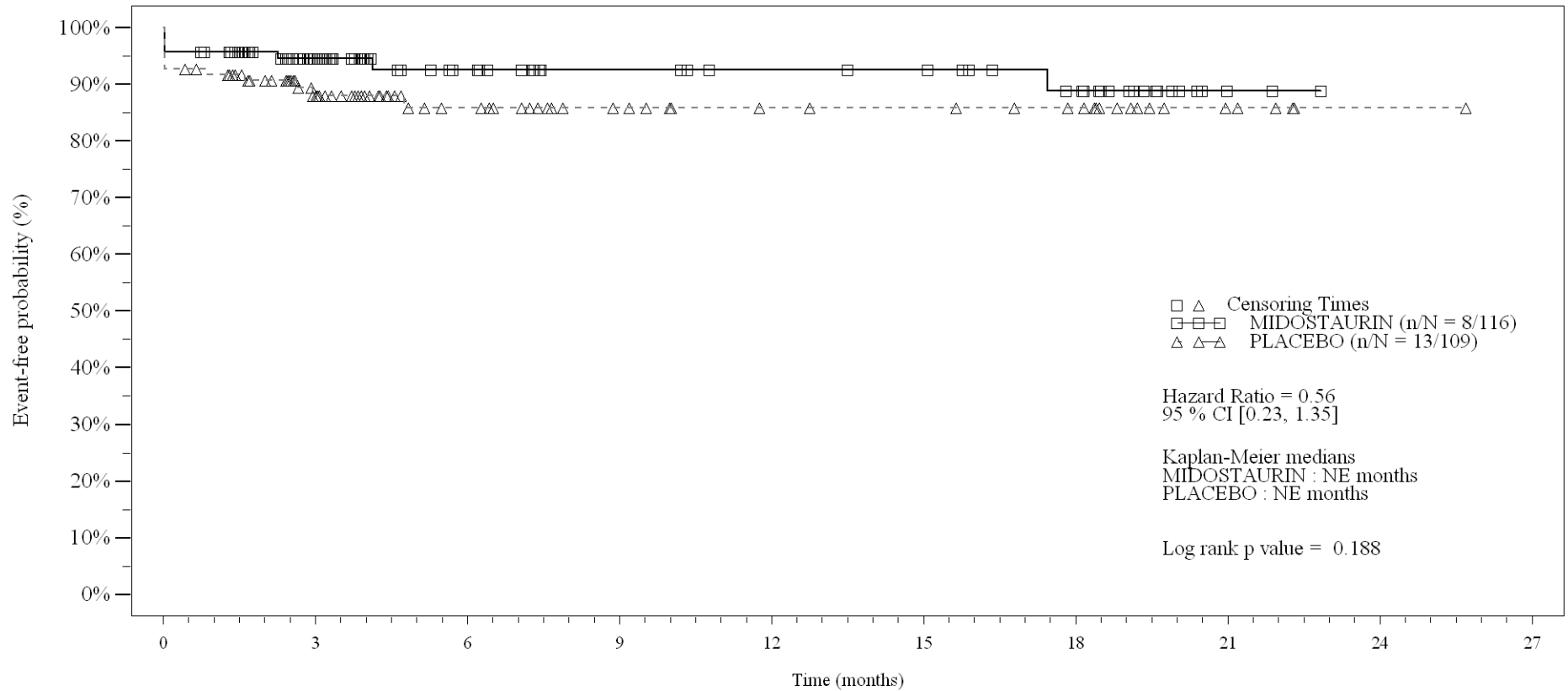
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	42	33	30	29	23	4	1	0
PLACEBO	109	63	33	22	18	17	14	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Constipation



No. of patients still at risk

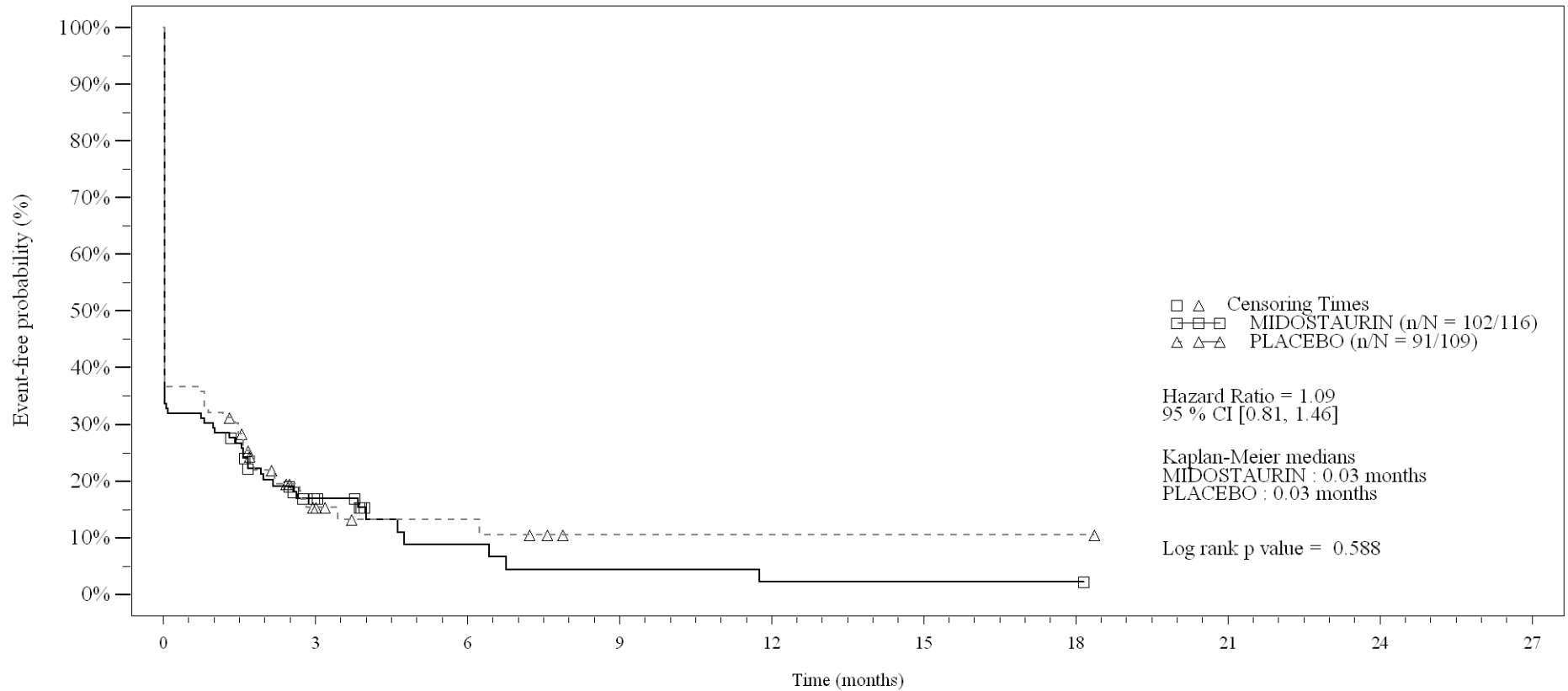
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	43	33	30	29	23	3	0	0
PLACEBO	109	61	37	25	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:General disorders and administration site conditions



No. of patients still at risk

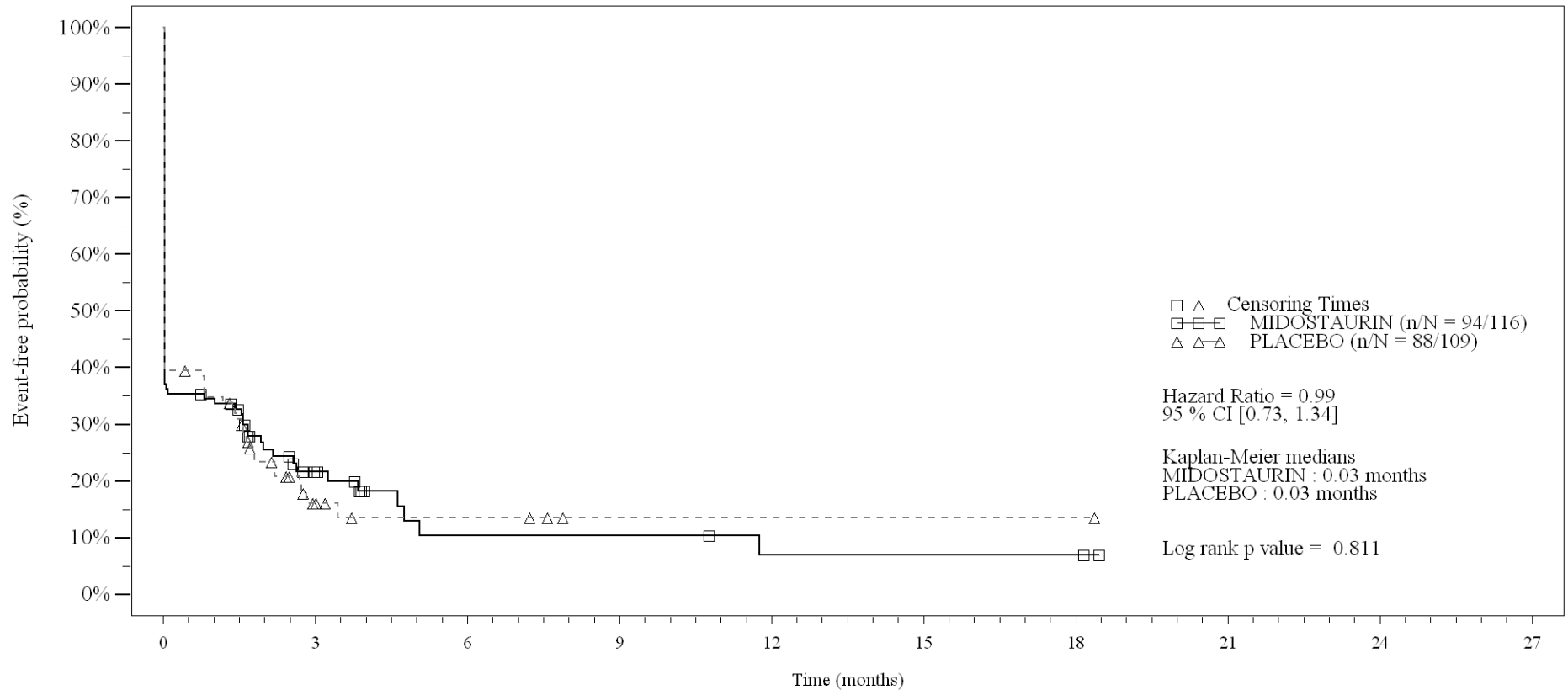
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	13	4	2	1	1	1	0	0	0
PLACEBO	109	10	5	1	1	1	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Fatigue



No. of patients still at risk

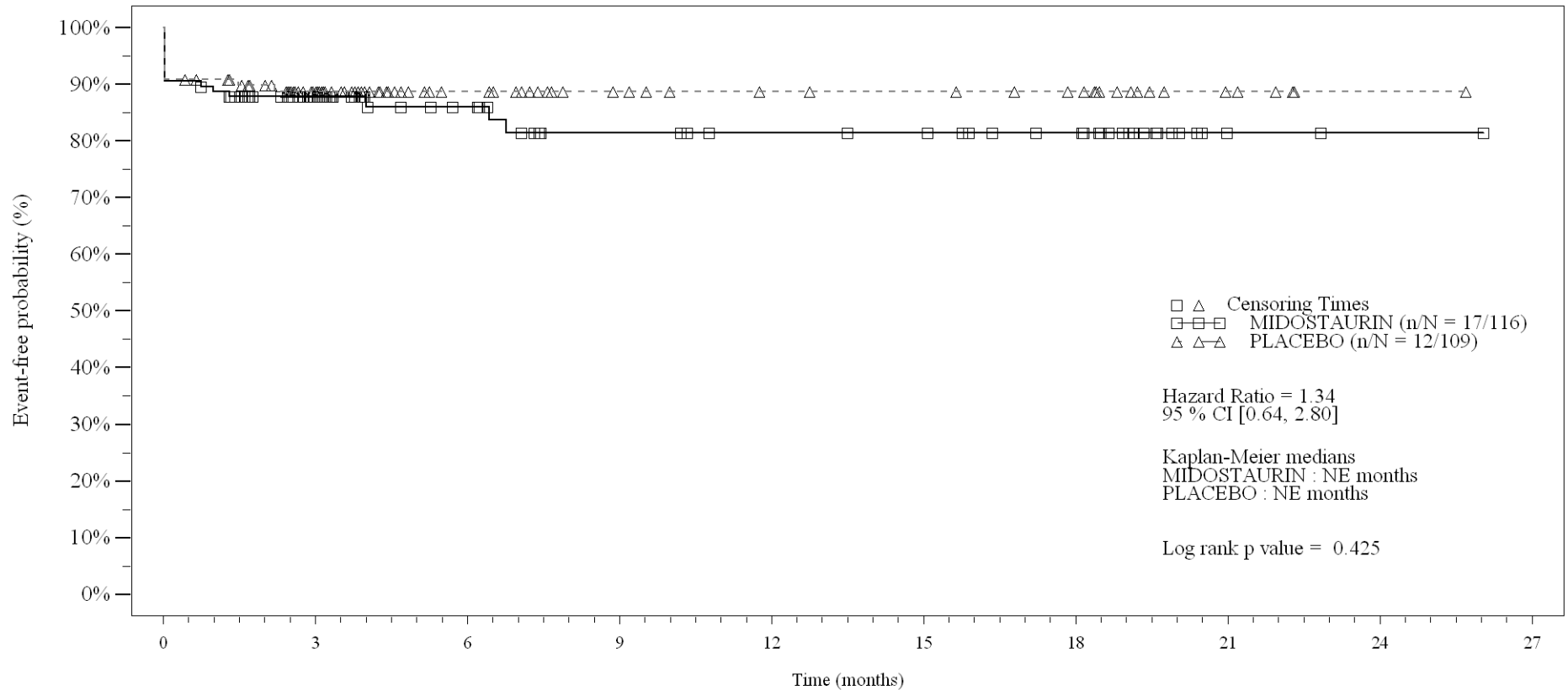
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	14	4	4	2	2	2	0	0	0
PLACEBO	109	9	4	1	1	1	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Chills



No. of patients still at risk

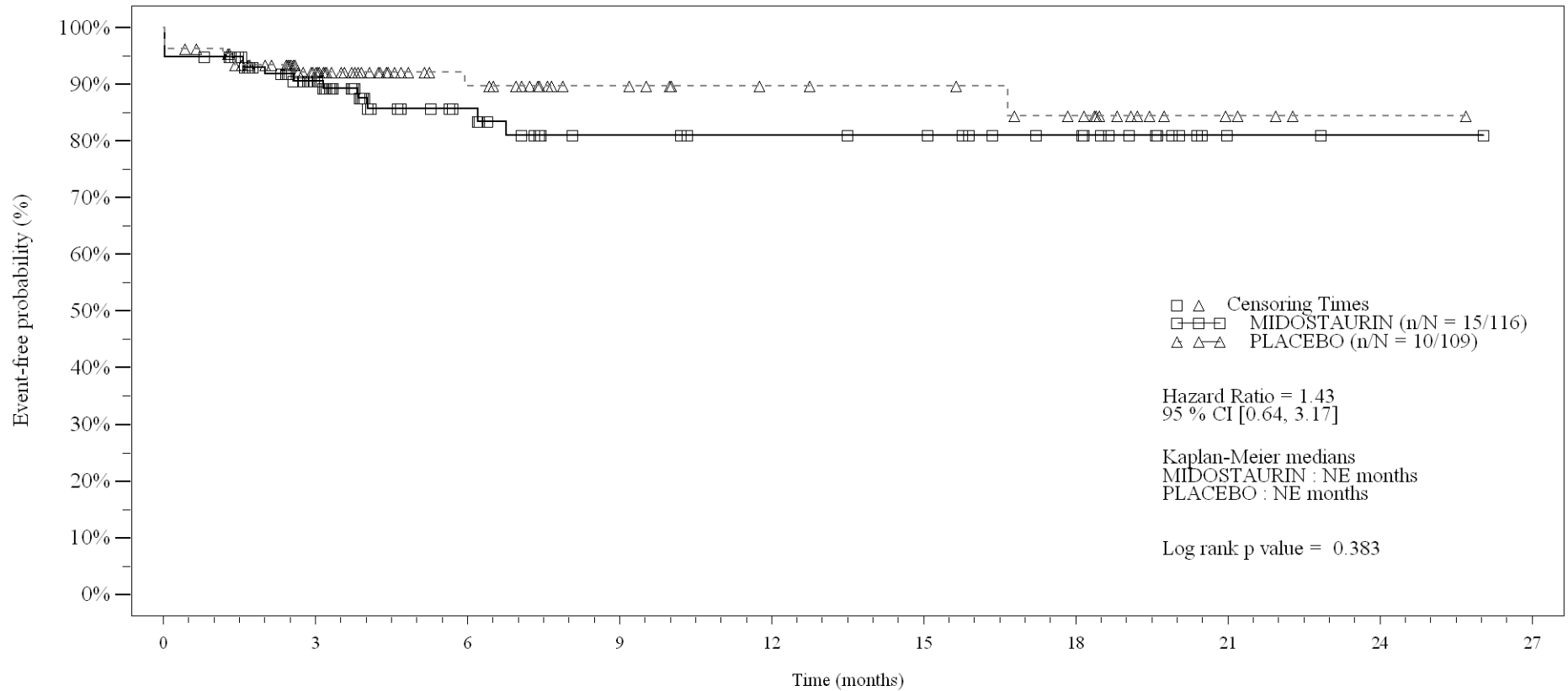
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	63	41	31	28	27	22	2	1	0
PLACEBO	109	63	35	23	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Pyrexia



No. of patients still at risk

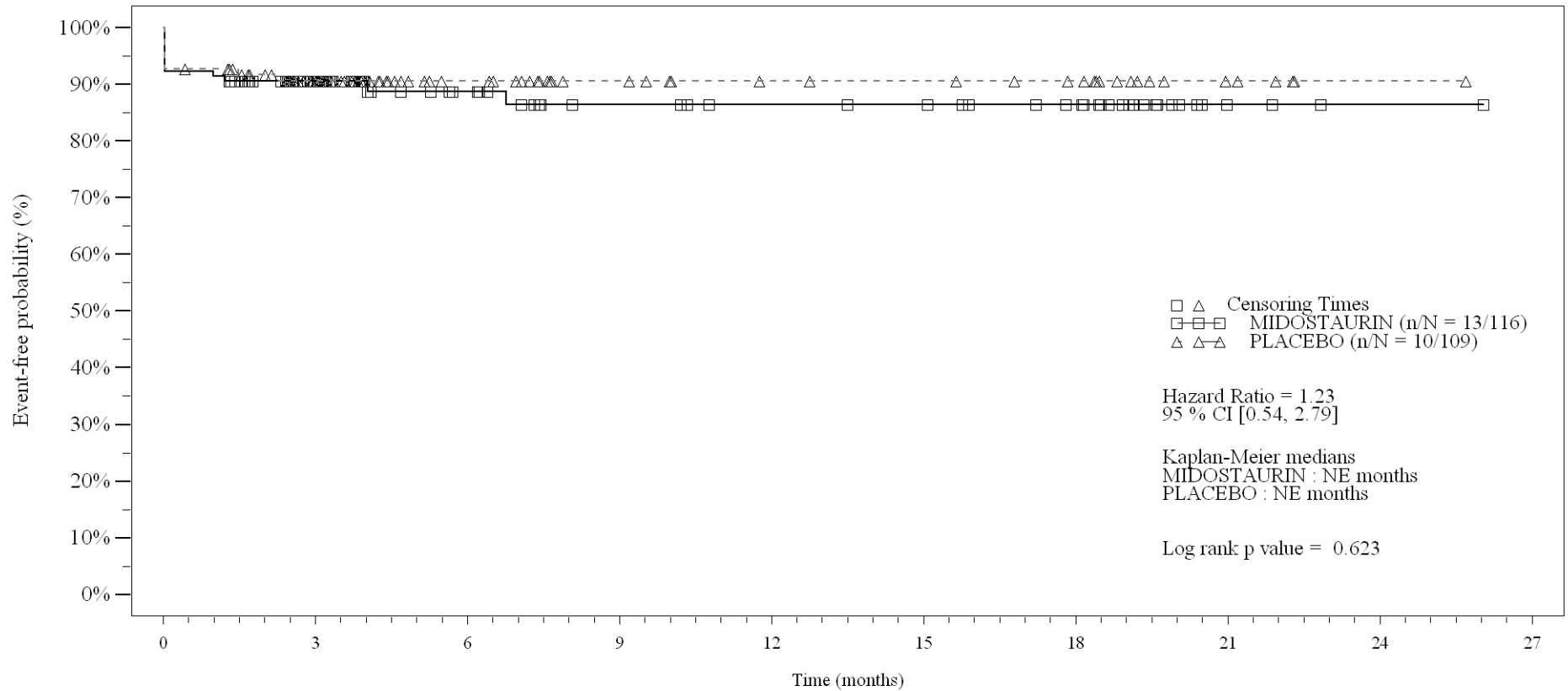
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	67	38	26	24	23	18	2	1	0
PLACEBO	109	64	36	25	19	18	14	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Oedema peripheral



No. of patients still at risk

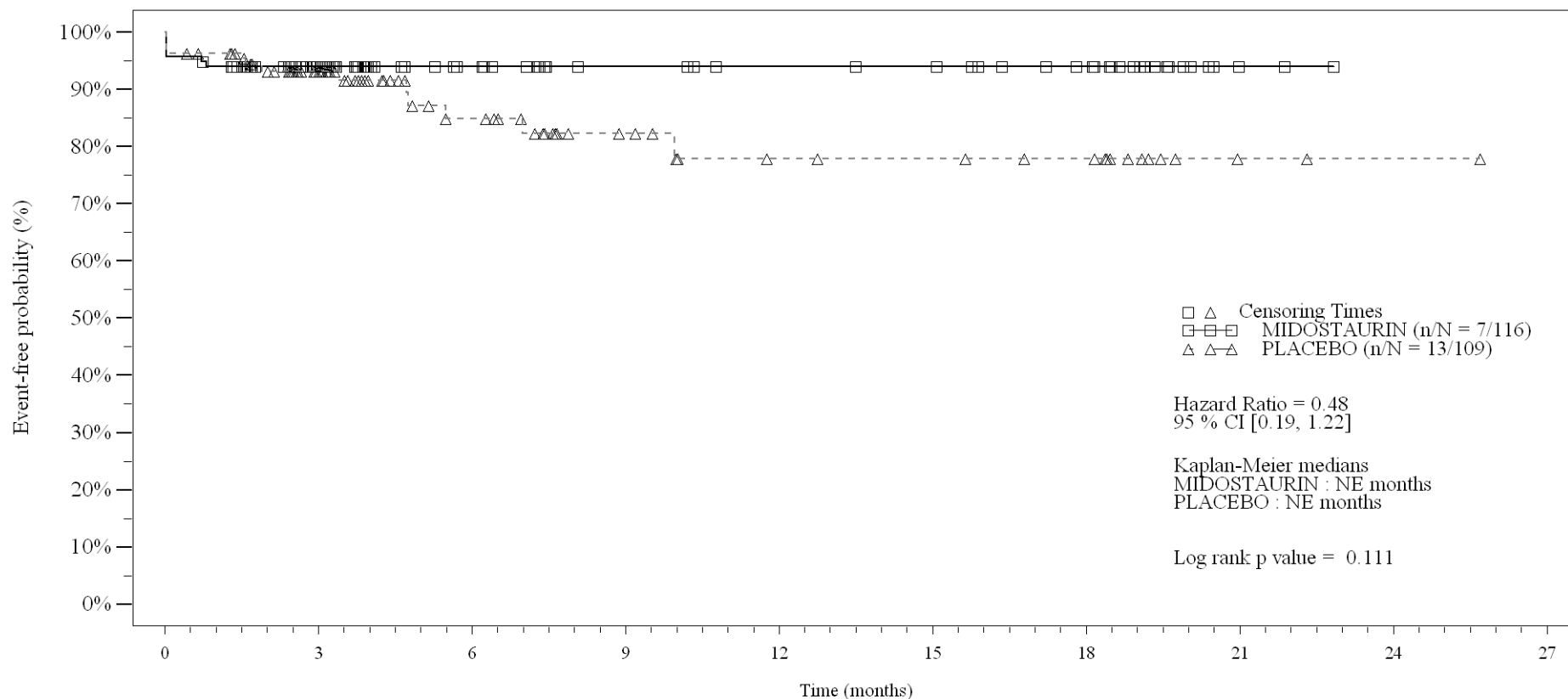
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	43	32	29	28	23	3	1	0
PLACEBO	109	65	37	24	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Hepatobiliary disorders



No. of patients still at risk

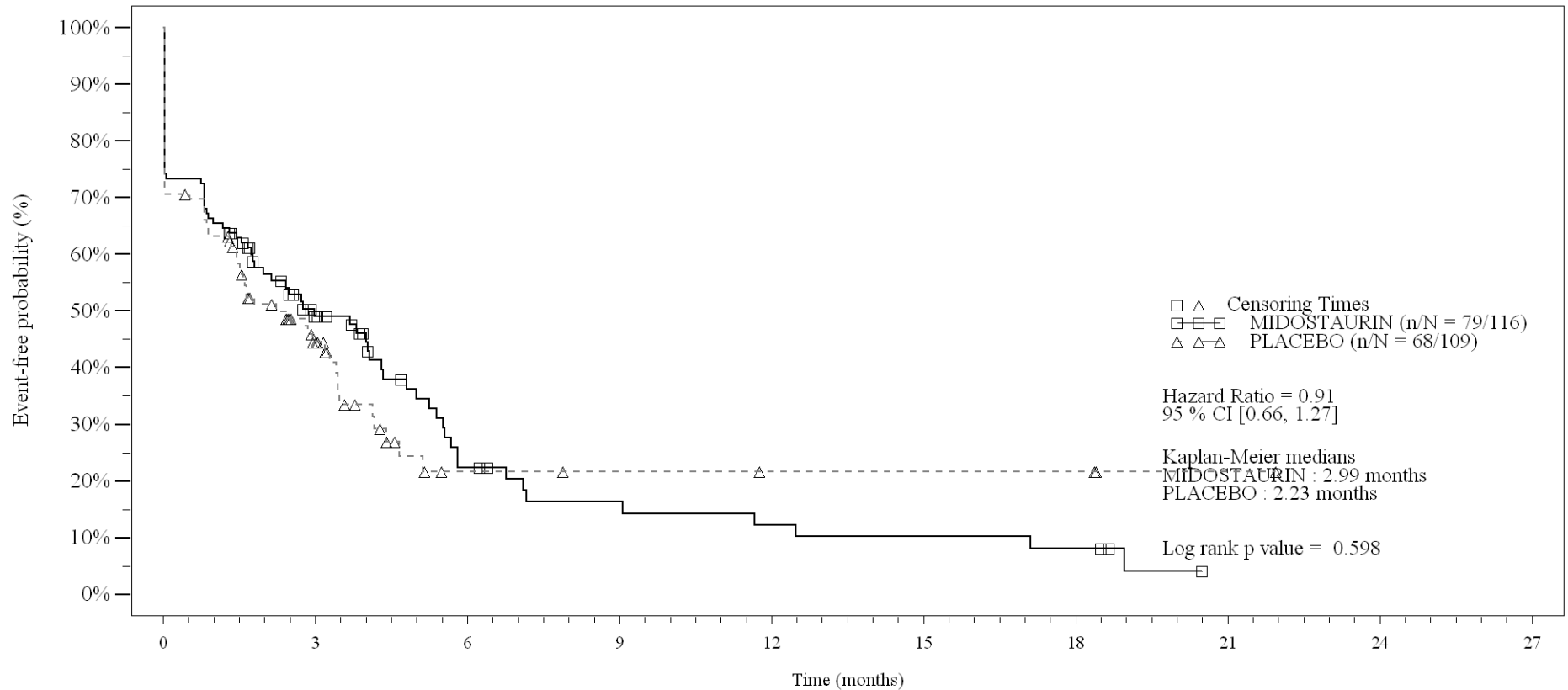
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	70	44	33	30	29	23	3	0	0
PLACEBO	109	65	36	21	15	14	12	2	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Infections and infestations



No. of patients still at risk

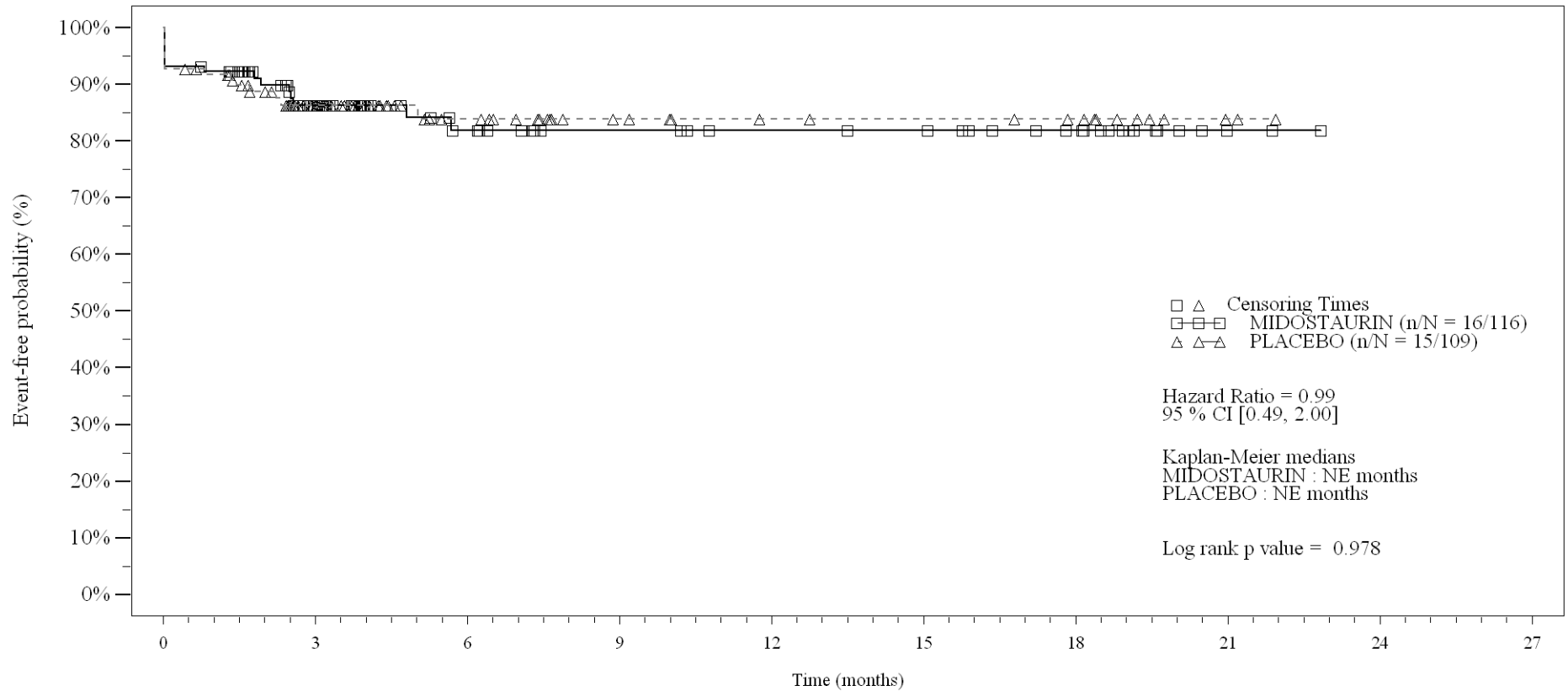
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOСТАURIN	116	36	13	8	6	5	4	0	0	0
PLACEBO	109	29	6	4	3	3	3	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Pneumonia



No. of patients still at risk

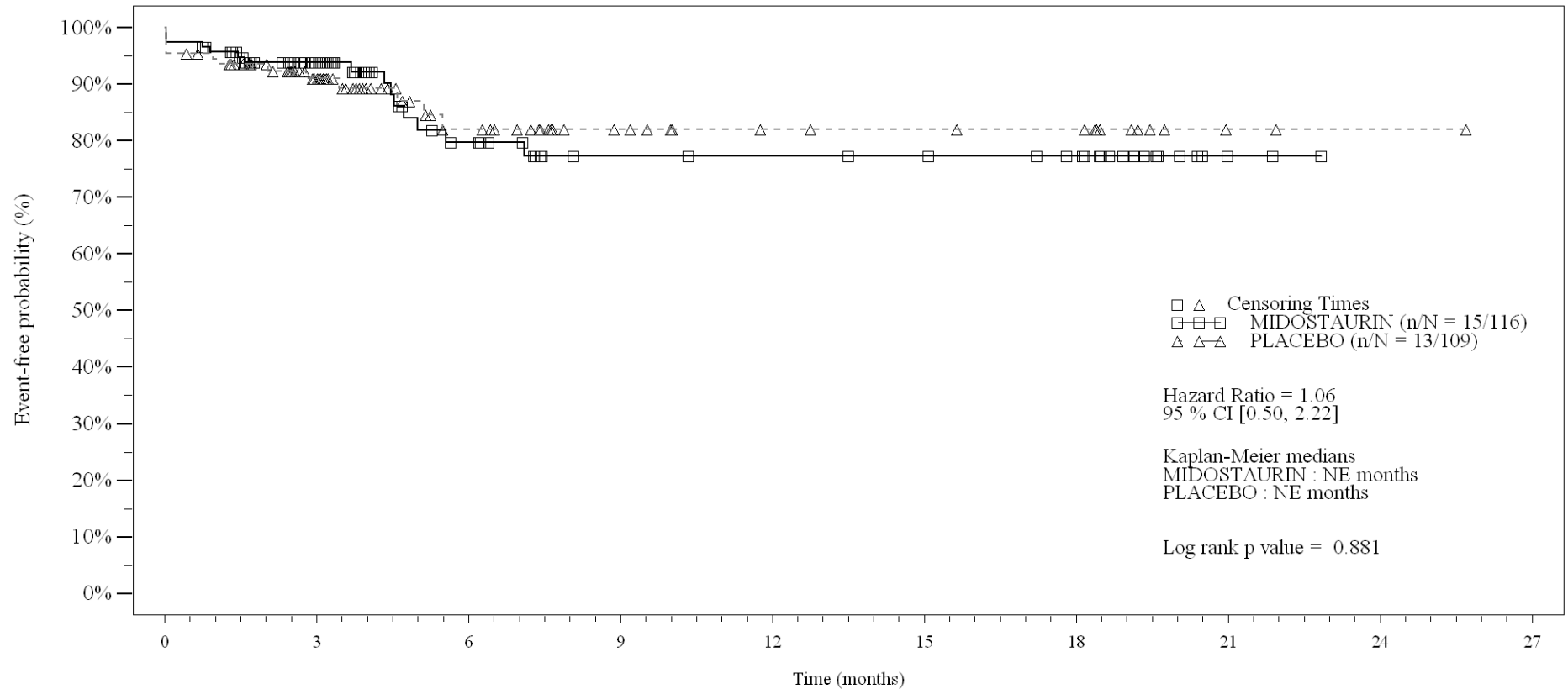
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	62	36	29	26	25	19	3	0	0
PLACEBO	109	58	31	18	13	12	10	2	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Neutropenic infection



No. of patients still at risk

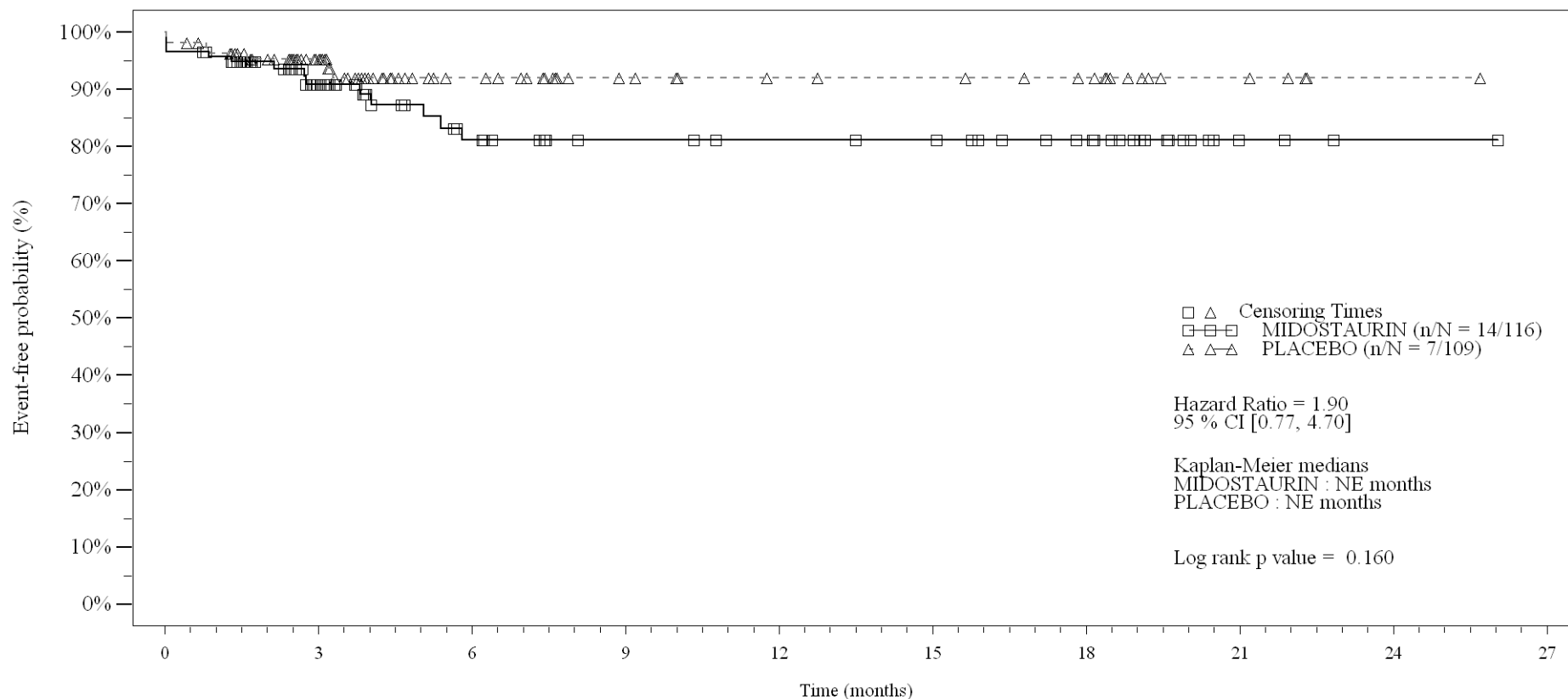
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	66	36	25	24	23	20	3	0	0
PLACEBO	109	63	31	18	13	12	11	2	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Device related infection



No. of patients still at risk

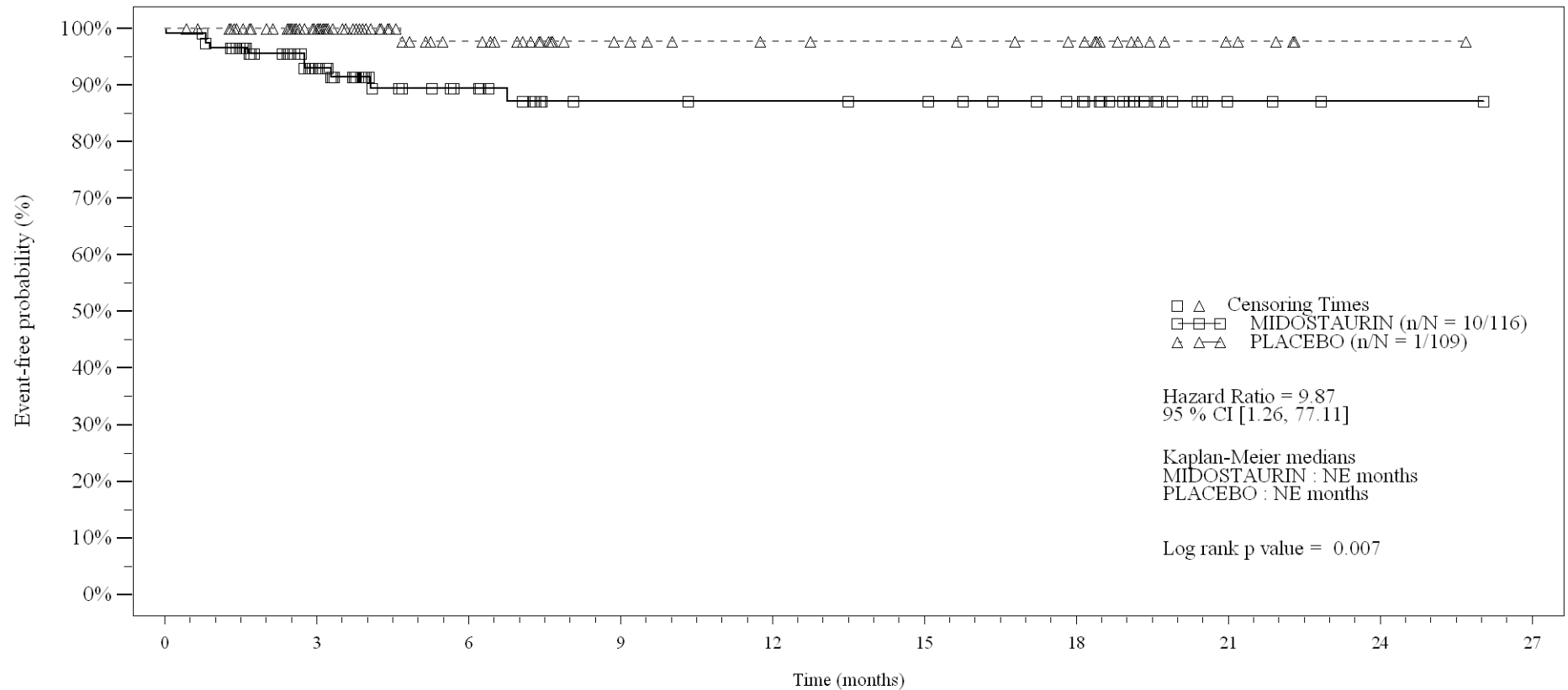
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	63	38	30	28	27	21	3	1	0
PLACEBO	109	66	34	22	17	16	13	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Neutropenic sepsis



No. of patients still at risk

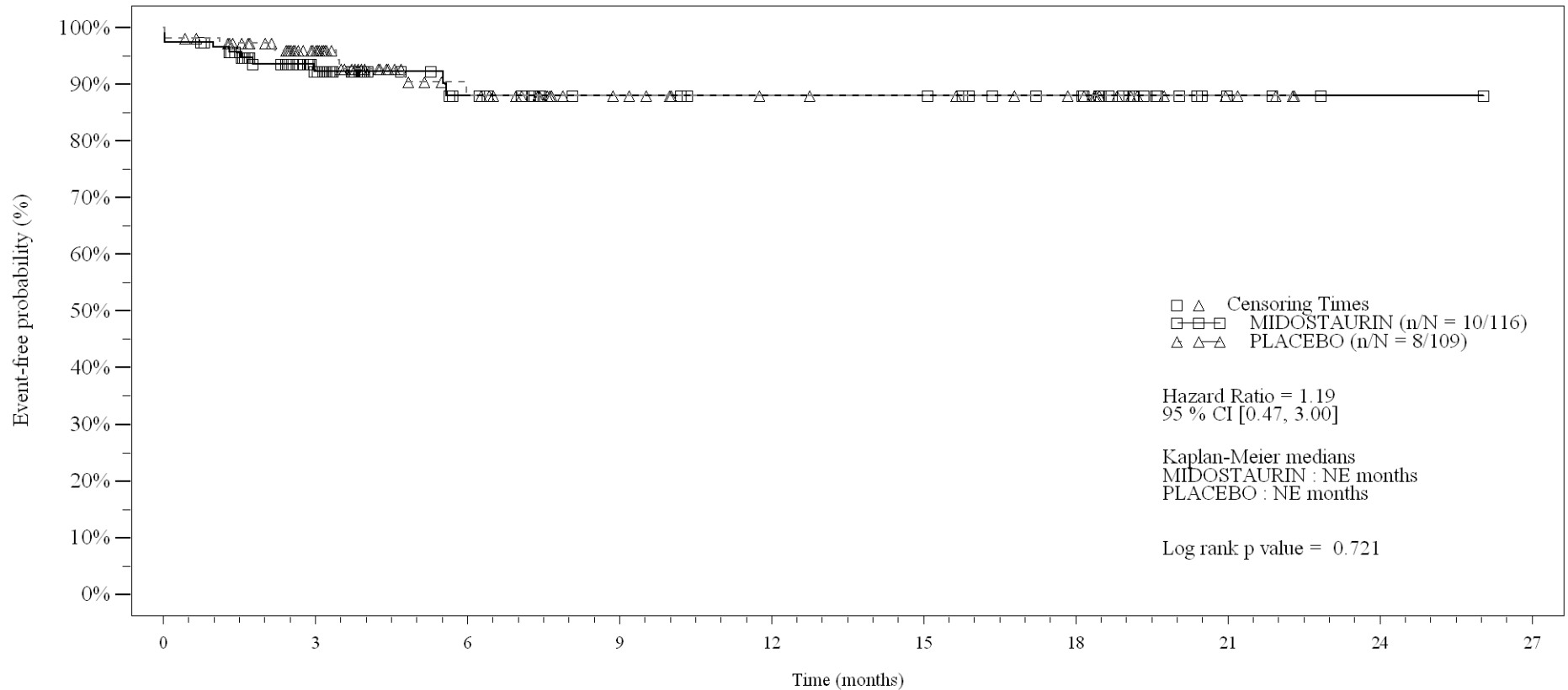
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	66	41	29	28	27	22	3	1	0
PLACEBO	109	70	39	24	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Sepsis



No. of patients still at risk

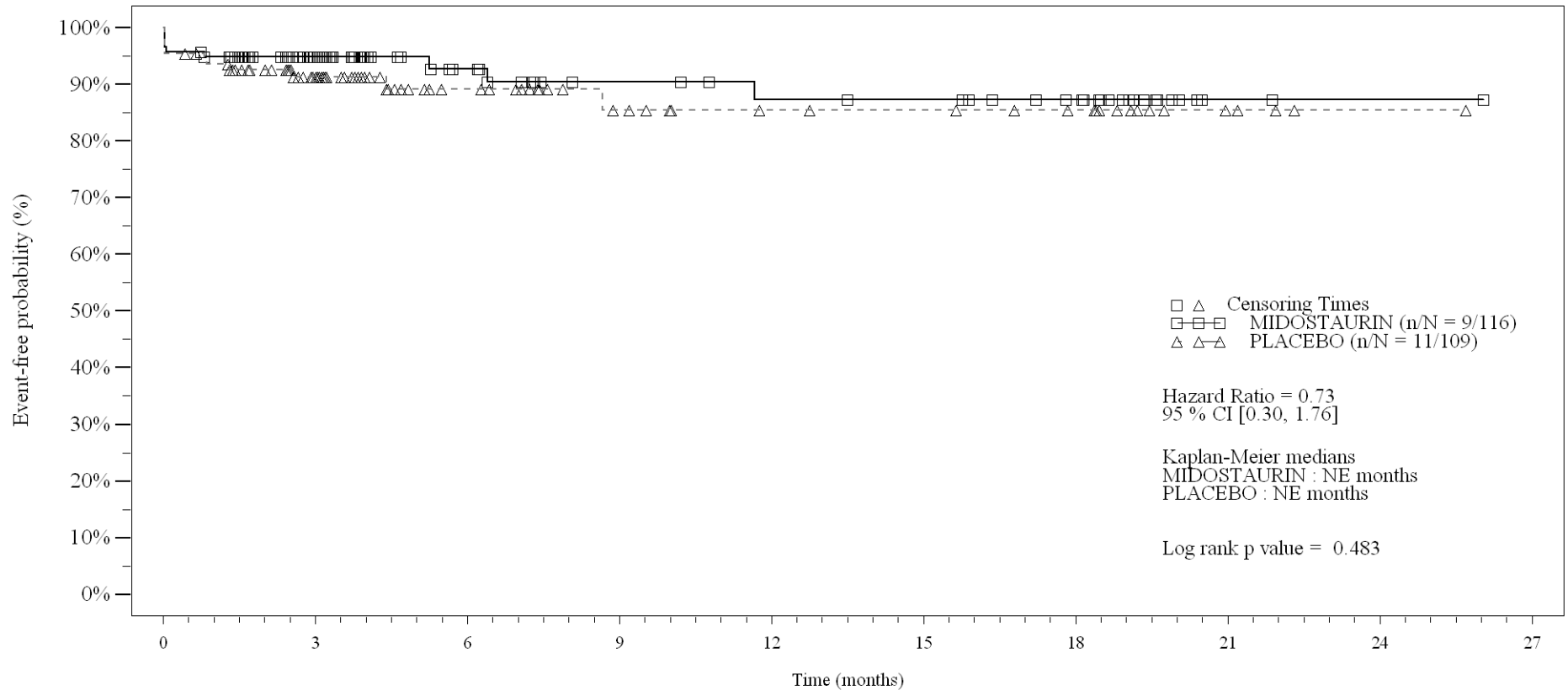
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	66	40	30	28	28	23	4	1	0
PLACEBO	109	67	36	22	17	16	13	4	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Cellulitis



No. of patients still at risk

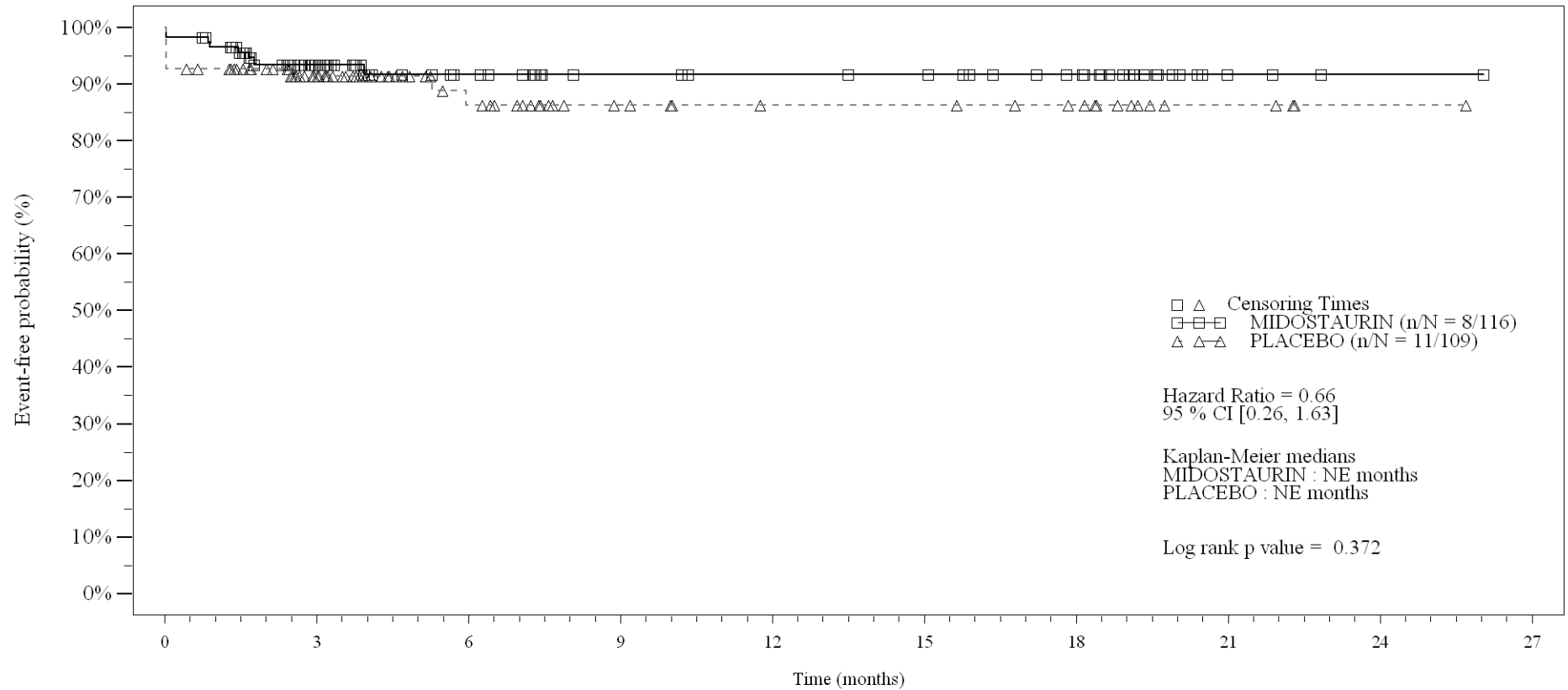
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	42	31	28	27	22	3	1	0
PLACEBO	109	64	35	22	17	16	13	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Urinary tract infection



No. of patients still at risk

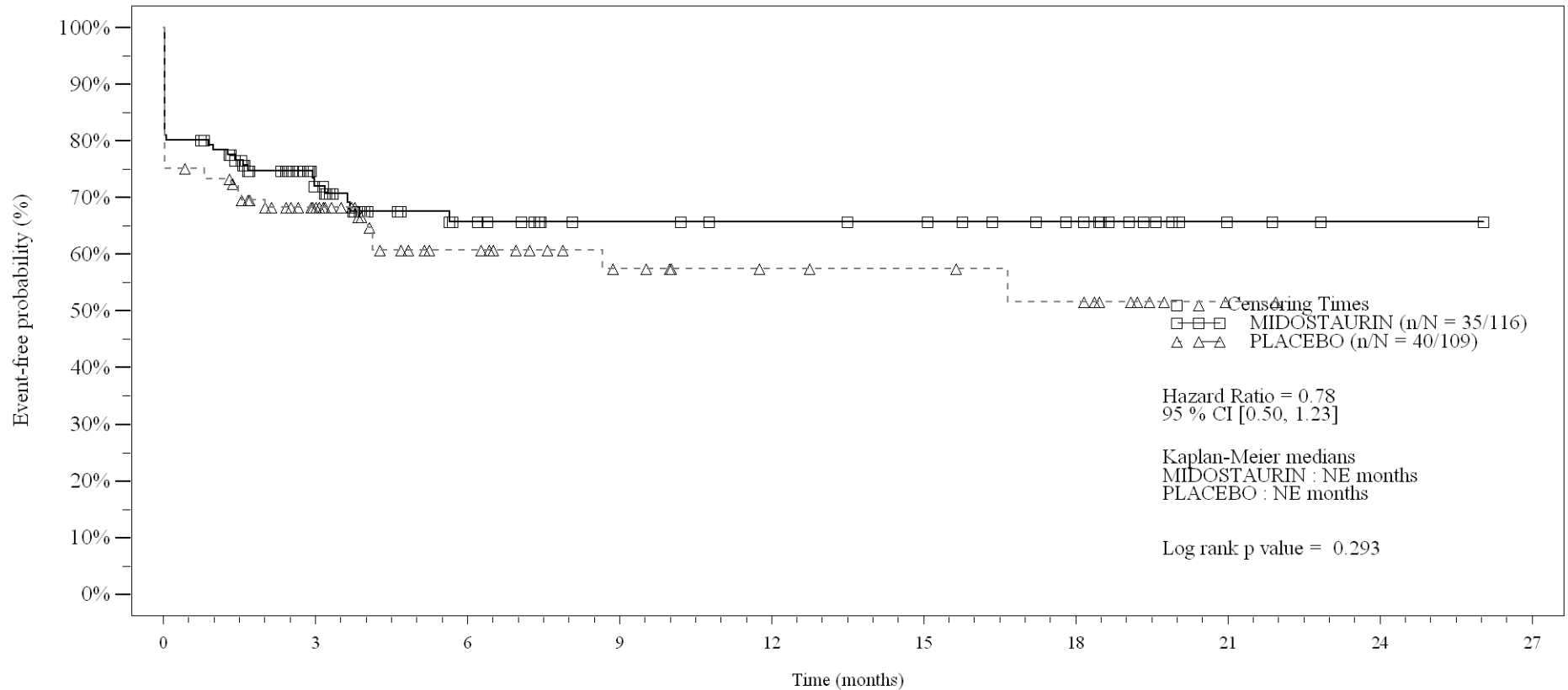
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	65	43	33	31	30	24	4	1	0
PLACEBO	109	62	33	20	15	15	12	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Injury, poisoning and procedural complications



No. of patients still at risk

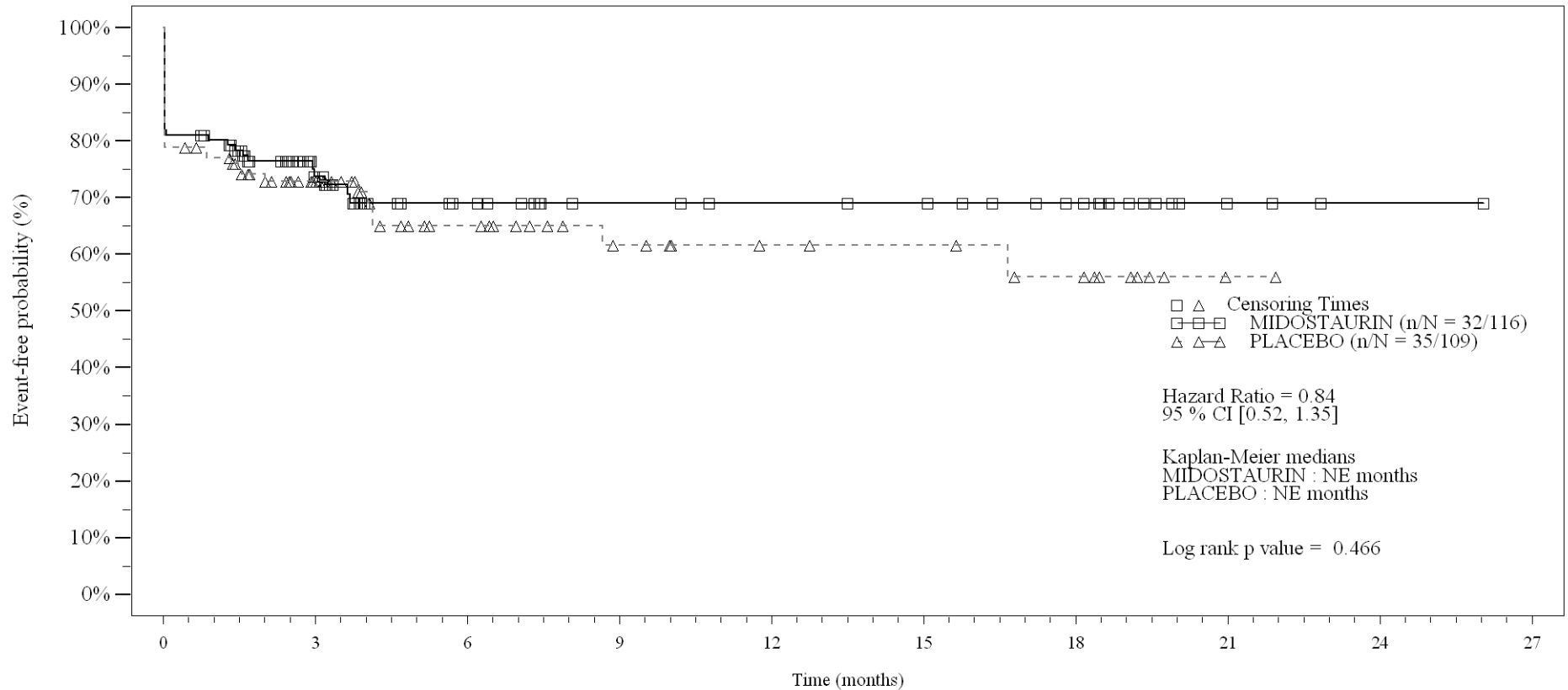
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	53	32	23	21	20	15	3	1	0
PLACEBO	109	48	26	16	12	11	9	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT: Radiation mucositis



No. of patients still at risk

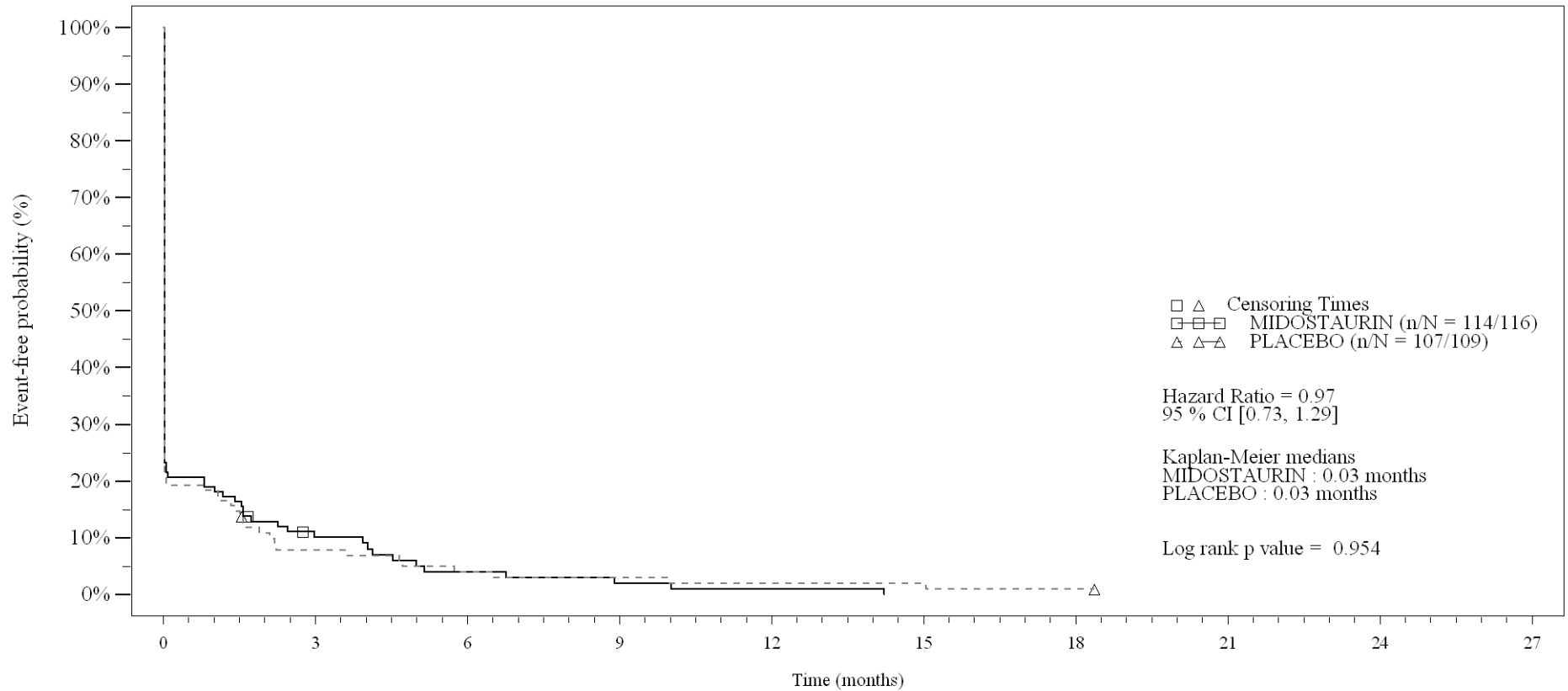
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	52	32	23	21	20	15	3	1	0
PLACEBO	109	49	27	17	13	12	9	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Investigations



No. of patients still at risk

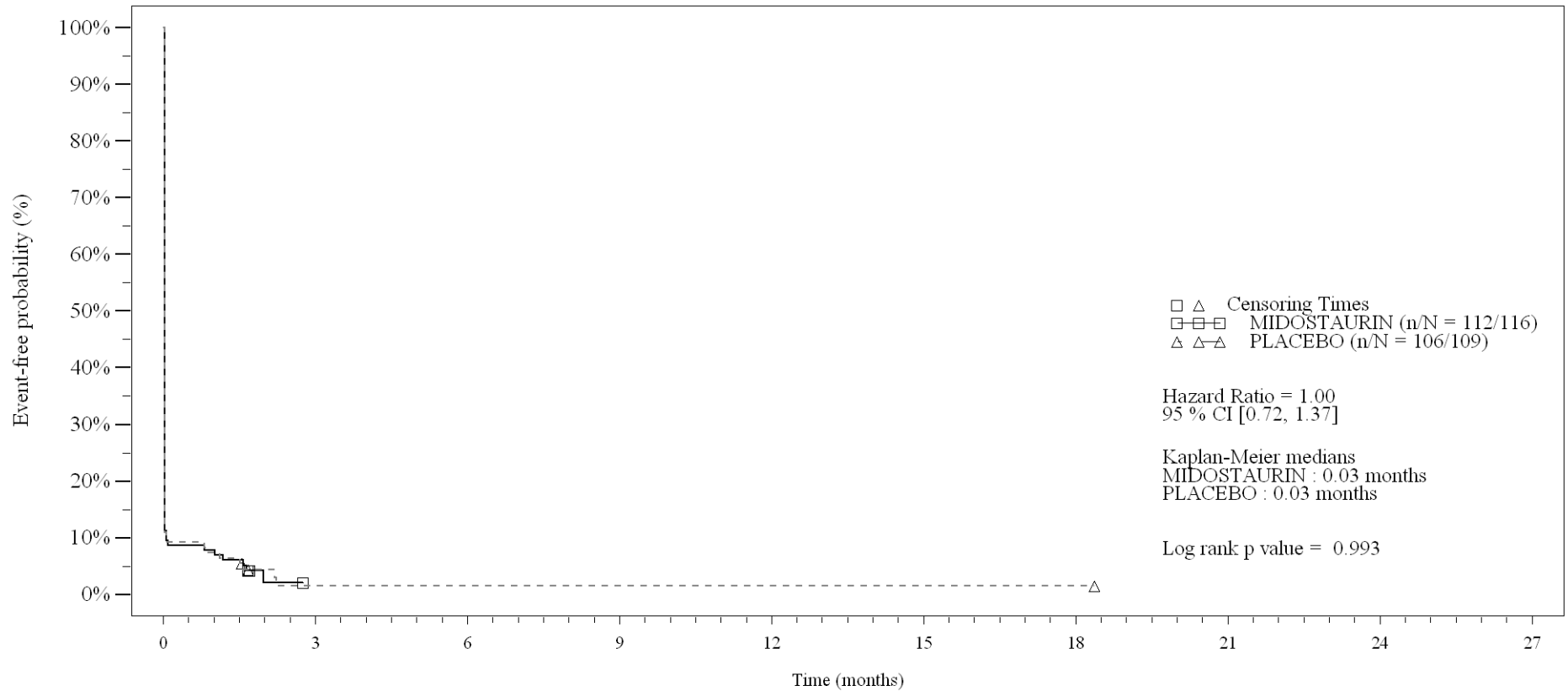
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	10	4	2	1	0	0	0	0	0
PLACEBO	109	8	4	3	2	2	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Haemoglobin decreased



No. of patients still at risk

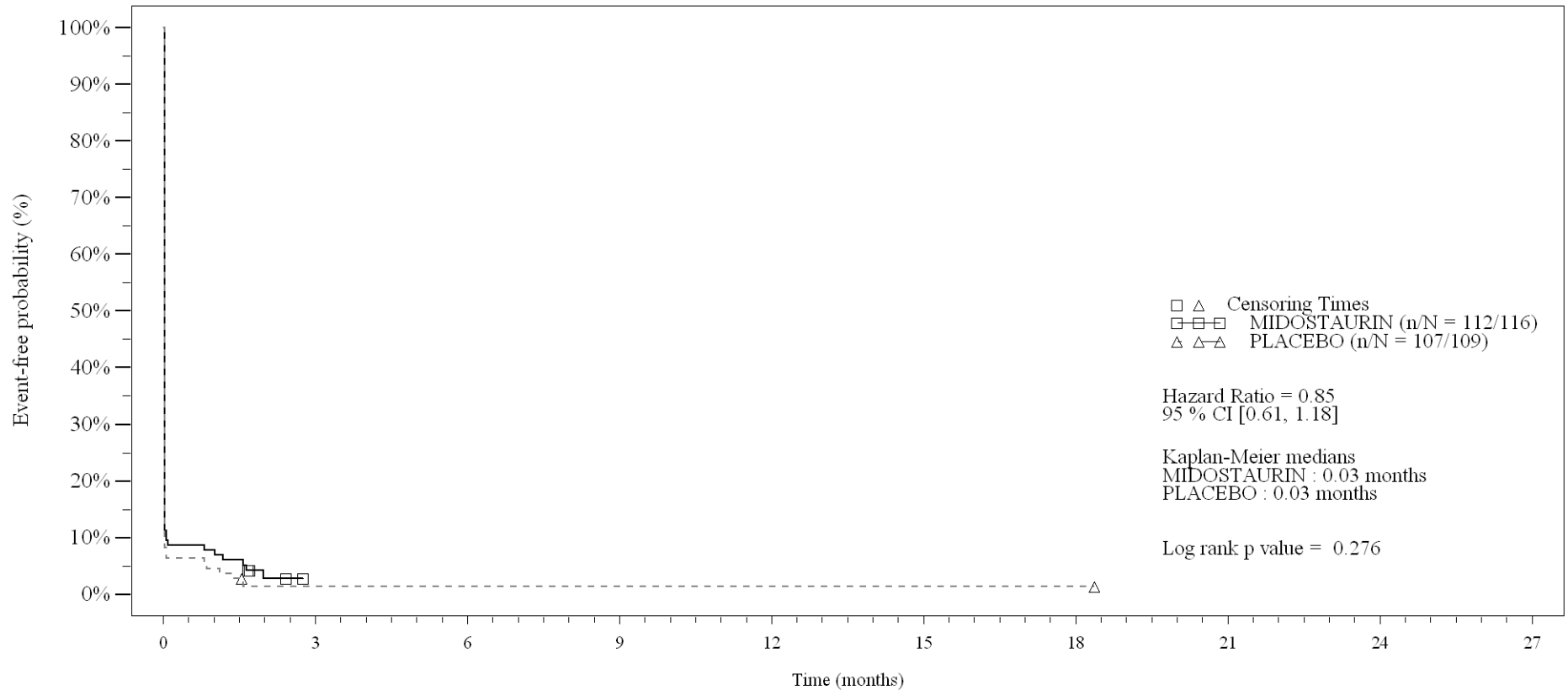
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	109	1	1	1	1	1	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Platelet count decreased



No. of patients still at risk

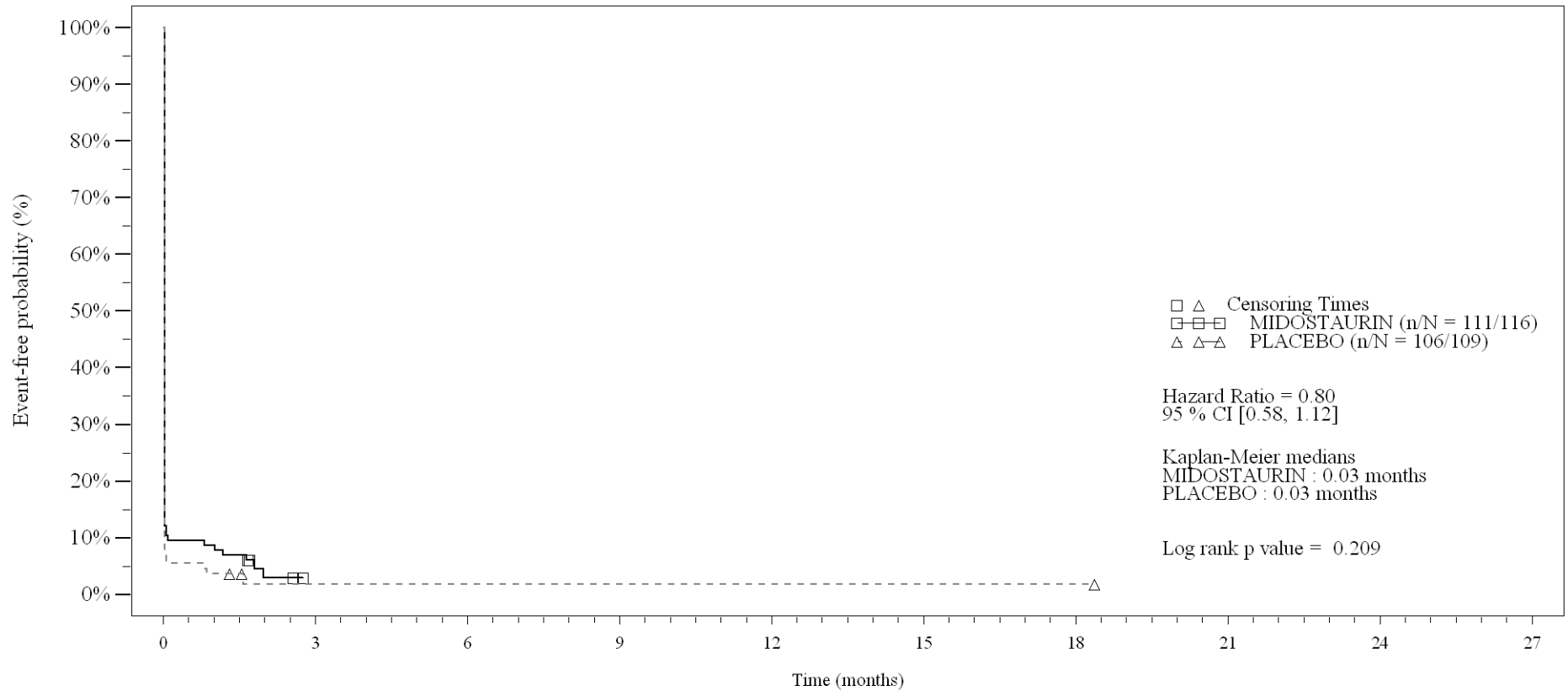
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	109	1	1	1	1	1	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Neutrophil count decreased



No. of patients still at risk

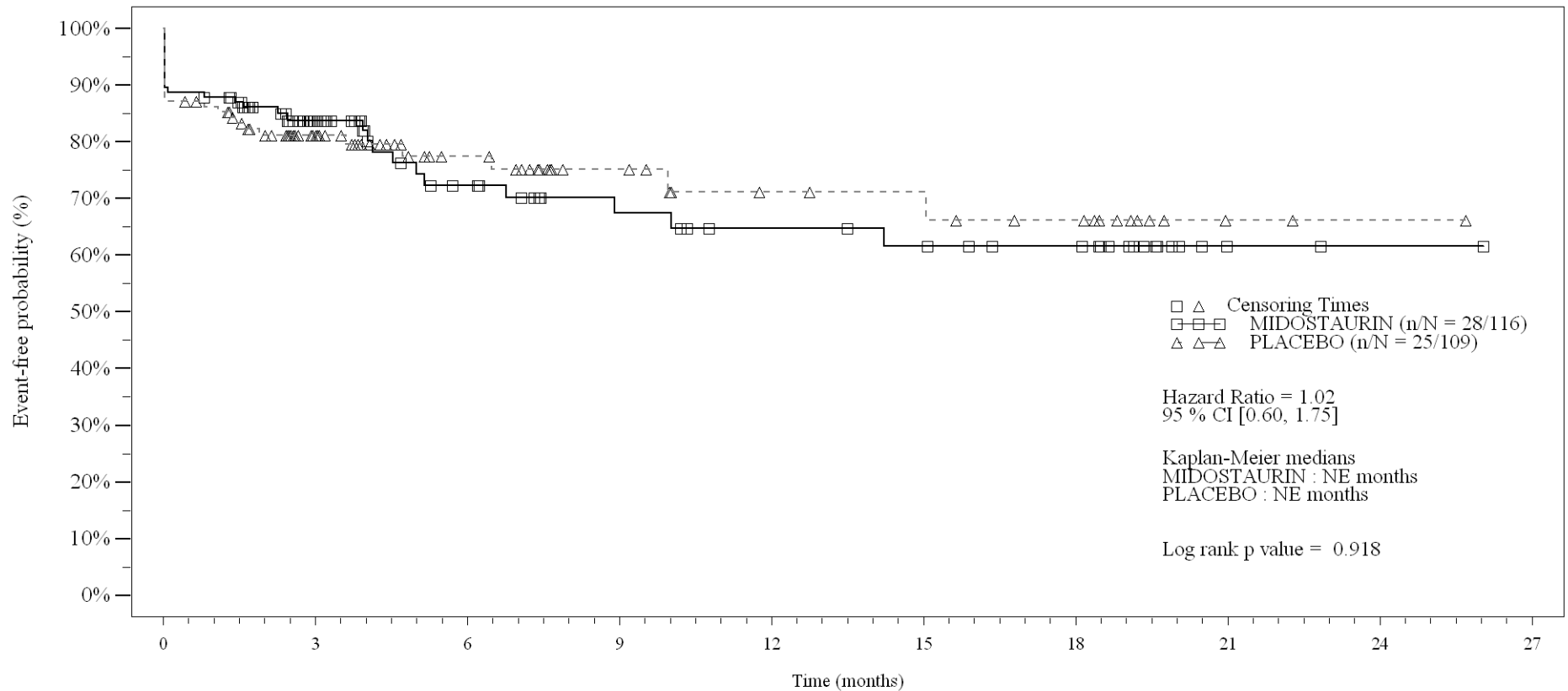
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	109	1	1	1	1	1	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT: Alanine aminotransferase increased



No. of patients still at risk

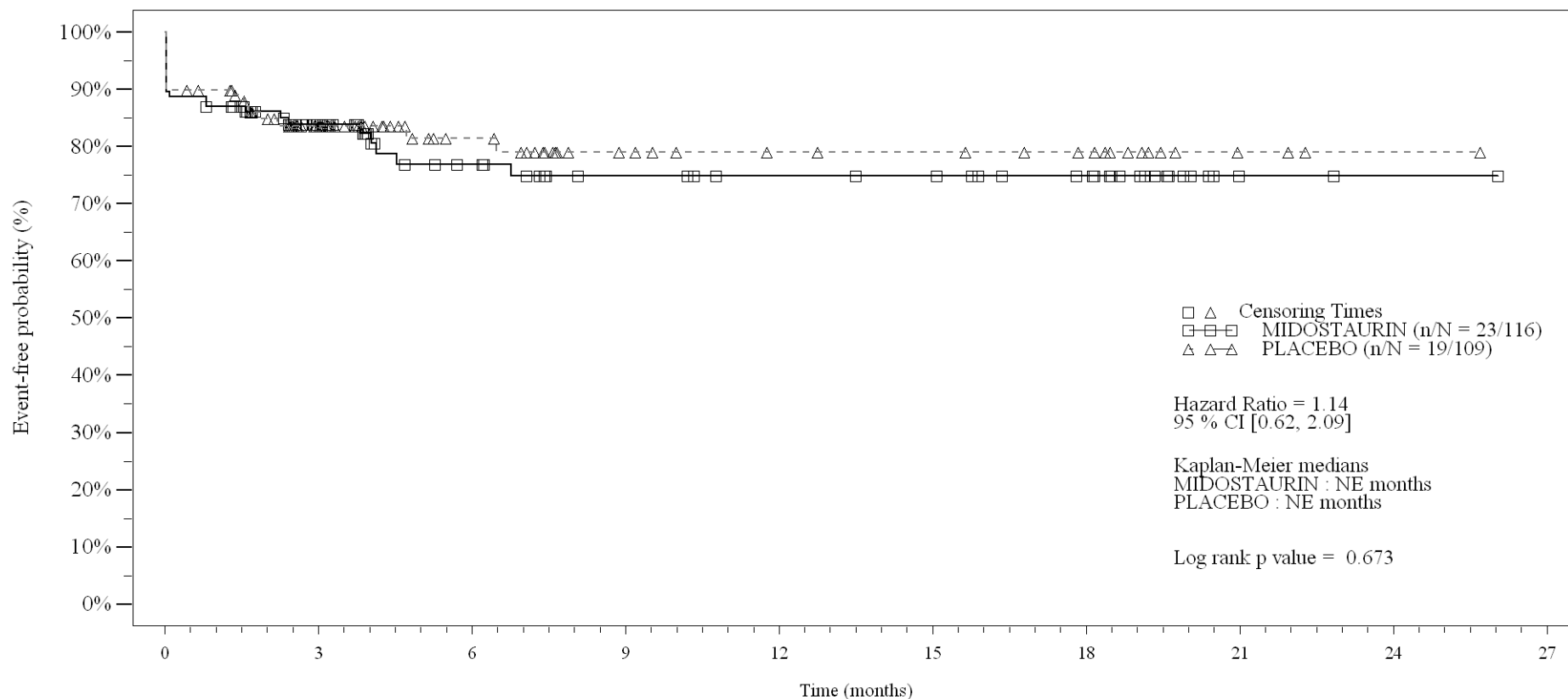
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	59	35	25	21	19	16	2	1	0
PLACEBO	109	56	34	21	15	14	11	2	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Aspartate aminotransferase increased



No. of patients still at risk

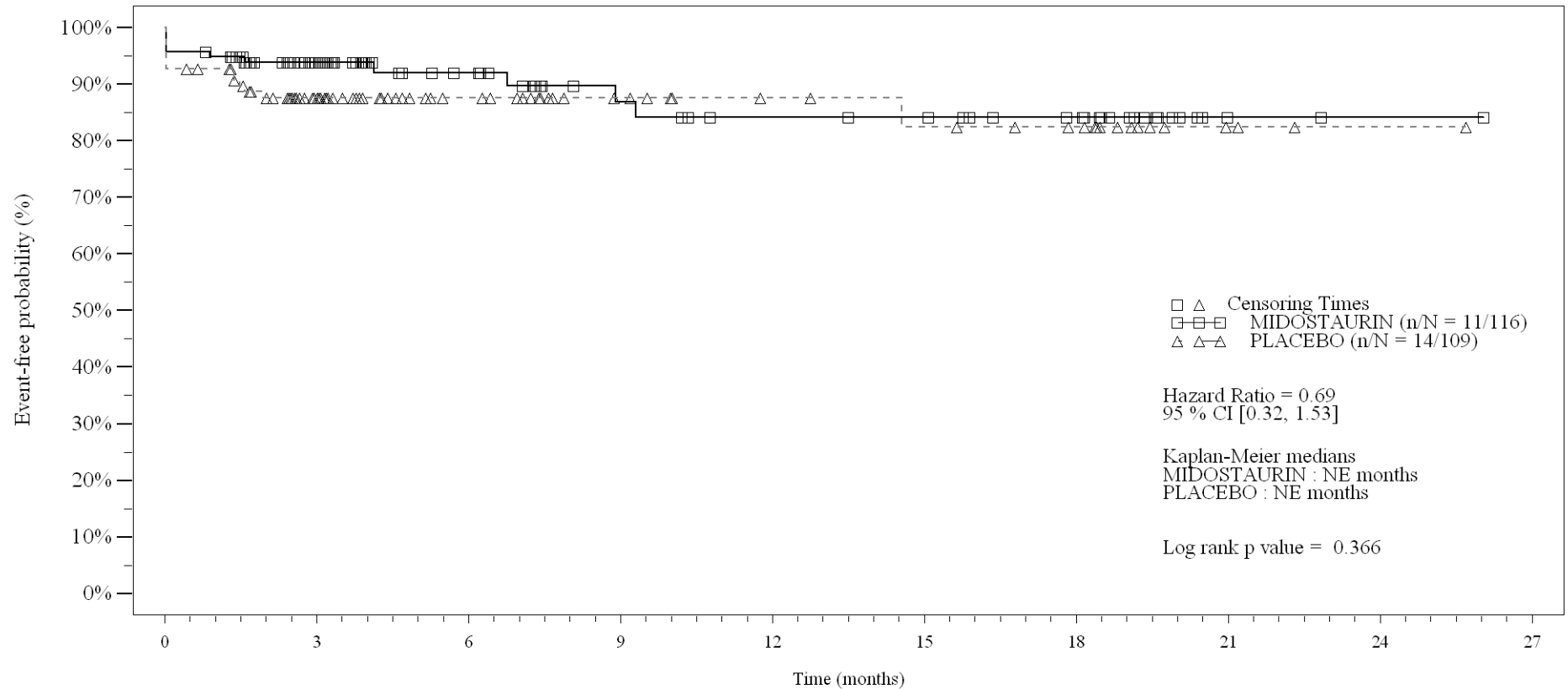
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	63	39	29	26	25	20	2	1	0
PLACEBO	109	58	34	20	16	15	12	3	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Blood alkaline phosphatase increased



No. of patients still at risk

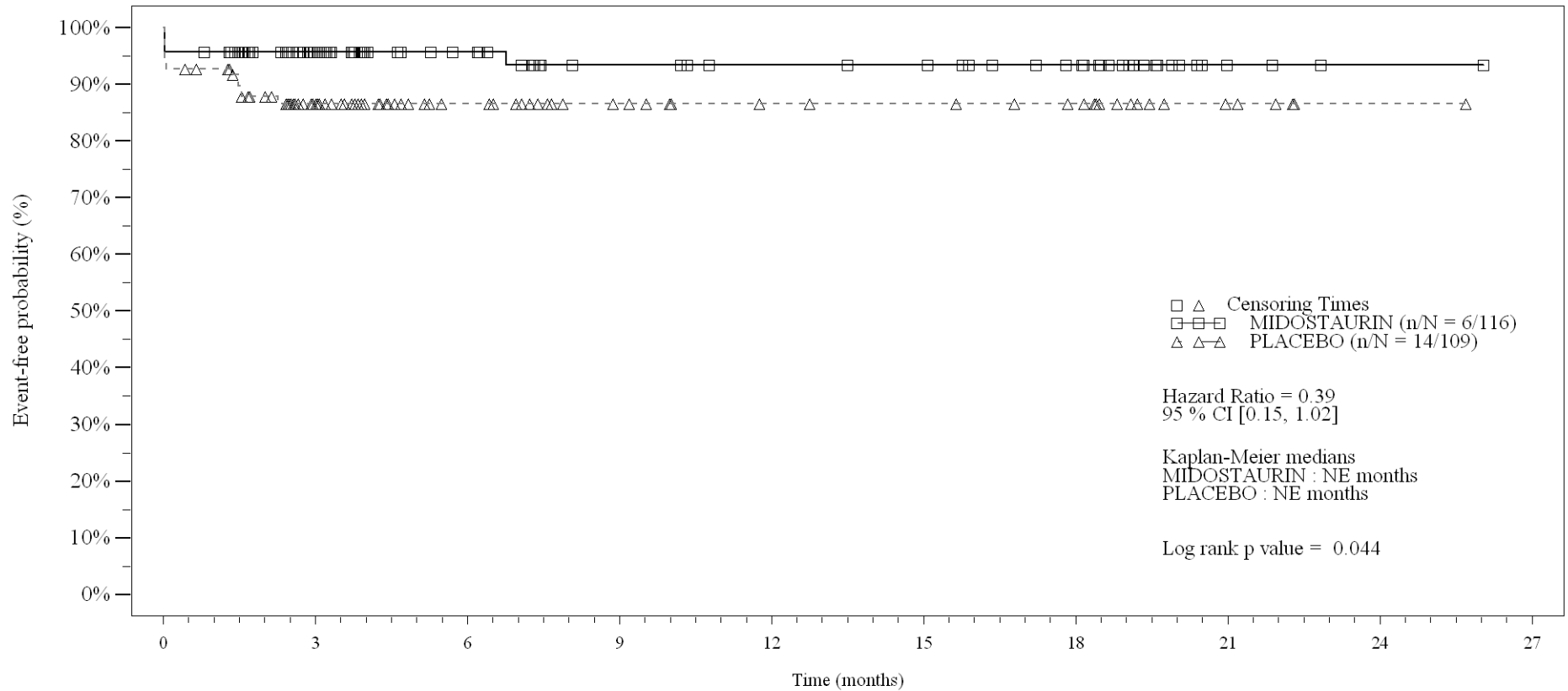
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	44	31	27	26	21	2	1	0
PLACEBO	109	60	36	23	18	16	13	3	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Blood bilirubin increased



No. of patients still at risk

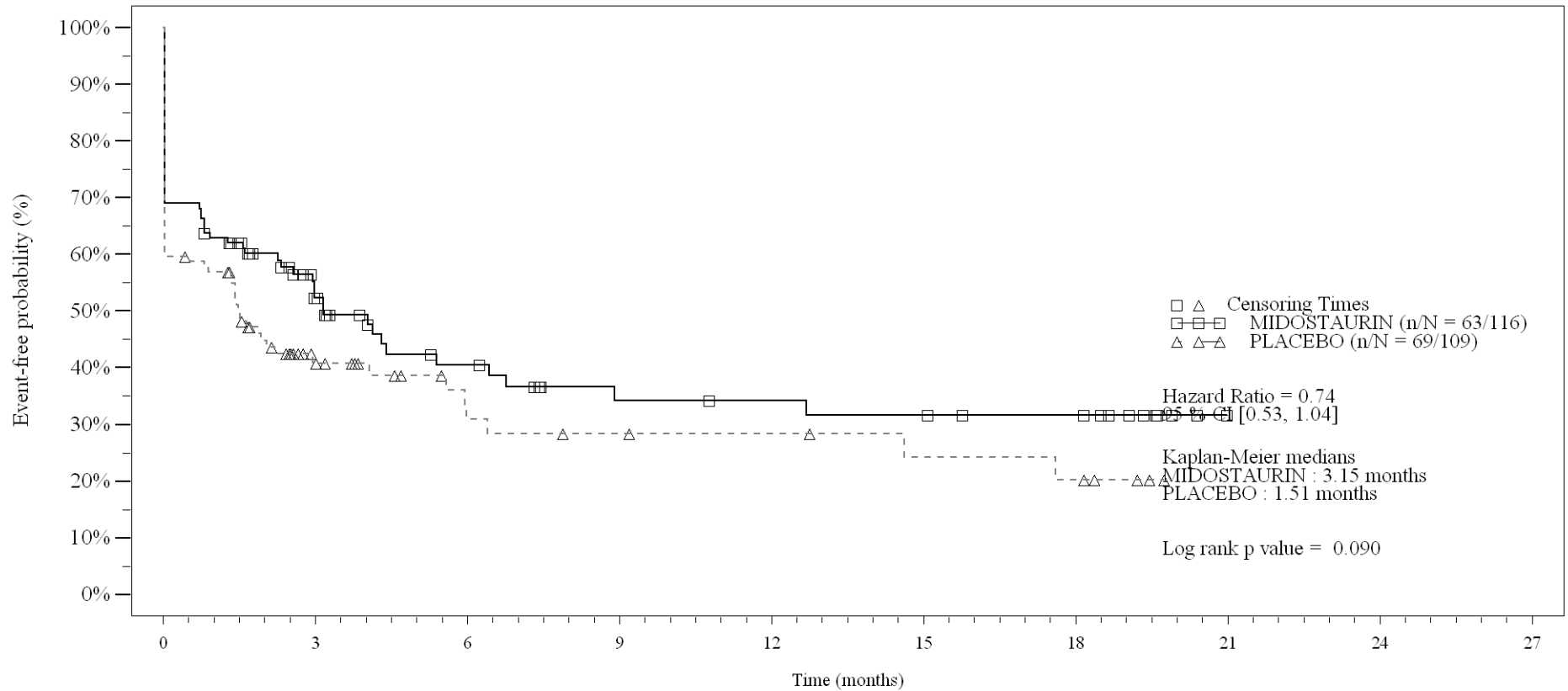
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	46	34	31	30	24	3	1	0
PLACEBO	109	59	36	24	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Metabolism and nutrition disorders



No. of patients still at risk

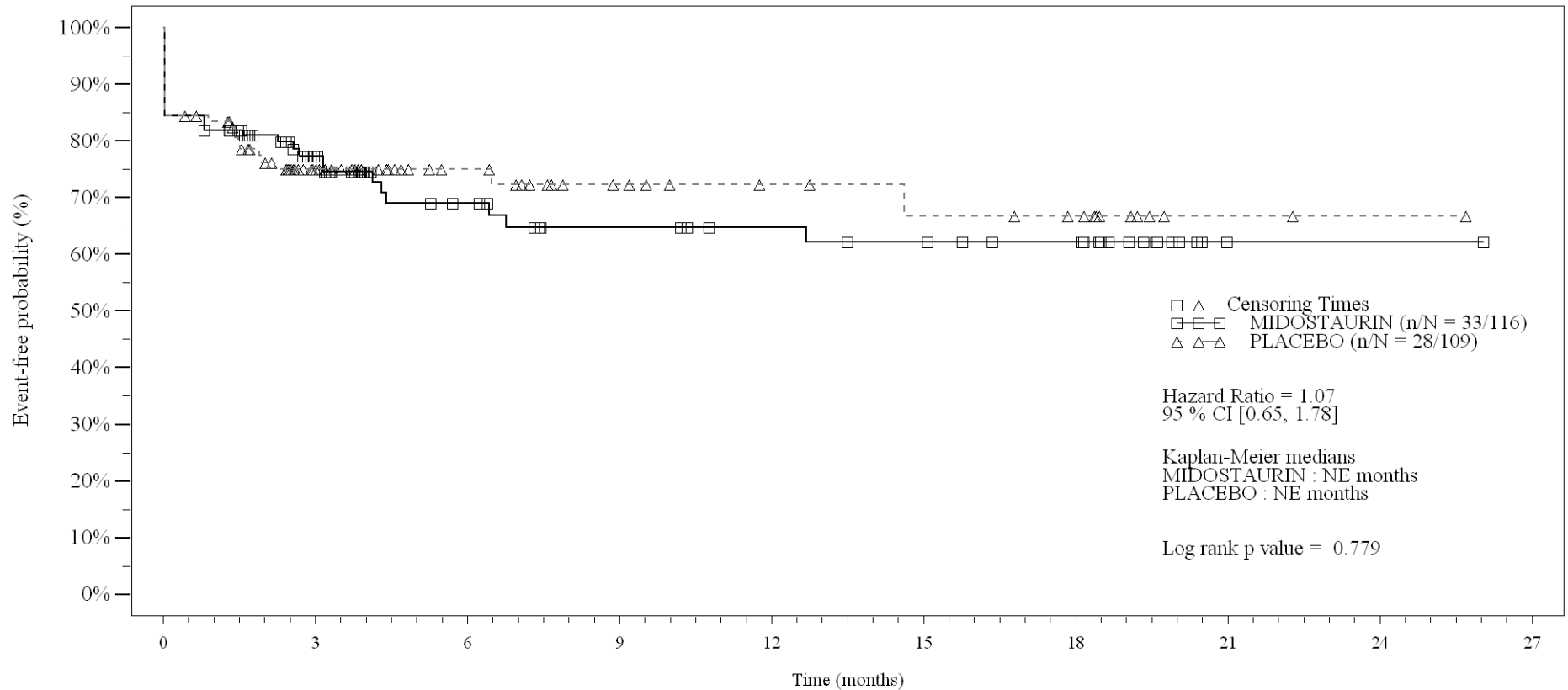
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	37	22	14	13	12	10	0	0	0
PLACEBO	109	24	12	9	8	6	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Hyperglycaemia



No. of patients still at risk

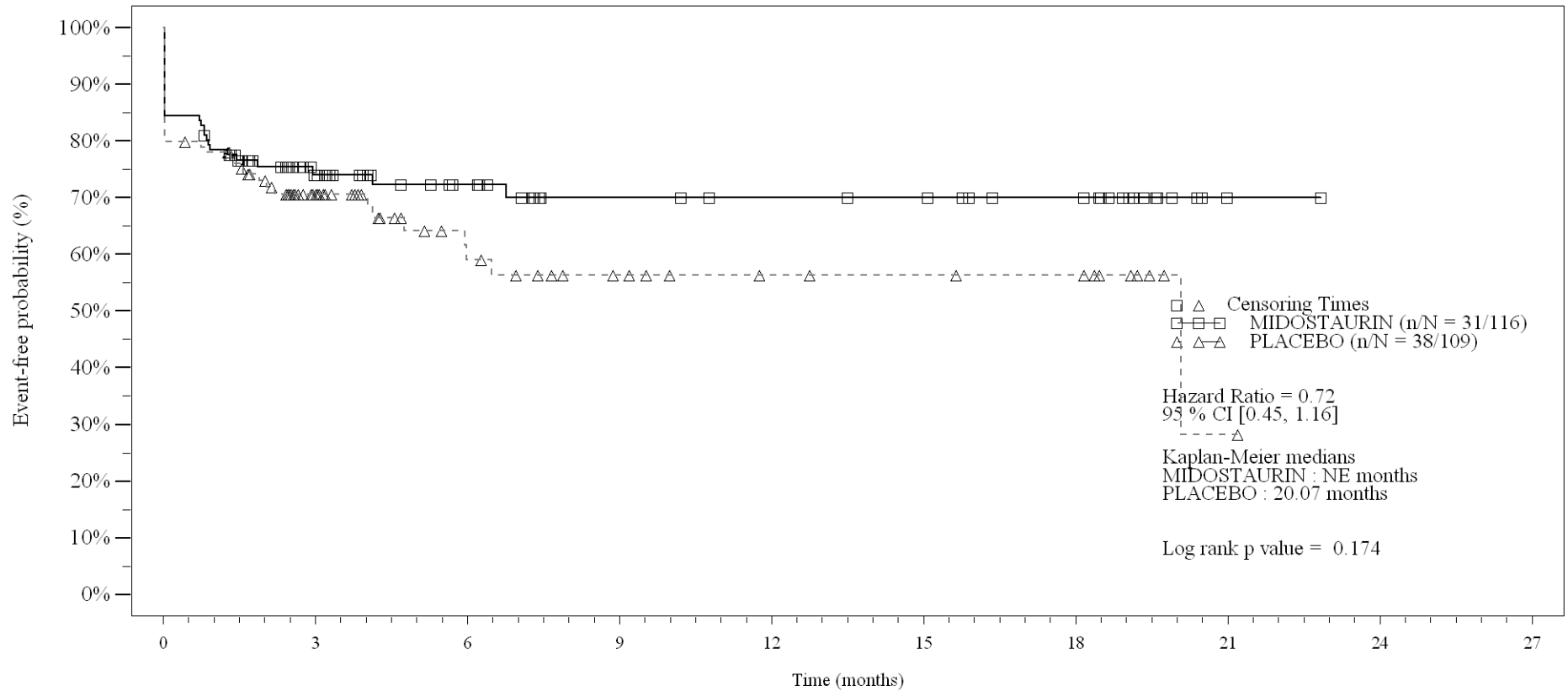
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	58	35	27	24	22	19	1	1	0
PLACEBO	109	48	29	18	14	12	10	2	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Hypokalaemia



No. of patients still at risk

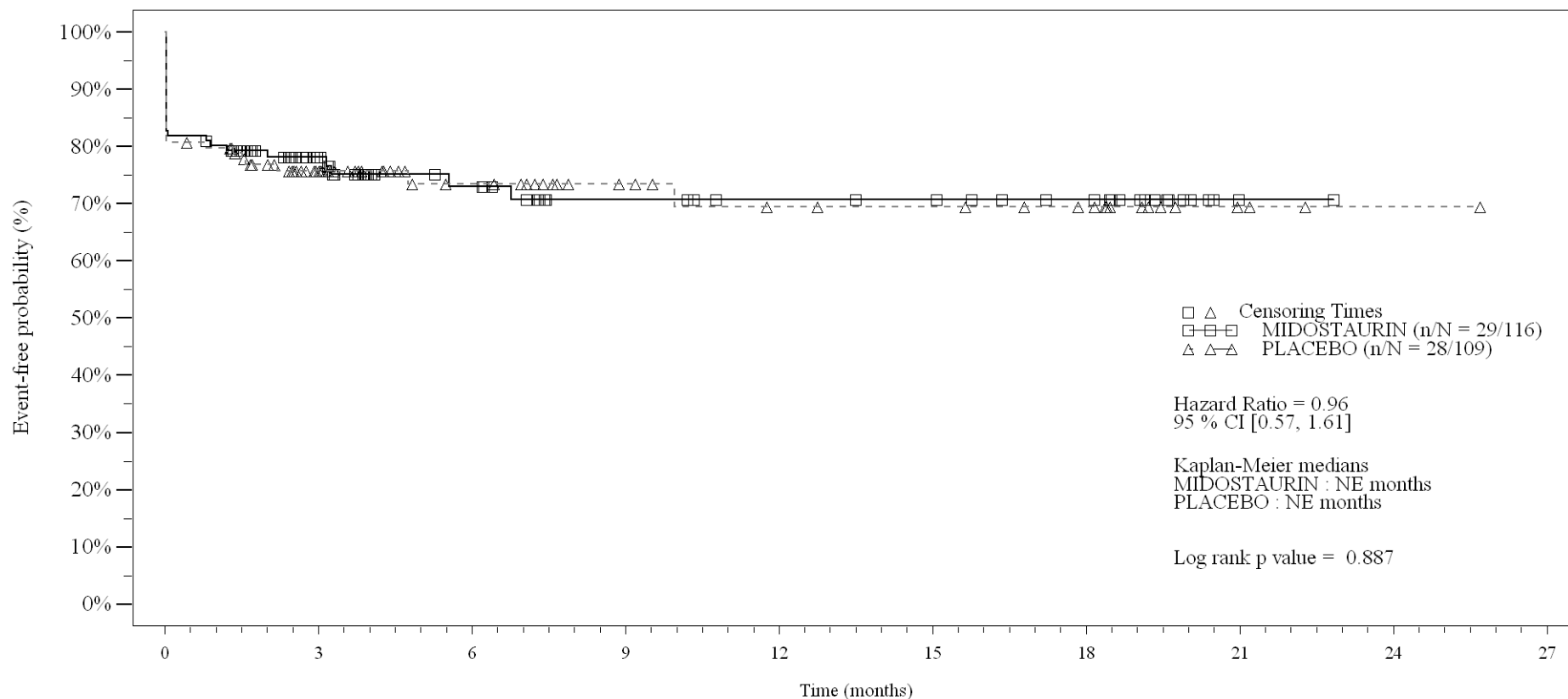
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	53	36	25	23	22	18	1	0	0
PLACEBO	109	46	23	15	11	10	9	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Hyponatraemia



No. of patients still at risk

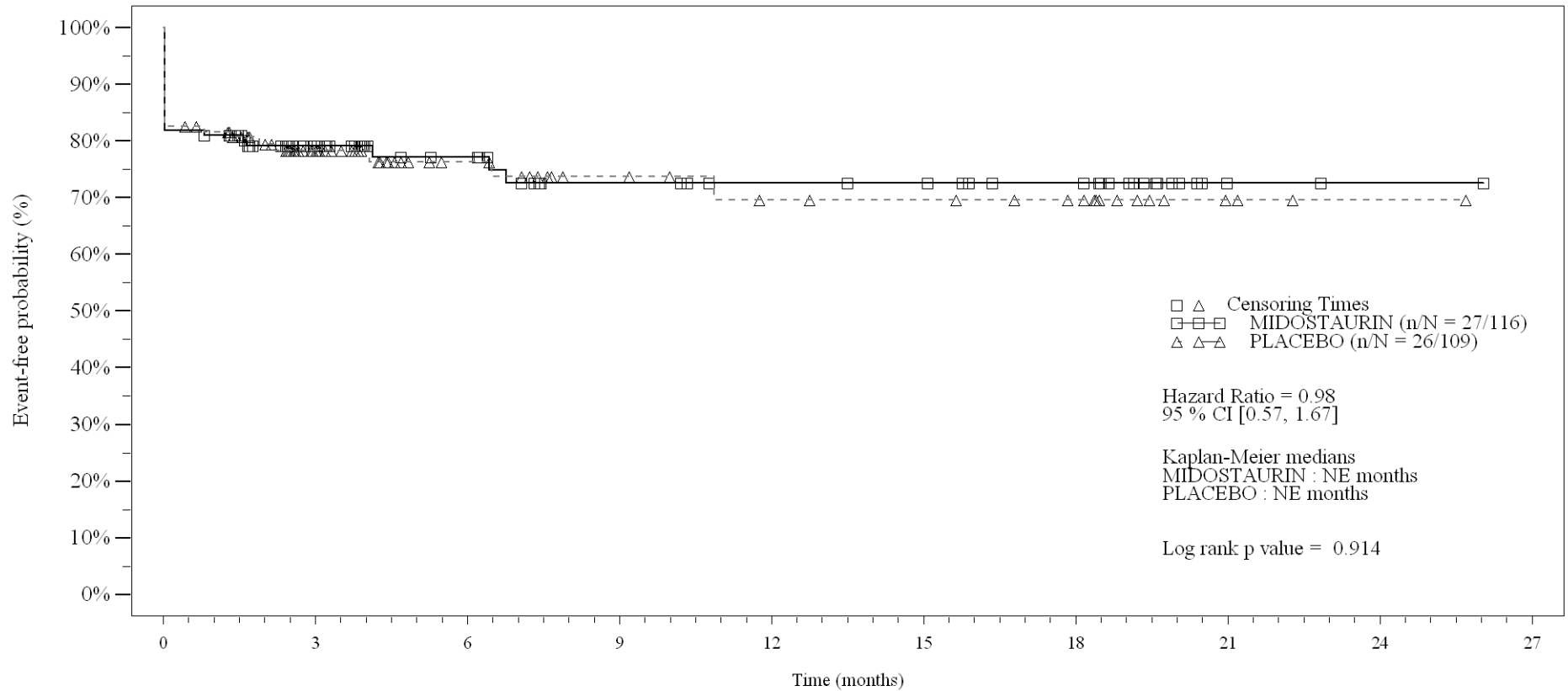
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	56	35	24	21	20	16	1	0	0
PLACEBO	109	52	31	20	16	15	12	3	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Hypoalbuminaemia



No. of patients still at risk

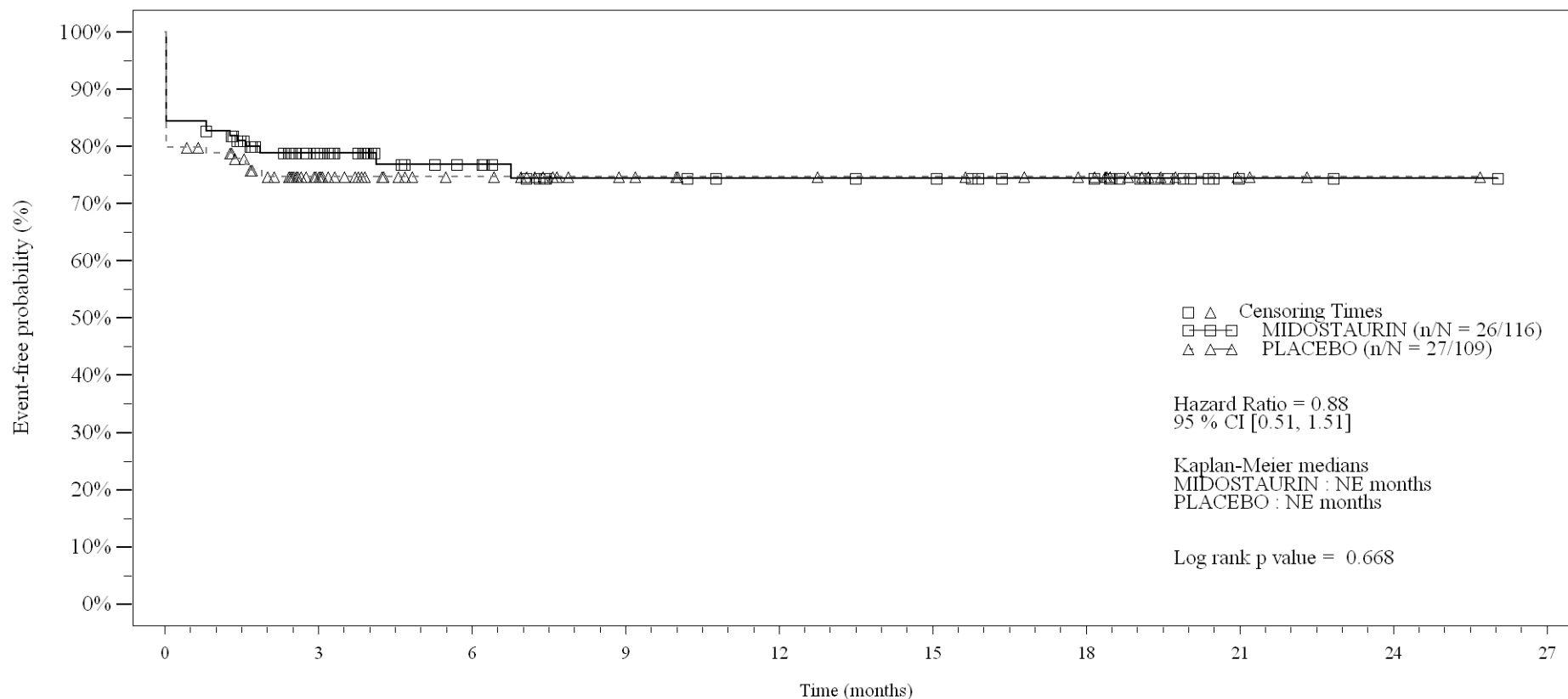
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	55	37	27	24	23	19	2	1	0
PLACEBO	109	51	30	20	16	15	12	3	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Hypocalcaemia



No. of patients still at risk

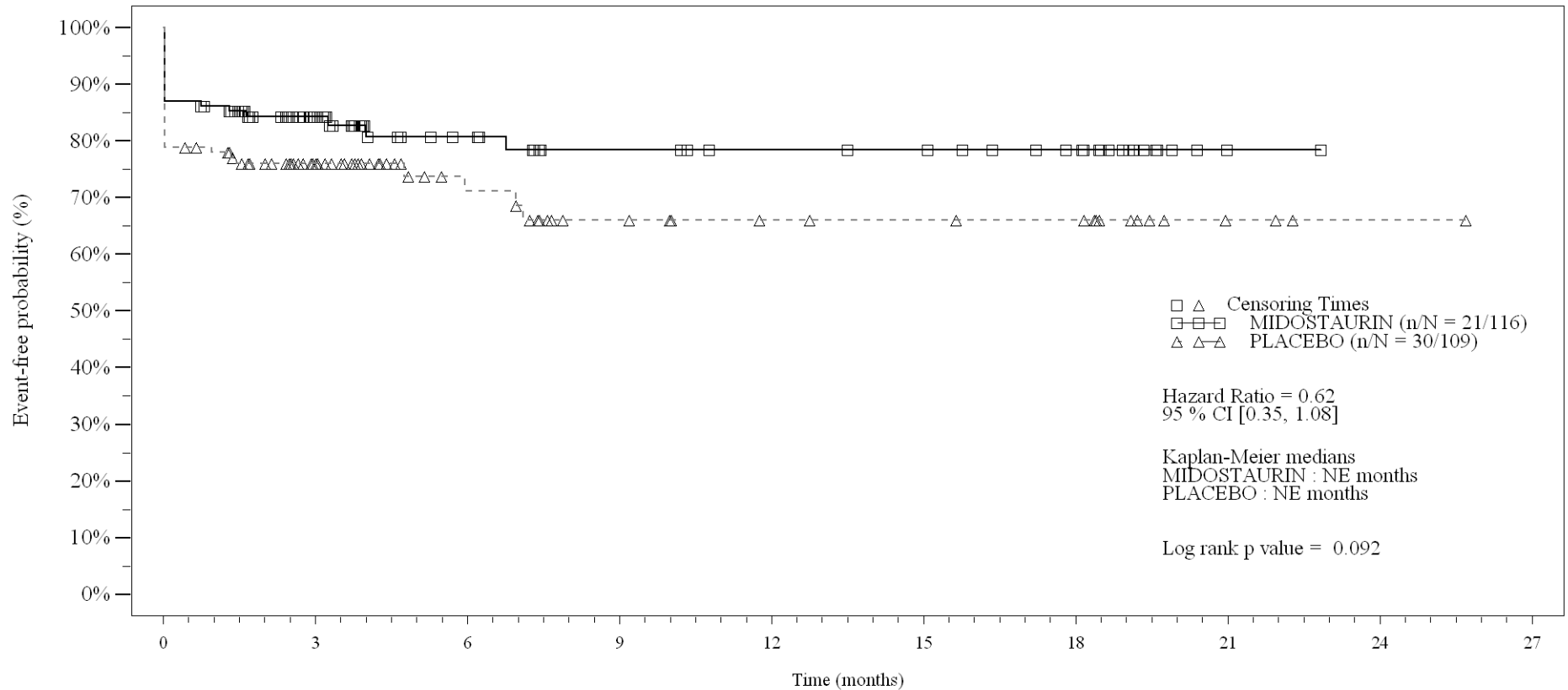
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	56	35	26	24	23	19	2	1	0
PLACEBO	109	48	31	20	17	16	13	3	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Hypophosphataemia



No. of patients still at risk

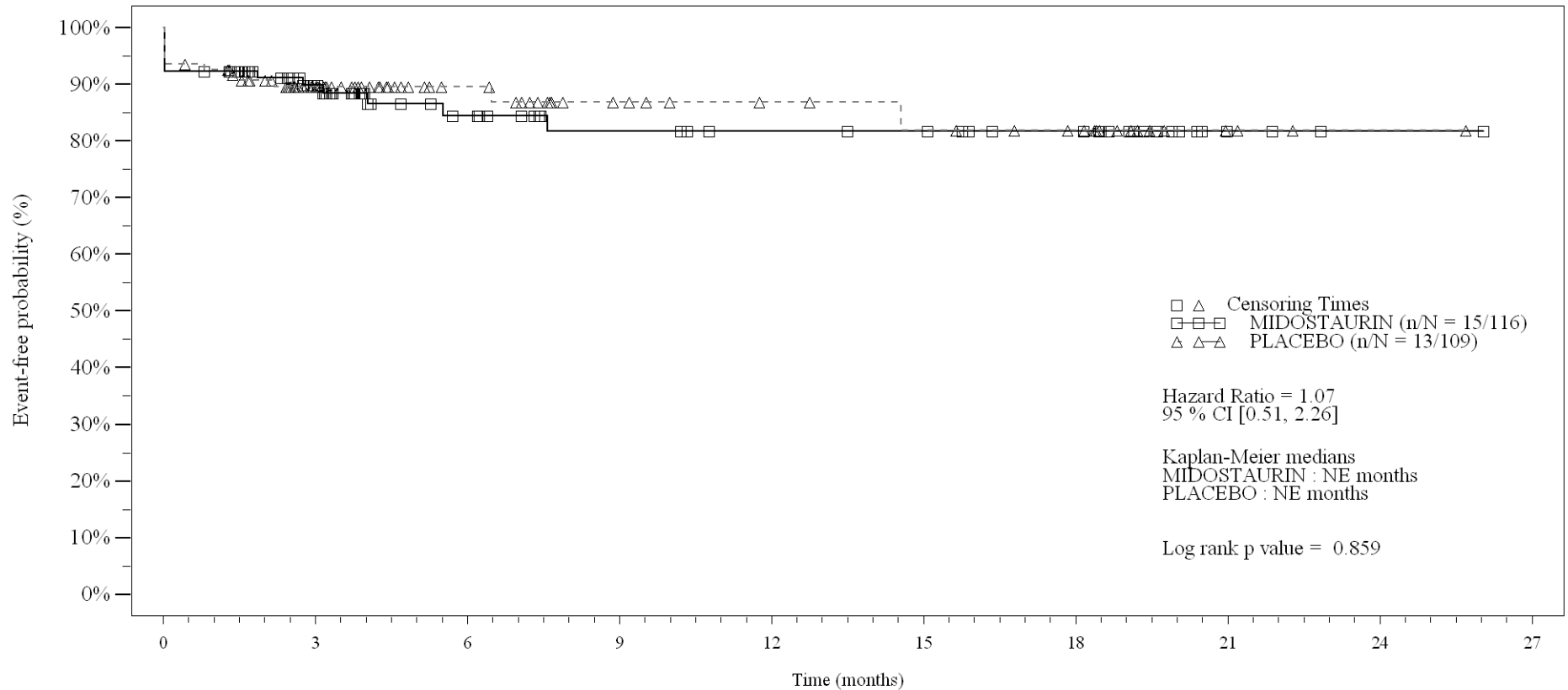
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	58	36	27	24	23	18	1	0	0
PLACEBO	109	52	28	18	14	13	12	3	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Hypomagnesaemia



No. of patients still at risk

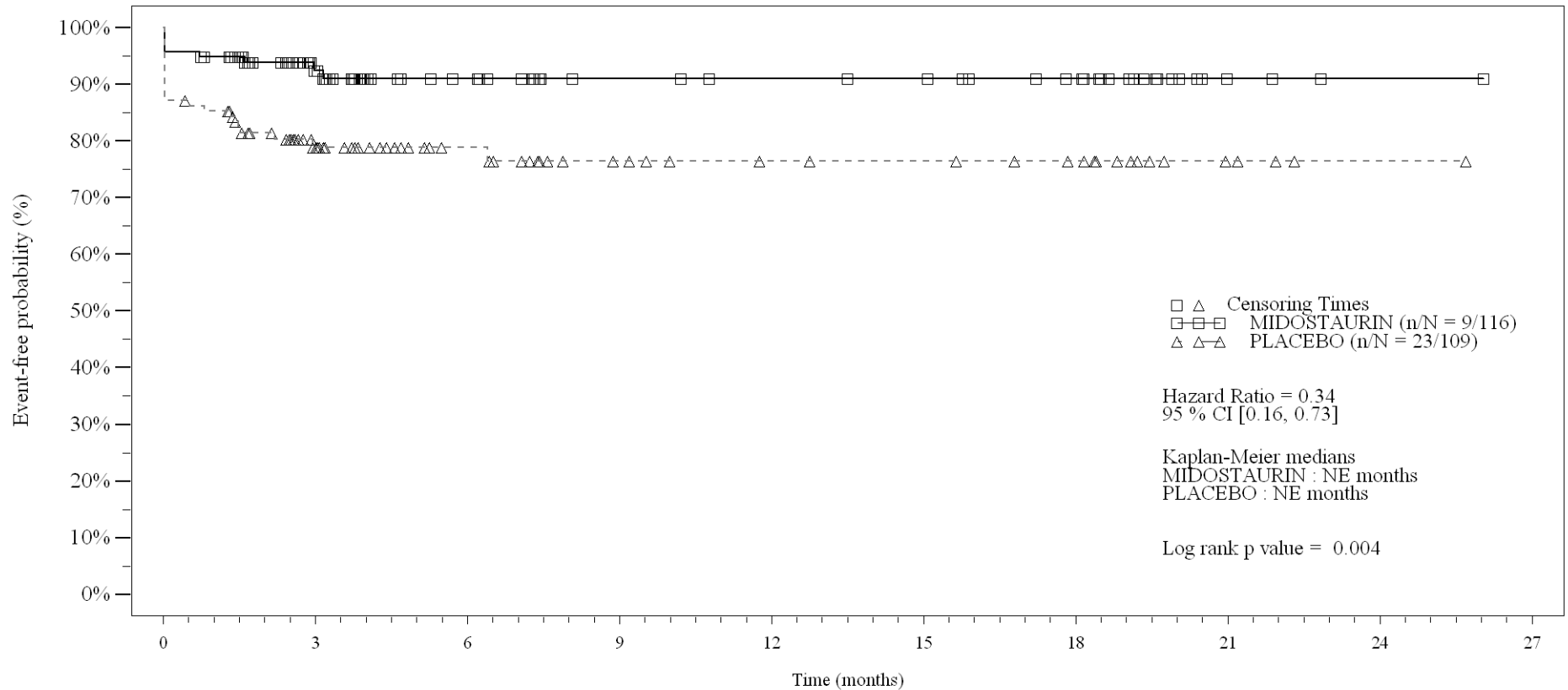
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	66	40	30	27	26	22	4	1	0
PLACEBO	109	62	35	22	18	16	13	3	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Decreased appetite



No. of patients still at risk

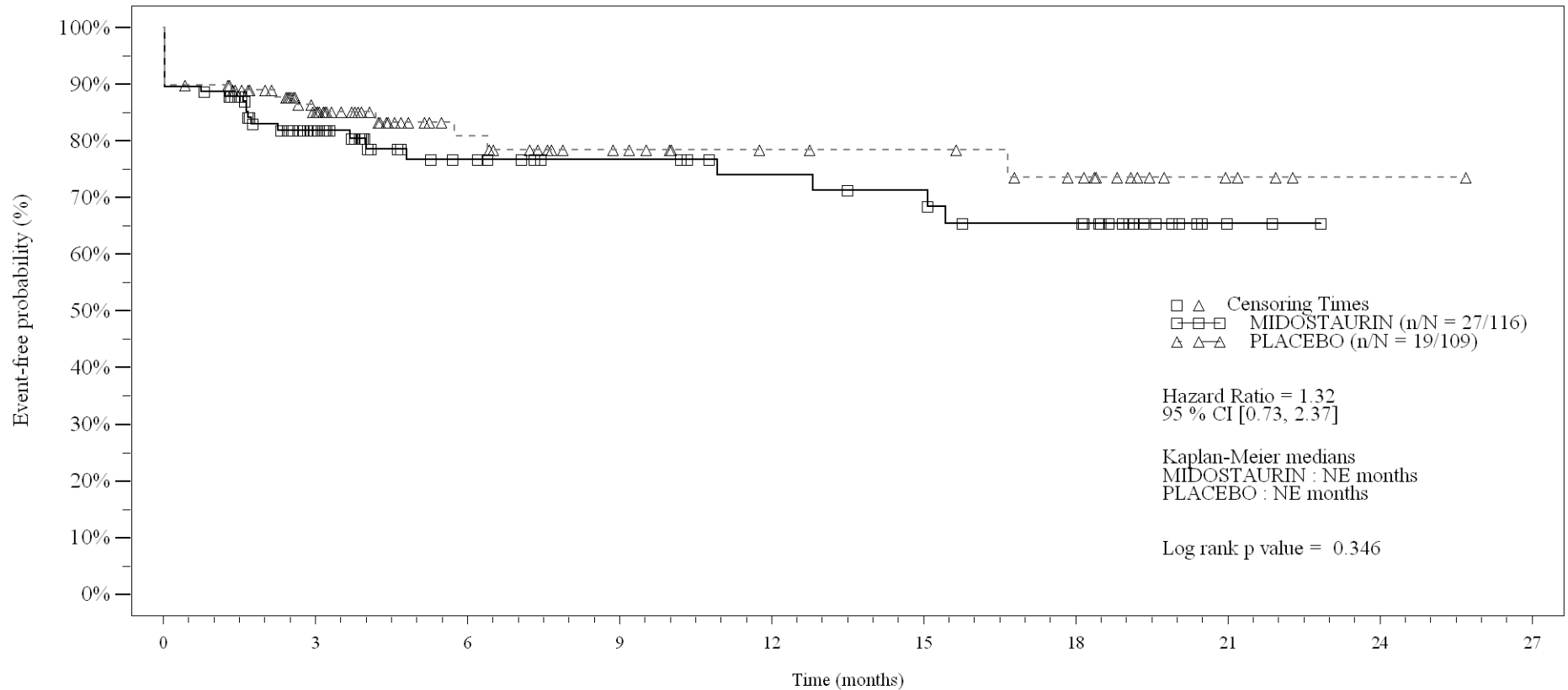
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	66	41	30	28	27	22	3	1	0
PLACEBO	109	53	33	21	17	16	13	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Musculoskeletal and connective tissue disorders



No. of patients still at risk

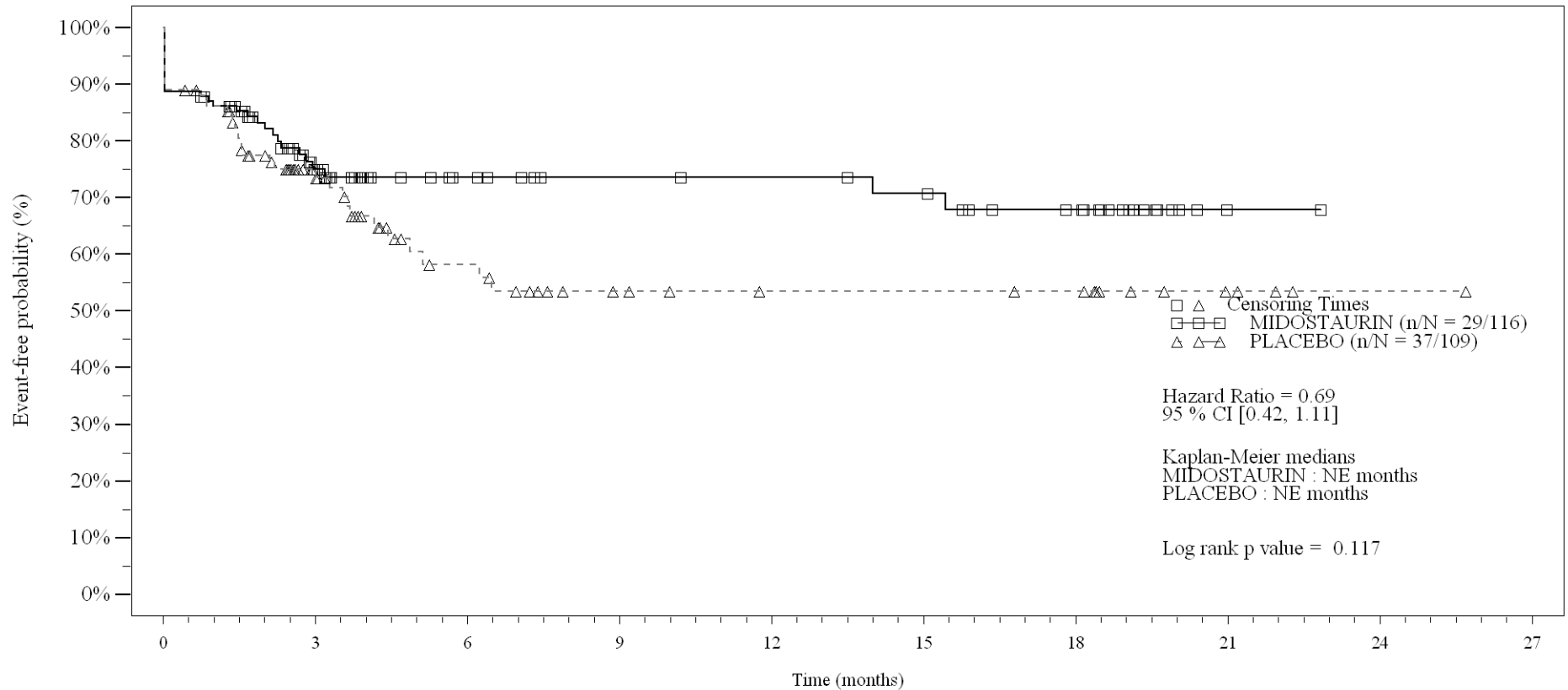
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	61	38	31	27	25	21	2	0	0
PLACEBO	109	60	34	23	18	17	13	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Nervous system disorders



No. of patients still at risk

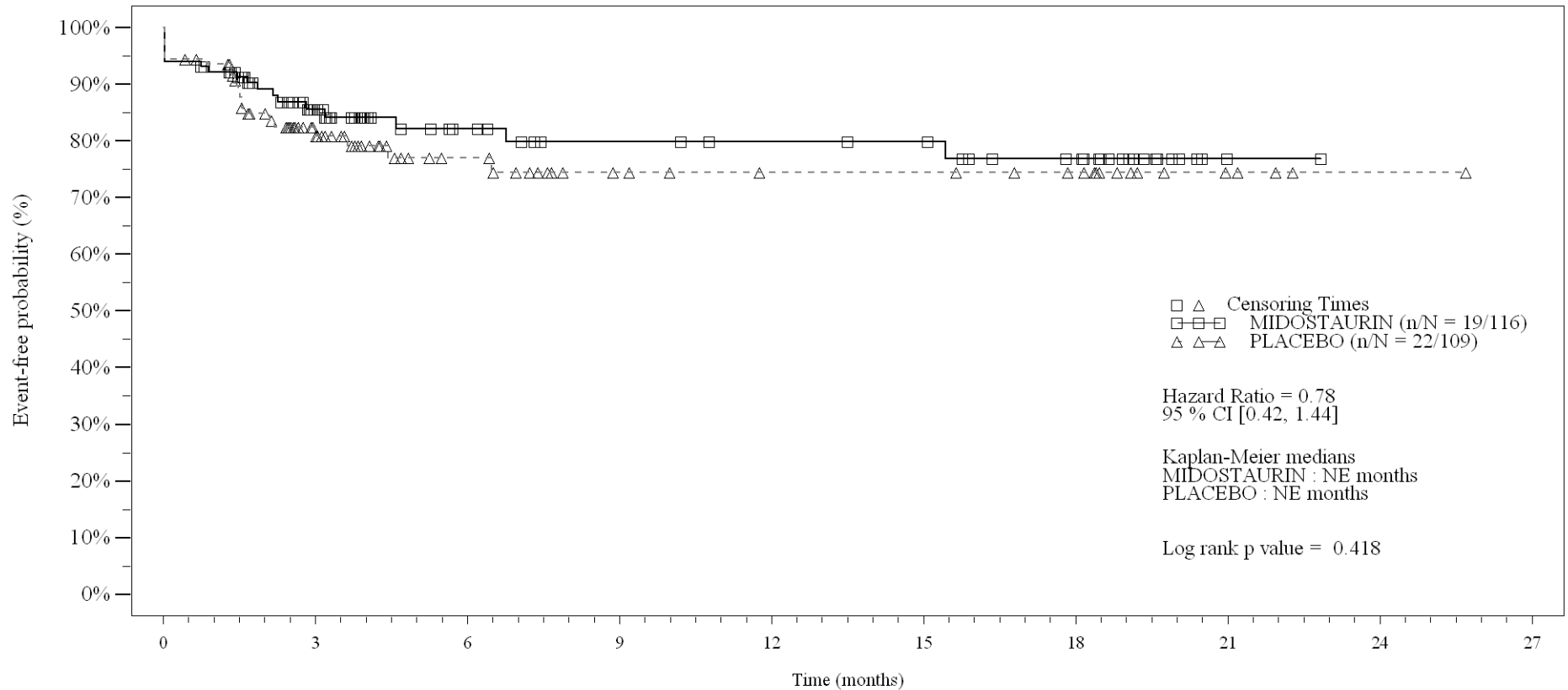
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	57	35	28	27	25	19	1	0	0
PLACEBO	109	48	25	15	12	12	11	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Headache



No. of patients still at risk

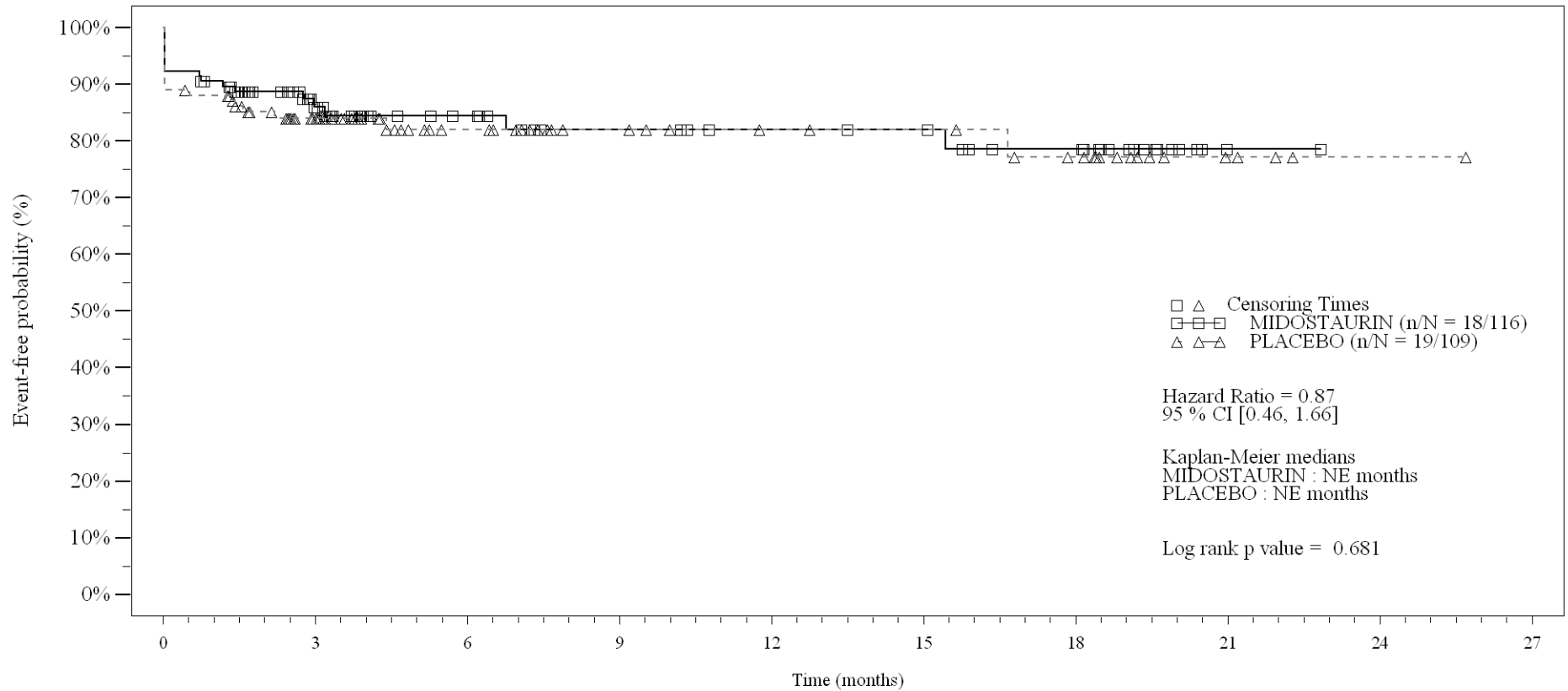
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	62	38	30	28	27	21	1	0	0
PLACEBO	109	54	31	19	16	16	13	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Psychiatric disorders



No. of patients still at risk

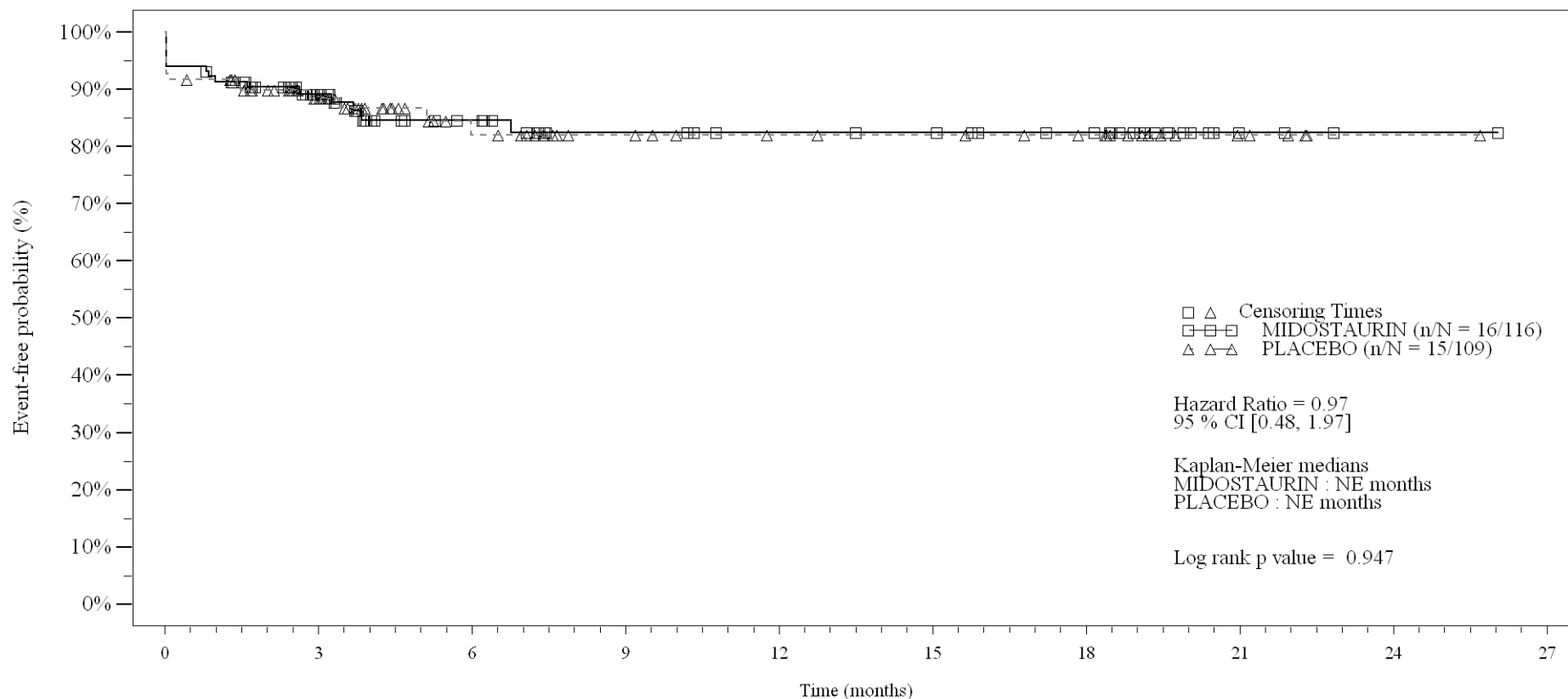
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	60	38	29	26	25	20	1	0	0
PLACEBO	109	58	34	23	19	18	14	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Renal and urinary disorders



No. of patients still at risk

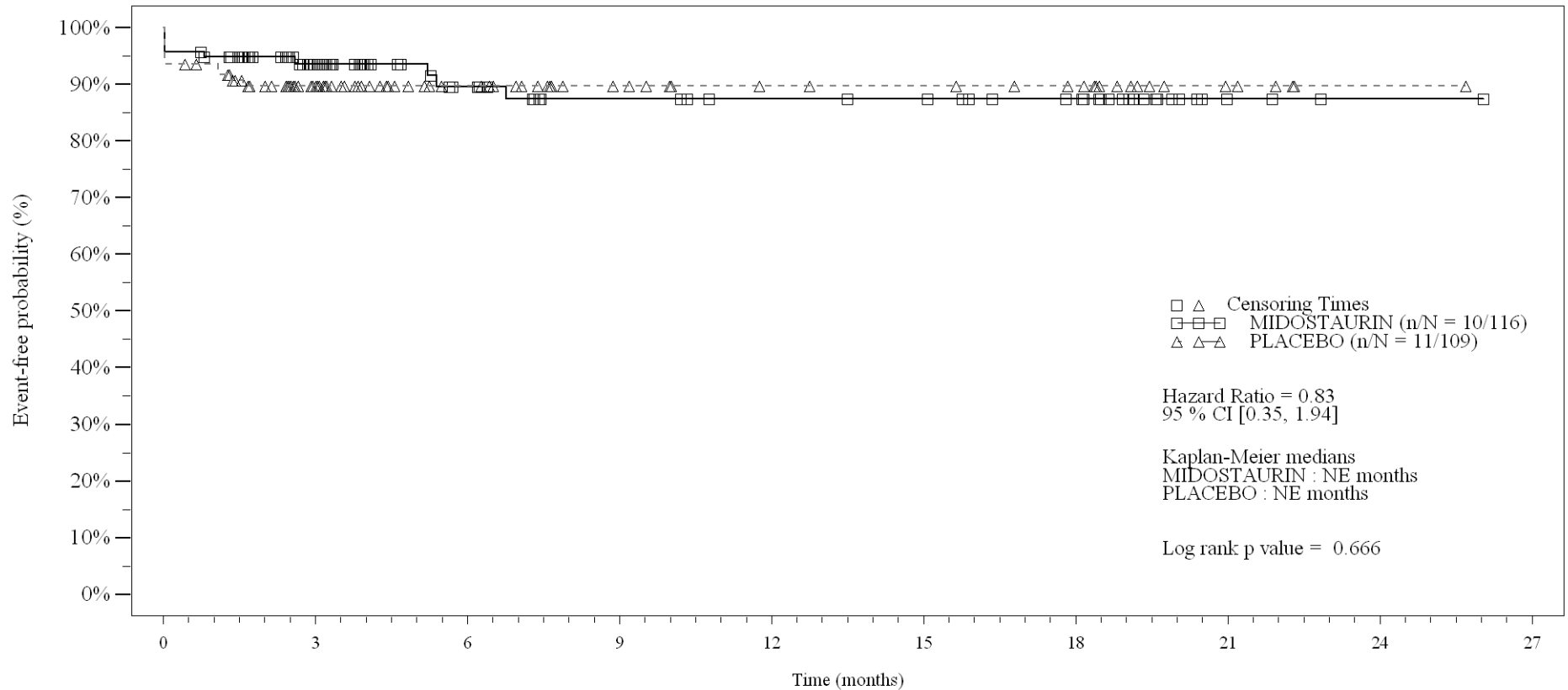
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	67	42	31	28	27	23	3	1	0
PLACEBO	109	62	33	22	18	17	14	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Reproductive system and breast disorders



No. of patients still at risk

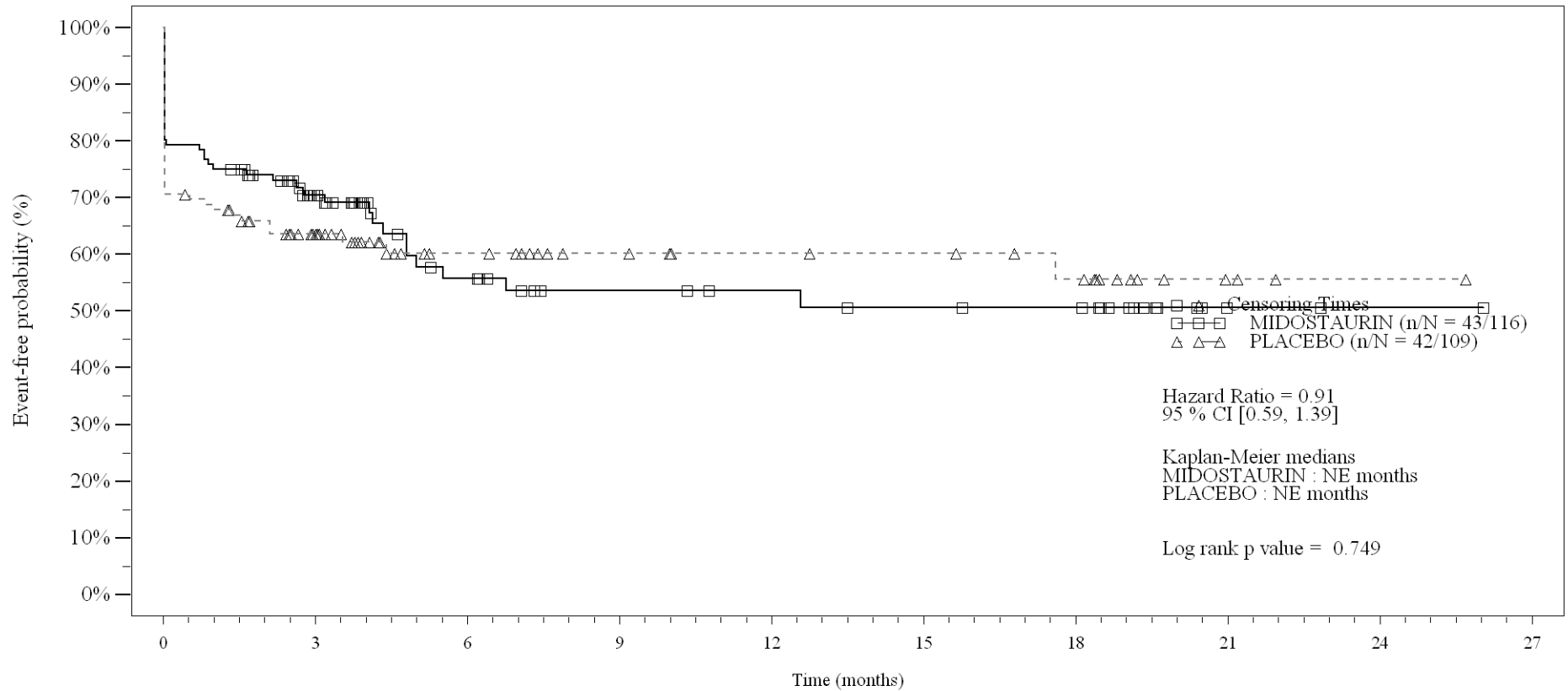
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	69	43	33	30	29	24	3	1	0
PLACEBO	109	62	37	24	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



No. of patients still at risk

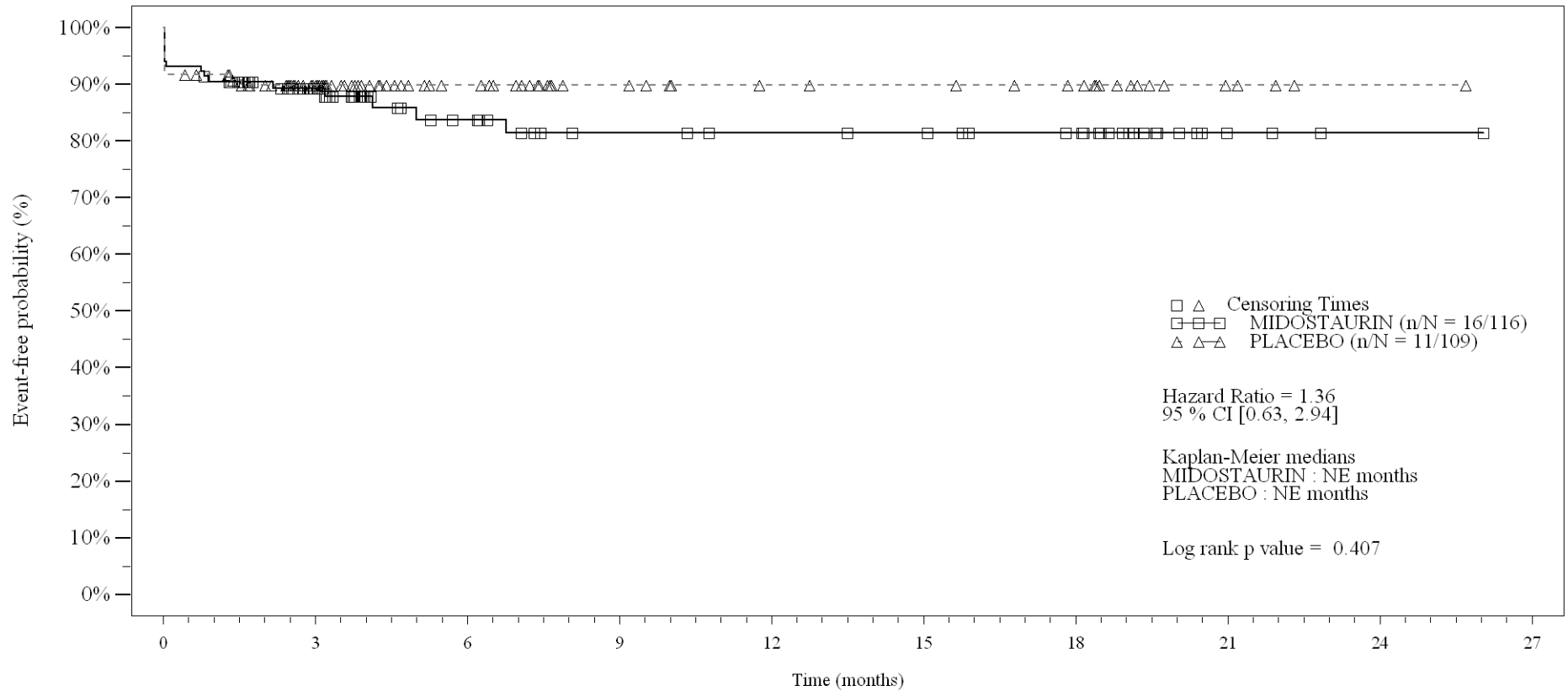
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	52	28	20	18	16	15	2	1	0
PLACEBO	109	47	27	19	16	15	12	3	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Dyspnoea



No. of patients still at risk

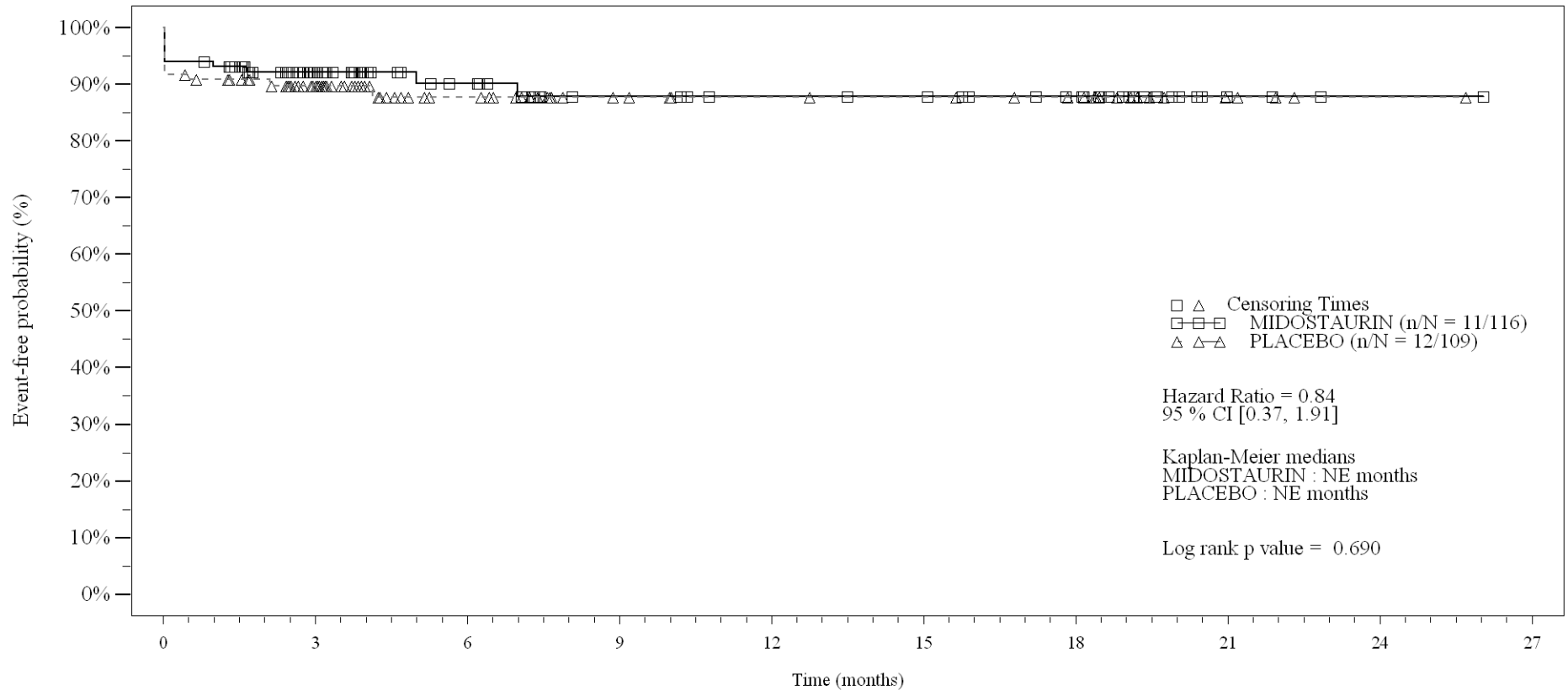
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	64	38	28	26	25	21	3	1	0
PLACEBO	109	63	37	23	18	17	14	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Hypoxia



No. of patients still at risk

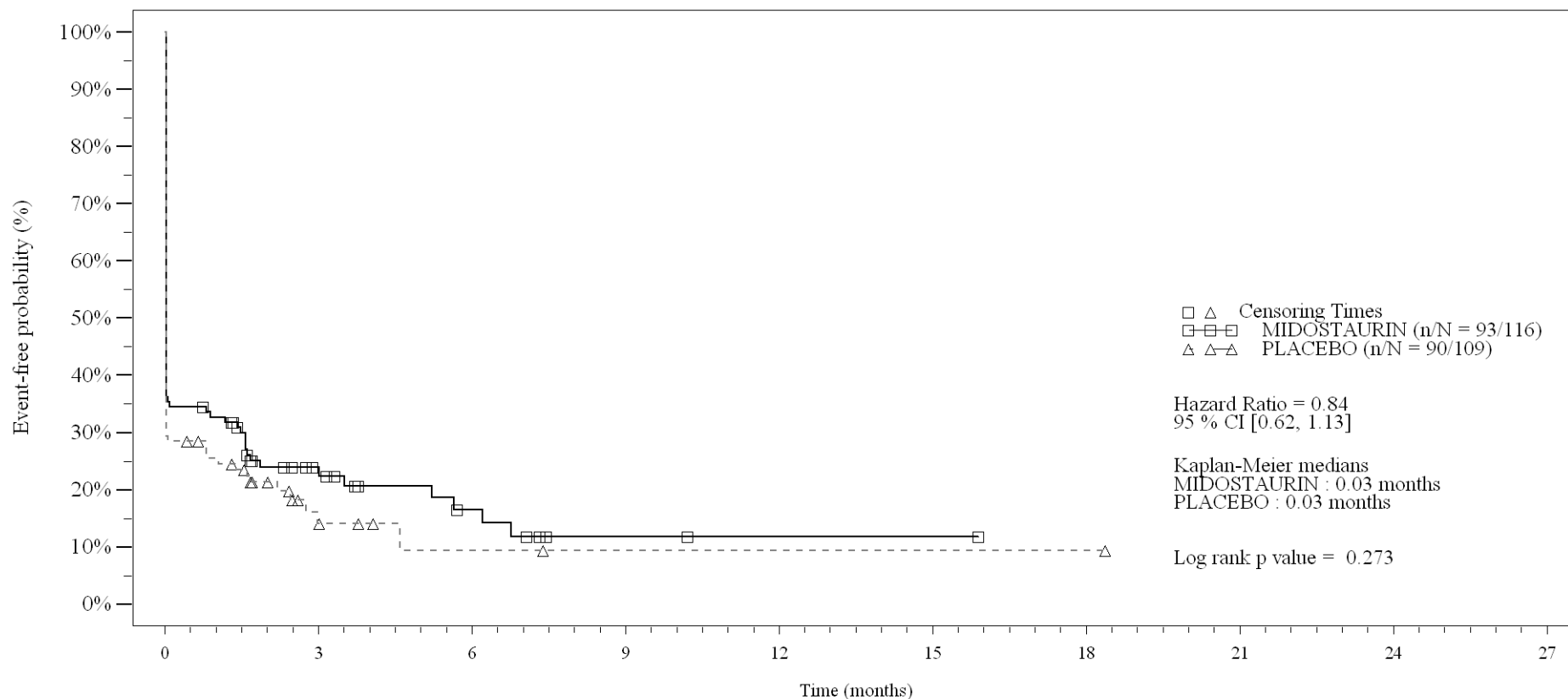
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	66	43	31	28	27	22	3	1	0
PLACEBO	109	65	36	22	18	17	14	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Skin and subcutaneous tissue disorders



No. of patients still at risk

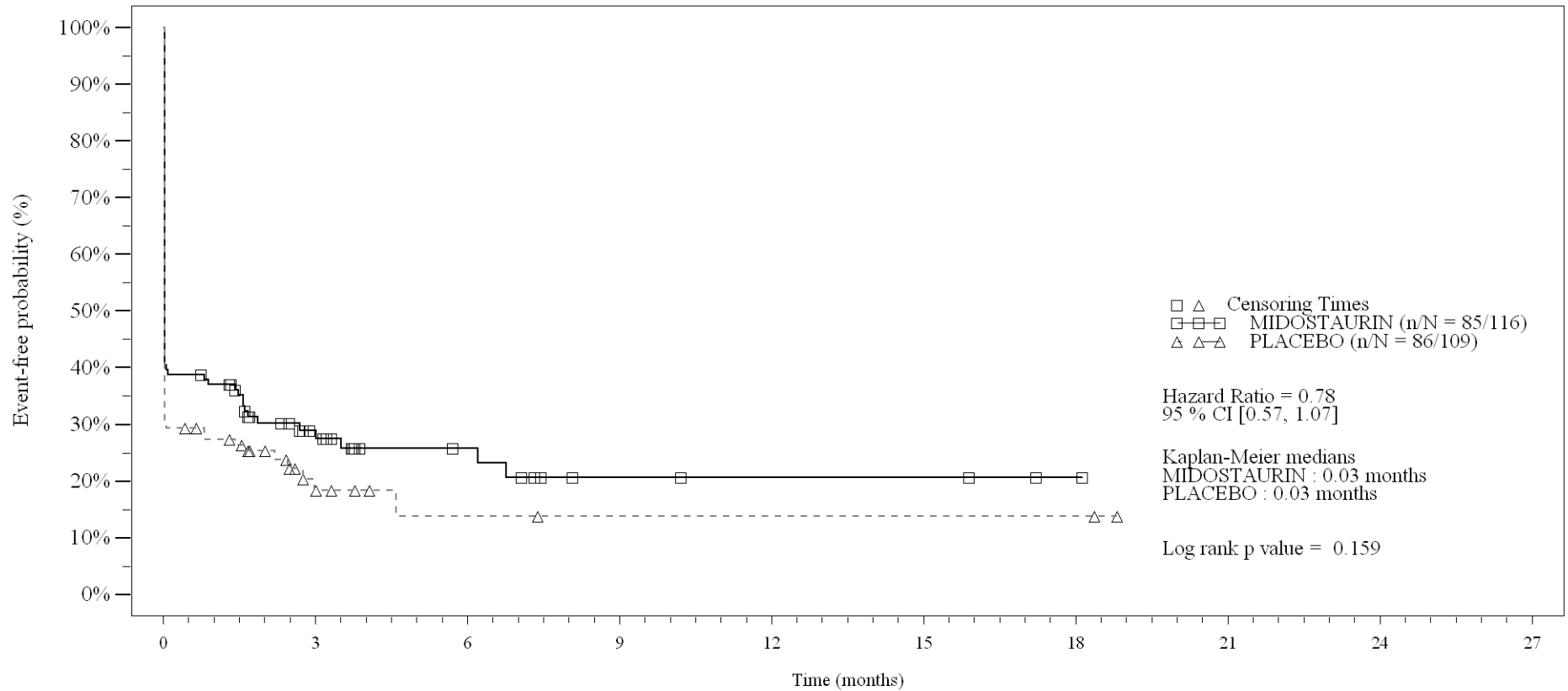
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	16	7	2	1	1	0	0	0	0
PLACEBO	109	7	2	1	1	1	1	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT: Dermatitis exfoliative



No. of patients still at risk

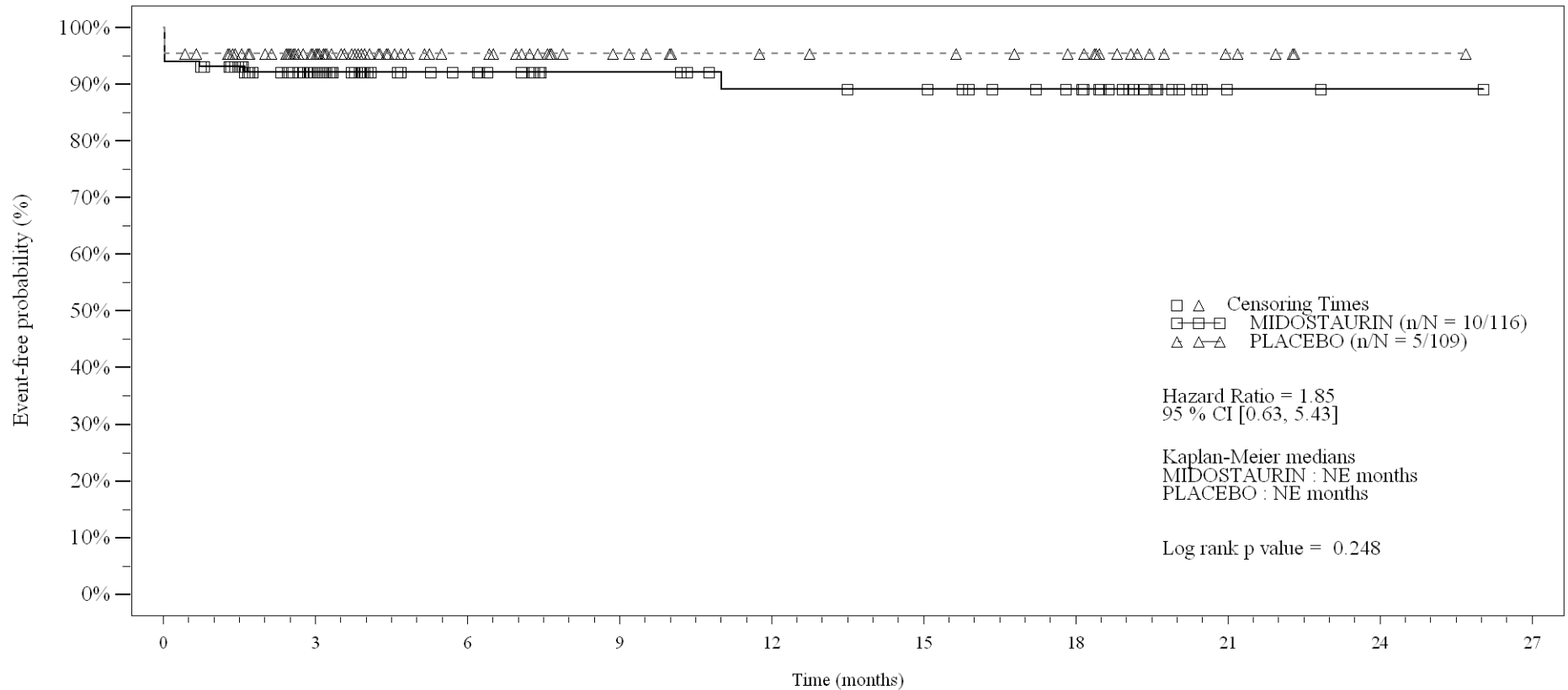
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	20	10	4	3	3	1	0	0	0
PLACEBO	109	9	3	2	2	2	2	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Pruritus



No. of patients still at risk

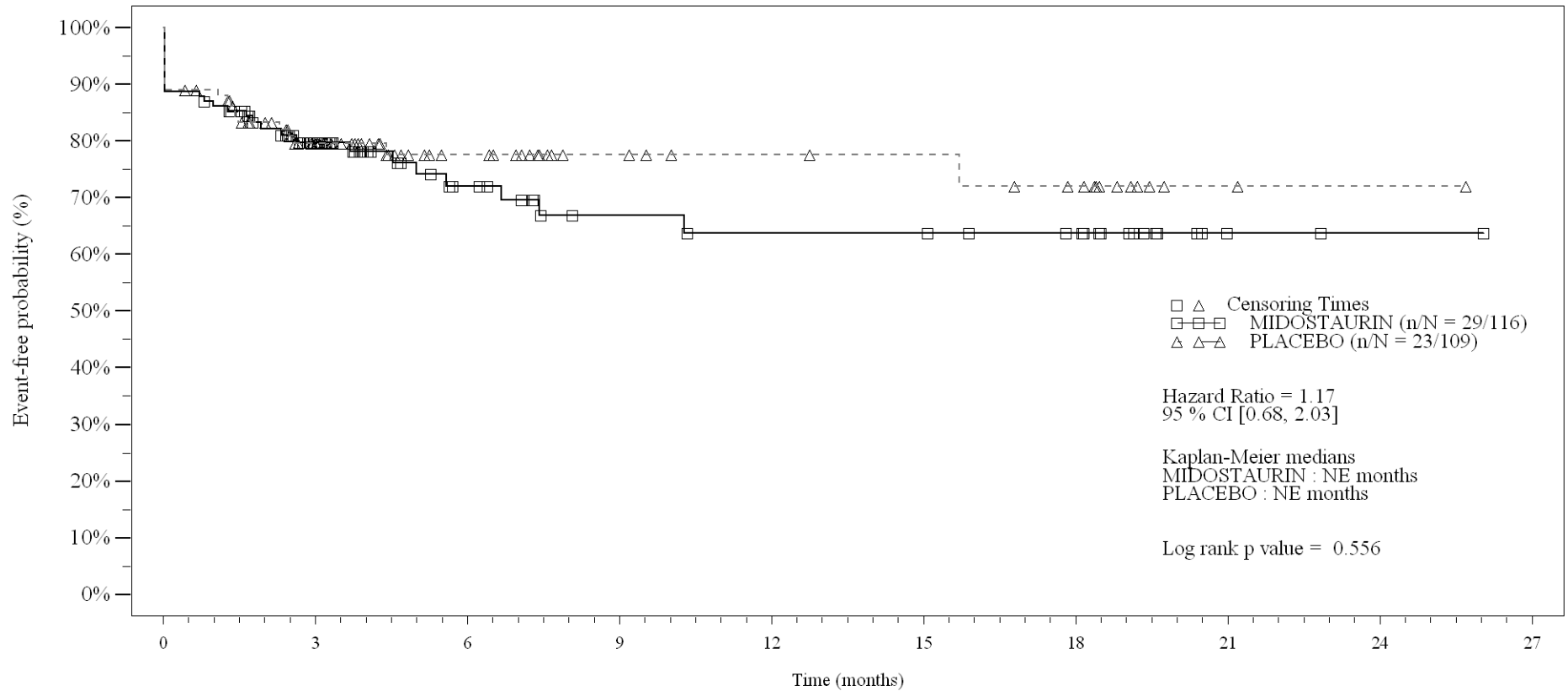
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	66	43	33	29	28	22	2	1	0
PLACEBO	109	66	37	24	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Vascular disorders



No. of patients still at risk

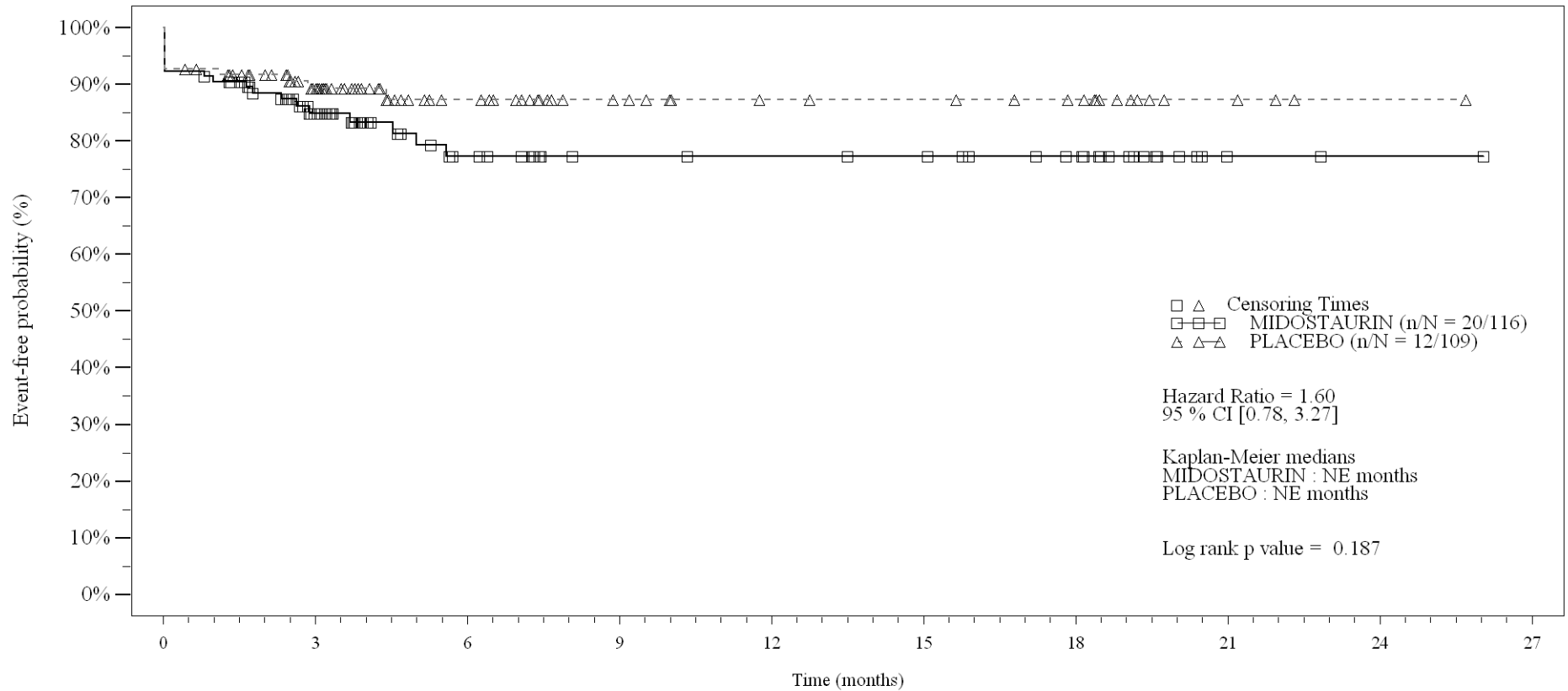
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	57	32	22	20	20	17	2	1	0
PLACEBO	109	56	30	18	15	14	11	2	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-1.2b
Any AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Hypotension



No. of patients still at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	62	36	26	25	24	19	2	1	0
PLACEBO	109	65	36	22	17	16	13	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Anhang 4-G.7.5: Schwere UE (CTCAE \geq Grad 3) (Alle)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 1 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Blood and lymphatic system disorders							
Total	309 / 345 (89.6)	0.0 [NE, NE]	291 / 335 (86.9)	0.0 [NE, NE]	1.05	[0.89, 1.25]	0.611
Febrile neutropenia	284 / 345 (82.3)	0.0 [NE, NE]	274 / 335 (81.8)	0.0 [NE, NE]	0.99	[0.83, 1.18]	0.712
Leukopenia	93 / 345 (27.0)	NE [NE, NE]	99 / 335 (29.6)	NE [NE, NE]	0.89	[0.67, 1.18]	0.426
Lymphopenia	69 / 345 (20.0)	NE [NE, NE]	75 / 335 (22.4)	NE [NE, NE]	0.85	[0.62, 1.19]	0.360

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 2 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cardiac disorders							
Total	26 / 345 (7.5)	NE [NE, NE]	15 / 335 (4.5)	NE [NE, NE]	1.63	[0.86, 3.08]	0.129

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 3 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Gastrointestinal disorders							
Total	111 / 345 (32.2)	NE [NE, NE]	110 / 335 (32.8)	NE [19.8, NE]	0.94	[0.72, 1.22]	0.610
Diarrhoea	52 / 345 (15.1)	NE [NE, NE]	50 / 335 (14.9)	NE [NE, NE]	0.98	[0.67, 1.45]	0.925
Nausea	20 / 345 (5.8)	NE [NE, NE]	33 / 335 (9.9)	NE [NE, NE]	0.57	[0.32, 0.99]	0.041
Colitis	18 / 345 (5.2)	NE [NE, NE]	19 / 335 (5.7)	NE [NE, NE]	0.89	[0.47, 1.70]	0.738
Abdominal pain	13 / 345 (3.8)	NE [NE, NE]	16 / 335 (4.8)	NE [NE, NE]	0.76	[0.36, 1.57]	0.453
Stomatitis	12 / 345 (3.5)	NE [NE, NE]	10 / 335 (3.0)	NE [NE, NE]	1.14	[0.49, 2.65]	0.753
Vomiting	10 / 345 (2.9)	NE [NE, NE]	15 / 335 (4.5)	NE [NE, NE]	0.64	[0.29, 1.41]	0.260

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 4 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
General disorders and administration site conditions							
Total	46 / 345 (13.3)	NE [NE, NE]	57 / 335 (17.0)	NE [NE, NE]	0.73	[0.49, 1.07]	0.105
Fatigue	30 / 345 (8.7)	NE [NE, NE]	33 / 335 (9.9)	NE [NE, NE]	0.82	[0.50, 1.34]	0.426
Pyrexia	11 / 345 (3.2)	NE [NE, NE]	9 / 335 (2.7)	NE [NE, NE]	1.15	[0.48, 2.78]	0.758

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 5 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Hepatobiliary disorders							
Total	16 / 345 (4.6)	NE [NE, NE]	19 / 335 (5.7)	NE [NE, NE]	0.78	[0.40, 1.52]	0.462
Hyperbilirubinaemia	13 / 345 (3.8)	NE [NE, NE]	14 / 335 (4.2)	NE [NE, NE]	0.88	[0.41, 1.86]	0.731

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 6 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Infections and infestations							
Total	186 / 345 (53.9)	4.1 [3.2, 5.3]	178 / 335 (53.1)	4.1 [3.0, 4.8]	0.94	[0.77, 1.16]	0.575
Pneumonia	46 / 345 (13.3)	NE [NE, NE]	46 / 335 (13.7)	NE [NE, NE]	0.94	[0.62, 1.41]	0.745
Device related infection	45 / 345 (13.0)	NE [NE, NE]	29 / 335 (8.7)	NE [NE, NE]	1.47	[0.92, 2.35]	0.099
Sepsis	25 / 345 (7.2)	NE [NE, NE]	28 / 335 (8.4)	NE [NE, NE]	0.80	[0.47, 1.38]	0.430
Neutropenic infection	18 / 345 (5.2)	NE [NE, NE]	18 / 335 (5.4)	NE [NE, NE]	0.90	[0.47, 1.74]	0.766
Urinary tract infection	15 / 345 (4.3)	NE [NE, NE]	19 / 335 (5.7)	NE [NE, NE]	0.72	[0.37, 1.42]	0.344
Infection	12 / 345 (3.5)	NE [NE, NE]	8 / 335 (2.4)	NE [NE, NE]	1.38	[0.56, 3.38]	0.478
Neutropenic sepsis	12 / 345 (3.5)	NE [NE, NE]	1 / 335 (0.3)	NE [NE, NE]	11.06	[1.44, 85.08]	0.004
Cellulitis	10 / 345 (2.9)	NE [NE, NE]	12 / 335 (3.6)	NE [NE, NE]	0.75	[0.32, 1.74]	0.498

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 7 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Injury, poisoning and procedural complications							
Total	16 / 345 (4.6)	NE [NE, NE]	29 / 335 (8.7)	NE [NE, NE]	0.51	[0.28, 0.94]	0.027
Radiation mucositis	12 / 345 (3.5)	NE [NE, NE]	23 / 335 (6.9)	NE [NE, NE]	0.49	[0.25, 0.99]	0.041

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 8 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Investigations							
Total	339 / 345 (98.3)	0.0 [NE, NE]	328 / 335 (97.9)	0.0 [NE, NE]	0.97	[0.83, 1.14]	0.990
Platelet count decreased	333 / 345 (96.5)	0.0 [NE, NE]	321 / 335 (95.8)	0.0 [NE, NE]	1.08	[0.89, 1.30]	0.565
Neutrophil count decreased	326 / 345 (94.5)	0.0 [NE, NE]	321 / 335 (95.8)	0.0 [NE, NE]	0.94	[0.78, 1.13]	0.389
Haemoglobin decreased	319 / 345 (92.5)	0.0 [NE, NE]	291 / 335 (86.9)	0.0 [NE, NE]	1.29	[1.08, 1.53]	0.002
Alanine aminotransferase increased	44 / 345 (12.8)	NE [NE, NE]	31 / 335 (9.3)	NE [NE, NE]	1.31	[0.83, 2.07]	0.252
Aspartate aminotransferase increased	24 / 345 (7.0)	NE [NE, NE]	13 / 335 (3.9)	NE [NE, NE]	1.70	[0.87, 3.34]	0.120
Electrocardiogram QT prolonged	20 / 345 (5.8)	NE [NE, NE]	18 / 335 (5.4)	NE [NE, NE]	1.03	[0.54, 1.94]	0.938
Gamma-glutamyltransferase increased	15 / 345 (4.3)	NE [NE, NE]	19 / 335 (5.7)	NE [NE, NE]	0.75	[0.38, 1.47]	0.396
C-reactive protein increased	12 / 345 (3.5)	NE [NE, NE]	14 / 335 (4.2)	NE [NE, NE]	0.79	[0.37, 1.71]	0.554

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 9 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Blood bilirubin increased	10 / 345 (2.9)	NE [NE, NE]	8 / 335 (2.4)	NE [NE, NE]	1.20	[0.47, 3.05]	0.692

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 10 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Metabolism and nutrition disorders							
Total	110 / 345 (31.9)	NE [NE, NE]	119 / 335 (35.5)	NE [14.6, NE]	0.80	[0.62, 1.04]	0.117
Hypokalaemia	47 / 345 (13.6)	NE [NE, NE]	58 / 335 (17.3)	NE [NE, NE]	0.73	[0.50, 1.08]	0.121
Hyponatraemia	31 / 345 (9.0)	NE [NE, NE]	21 / 335 (6.3)	NE [NE, NE]	1.43	[0.82, 2.49]	0.204
Hyperglycaemia	24 / 345 (7.0)	NE [NE, NE]	17 / 335 (5.1)	NE [NE, NE]	1.28	[0.69, 2.38]	0.431
Hypocalcaemia	21 / 345 (6.1)	NE [NE, NE]	20 / 335 (6.0)	NE [NE, NE]	1.00	[0.54, 1.85]	0.973
Hypophosphataemia	18 / 345 (5.2)	NE [NE, NE]	29 / 335 (8.7)	NE [NE, NE]	0.57	[0.32, 1.02]	0.058
Hypoalbuminaemia	17 / 345 (4.9)	NE [NE, NE]	17 / 335 (5.1)	NE [NE, NE]	0.97	[0.49, 1.89]	0.921
Decreased appetite	9 / 345 (2.6)	NE [NE, NE]	13 / 335 (3.9)	NE [NE, NE]	0.67	[0.29, 1.56]	0.347

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 11 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Musculoskeletal and connective tissue disorders							
Total	23 / 345 (6.7)	NE [NE, NE]	11 / 335 (3.3)	NE [NE, NE]	1.94	[0.95, 3.99]	0.064

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 12 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Nervous system disorders							
Total	33 / 345 (9.6)	NE [NE, NE]	31 / 335 (9.3)	NE [NE, NE]	0.99	[0.60, 1.61]	0.946
Syncope	16 / 345 (4.6)	NE [NE, NE]	11 / 335 (3.3)	NE [NE, NE]	1.35	[0.62, 2.90]	0.447

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_22.sas@@/main/8 27JUN23:15:42

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 13 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Renal and urinary disorders							
Total	20 / 345 (5.8)	NE [NE, NE]	13 / 335 (3.9)	NE [NE, NE]	1.44	[0.72, 2.89]	0.303
Renal failure	12 / 345 (3.5)	NE [NE, NE]	7 / 335 (2.1)	NE [NE, NE]	1.62	[0.64, 4.12]	0.307

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 14 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Reproductive system and breast disorders							
Total	11 / 345 (3.2)	NE [NE, NE]	8 / 335 (2.4)	NE [NE, NE]	1.27	[0.51, 3.17]	0.602

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 15 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders							
Total	55 / 345 (15.9)	NE [NE, NE]	53 / 335 (15.8)	NE [NE, NE]	0.96	[0.66, 1.40]	0.859
Dyspnoea	18 / 345 (5.2)	NE [NE, NE]	13 / 335 (3.9)	NE [NE, NE]	1.31	[0.64, 2.68]	0.452
Pneumonitis	17 / 345 (4.9)	NE [NE, NE]	20 / 335 (6.0)	NE [NE, NE]	0.80	[0.42, 1.53]	0.490
Hypoxia	12 / 345 (3.5)	NE [NE, NE]	14 / 335 (4.2)	NE [NE, NE]	0.80	[0.37, 1.72]	0.566

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 16 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Skin and subcutaneous tissue disorders							
Total	57 / 345 (16.5)	NE [NE, NE]	32 / 335 (9.6)	NE [NE, NE]	1.79	[1.16, 2.76]	0.009
Dermatitis exfoliative	46 / 345 (13.3)	NE [NE, NE]	23 / 335 (6.9)	NE [NE, NE]	2.00	[1.21, 3.30]	0.006

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-2.2 (Page 17 of 17)
Grade >=3 AE by SOC and PT: Time to first event
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=345		PLACEBO N=335		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Vascular disorders							
Total	32 / 345 (9.3)	NE [NE, NE]	19 / 335 (5.7)	NE [NE, NE]	1.54	[0.87, 2.73]	0.131
Hypotension	18 / 345 (5.2)	NE [NE, NE]	11 / 335 (3.3)	NE [NE, NE]	1.50	[0.71, 3.18]	0.283

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

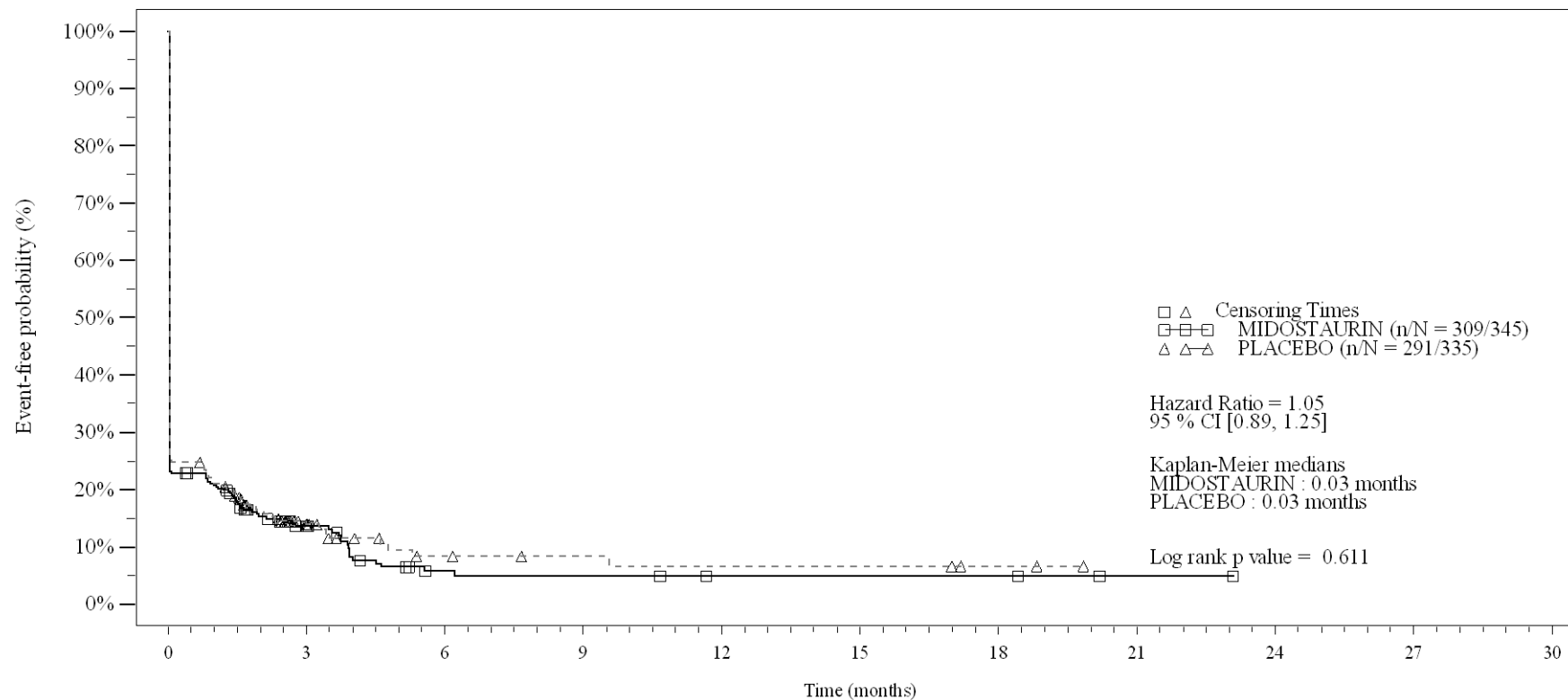
Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Anhang 4-G.7.6: Schwere UE (CTCAE \geq Grad 3) – KMP (Alle)

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC: Blood and lymphatic system disorders



No. of patients still at risk

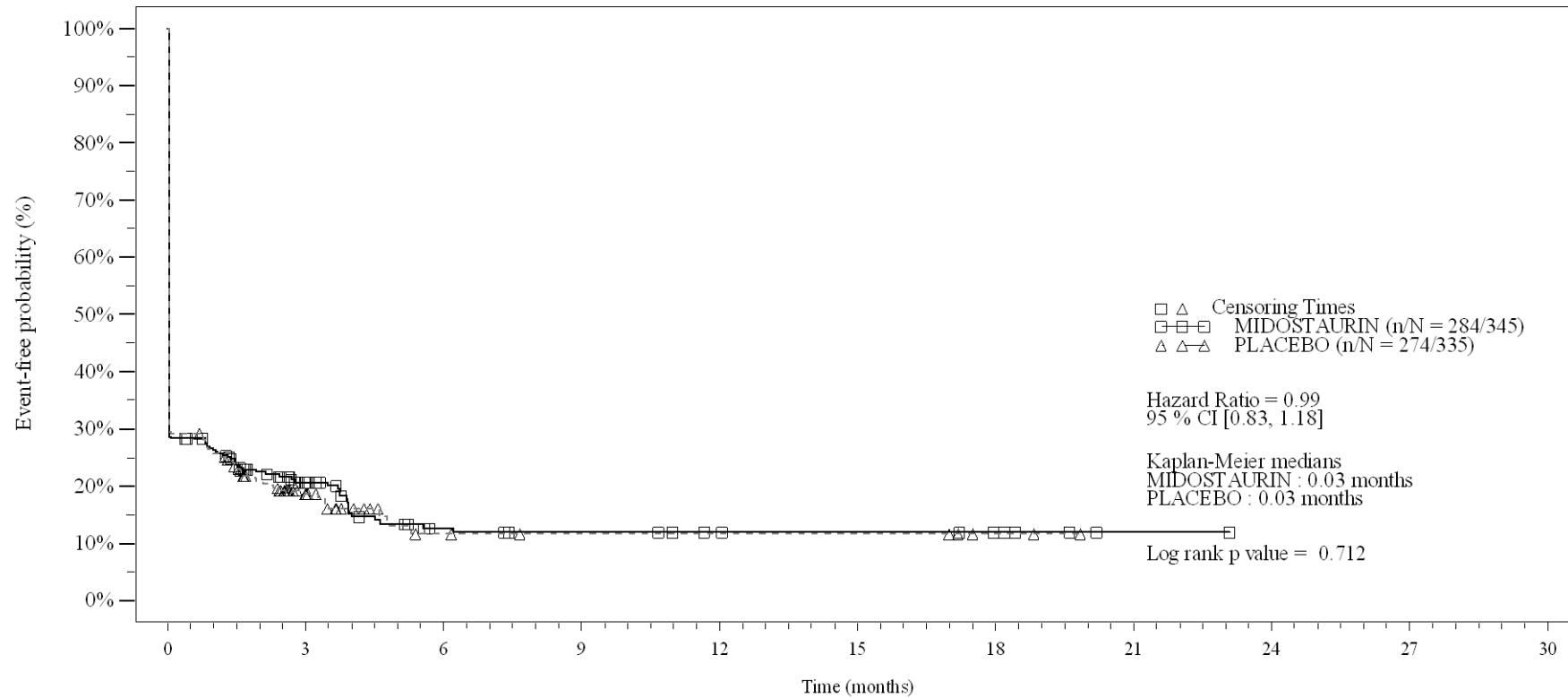
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	28	7	6	3	3	3	1	0	0	0
PLACEBO	335	21	7	5	4	4	2	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT: Febrile neutropenia



No. of patients still at risk

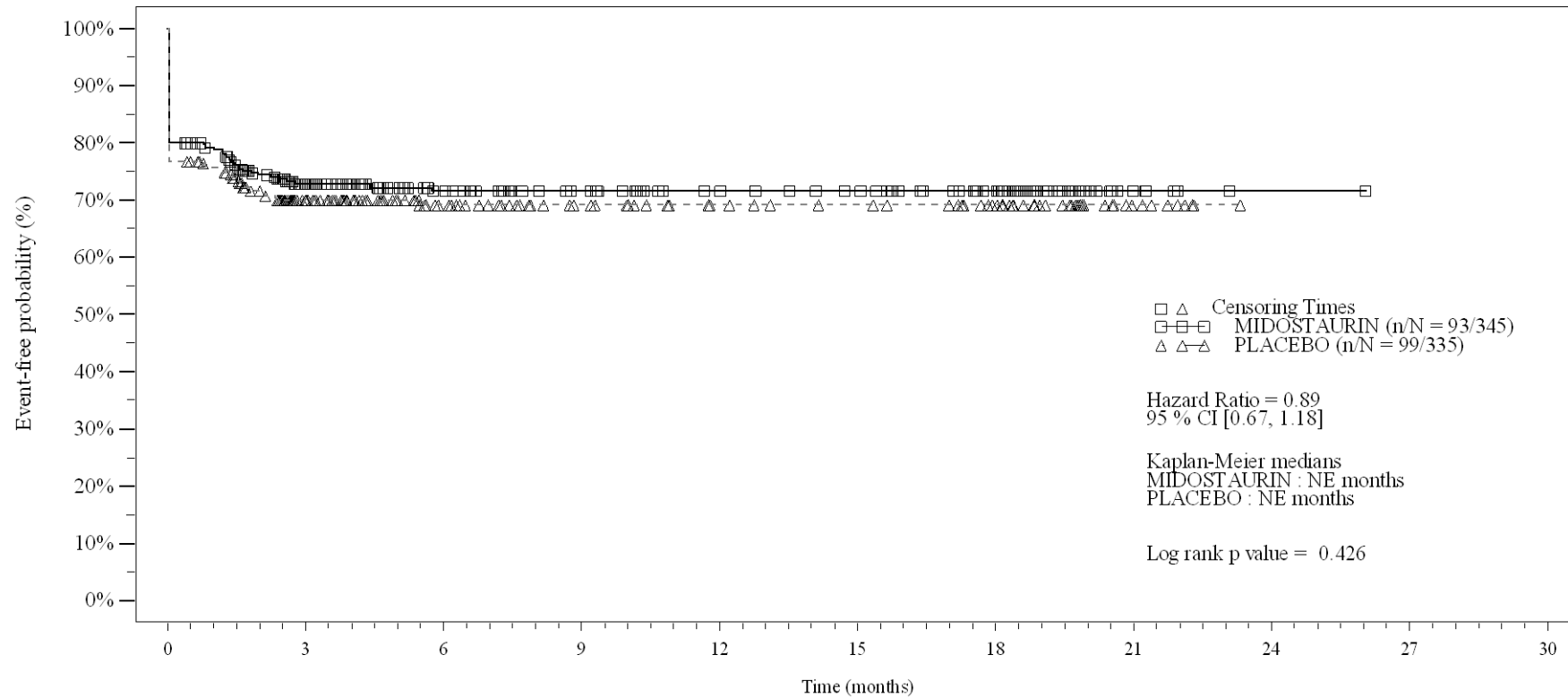
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	41	16	13	9	8	5	1	0	0	0
PLACEBO	335	27	7	5	5	5	2	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Leukopenia



No. of patients still at risk

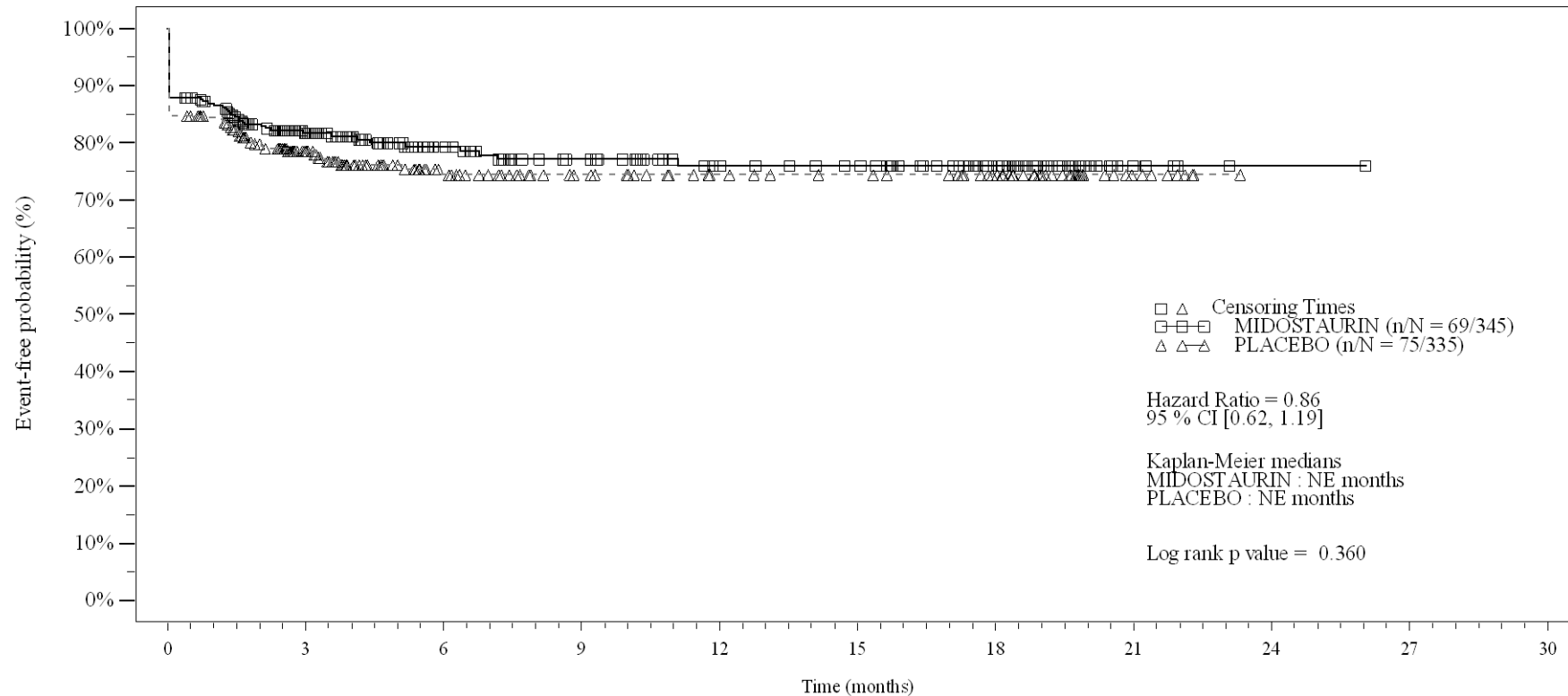
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	156	103	82	67	62	45	7	1	0	0
PLACEBO	335	134	83	59	48	44	35	9	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Lymphopenia



No. of patients still at risk

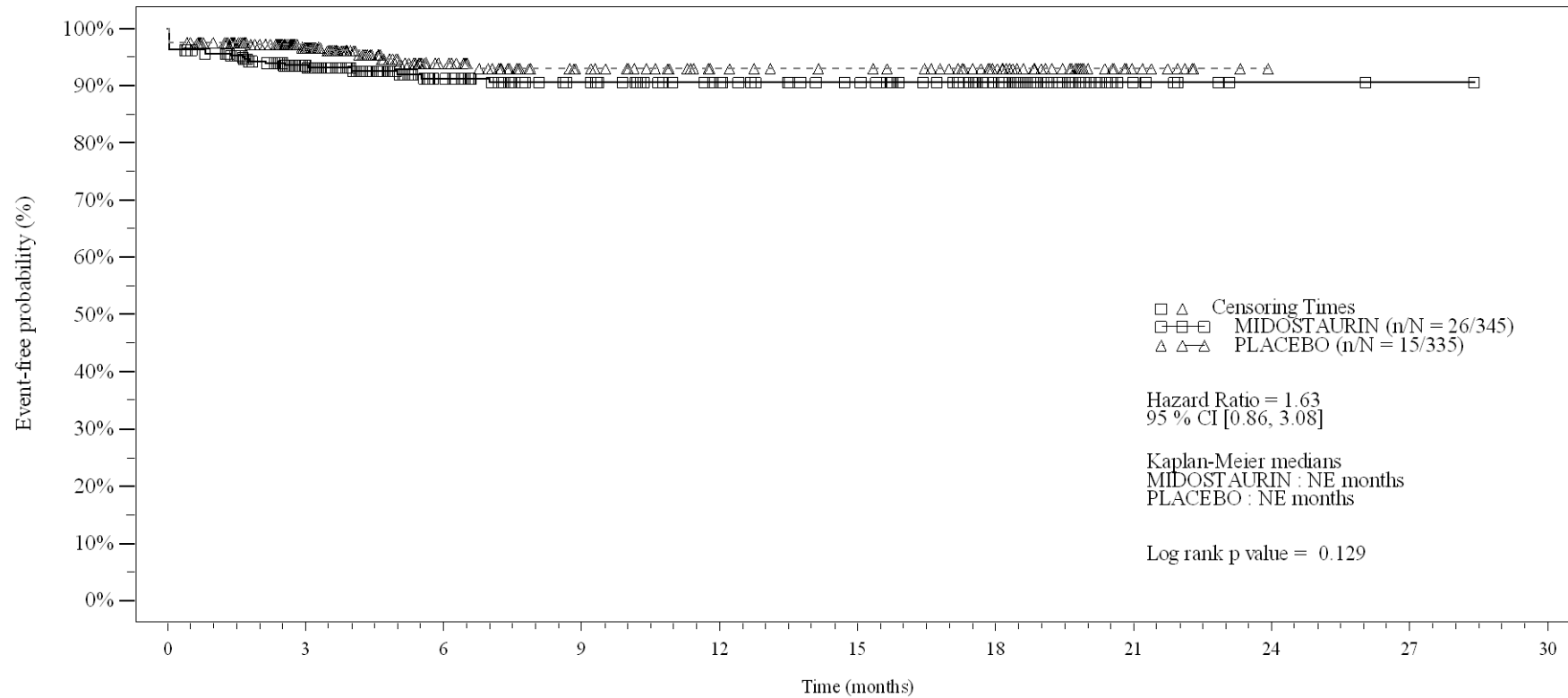
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	173	114	90	72	67	47	7	1	0	0
PLACEBO	335	145	85	62	49	45	36	9	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Cardiac disorders



No. of patients still at risk

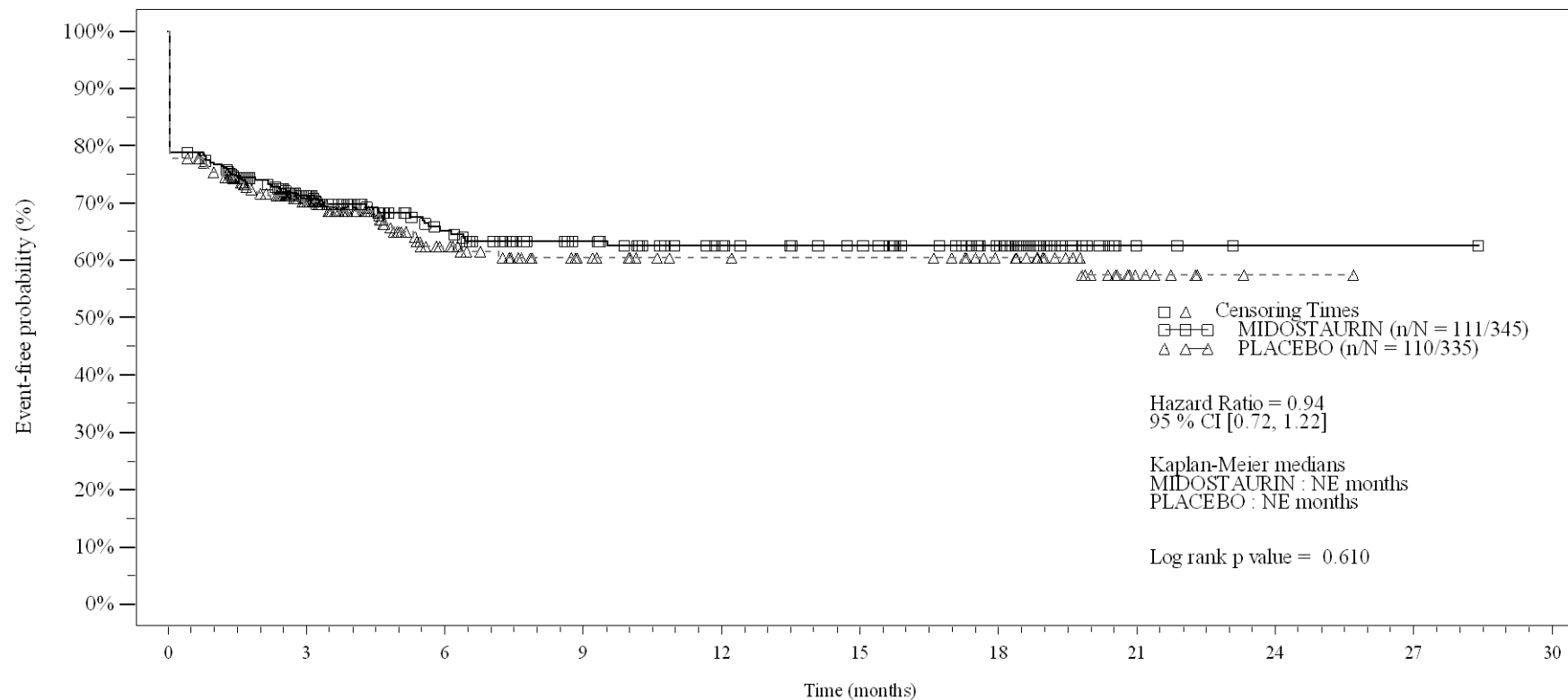
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	207	135	107	91	81	55	9	2	1	0
PLACEBO	335	188	107	77	61	57	43	11	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Gastrointestinal disorders



No. of patients still at risk

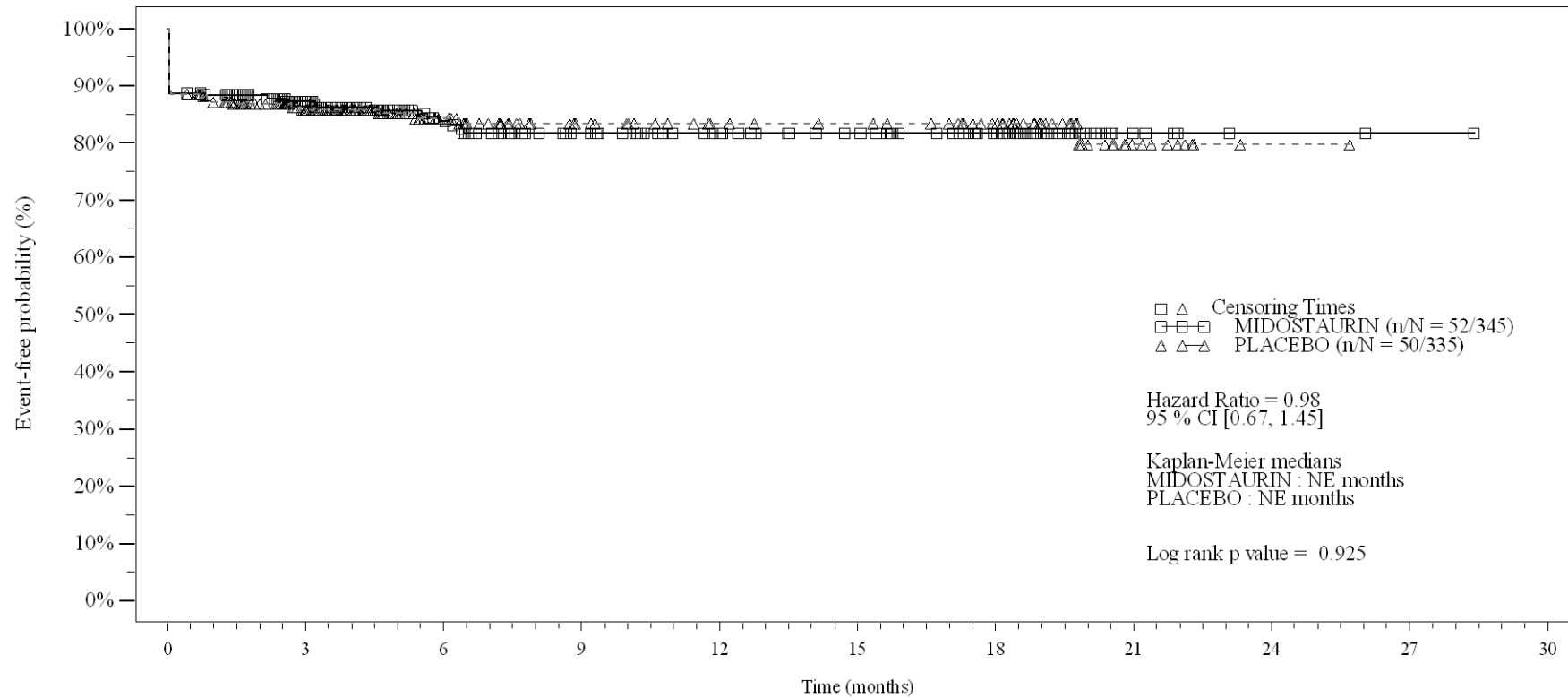
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	160	105	82	68	61	42	5	1	1	0
PLACEBO	335	137	69	47	40	39	32	9	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Diarrhoea



No. of patients still at risk

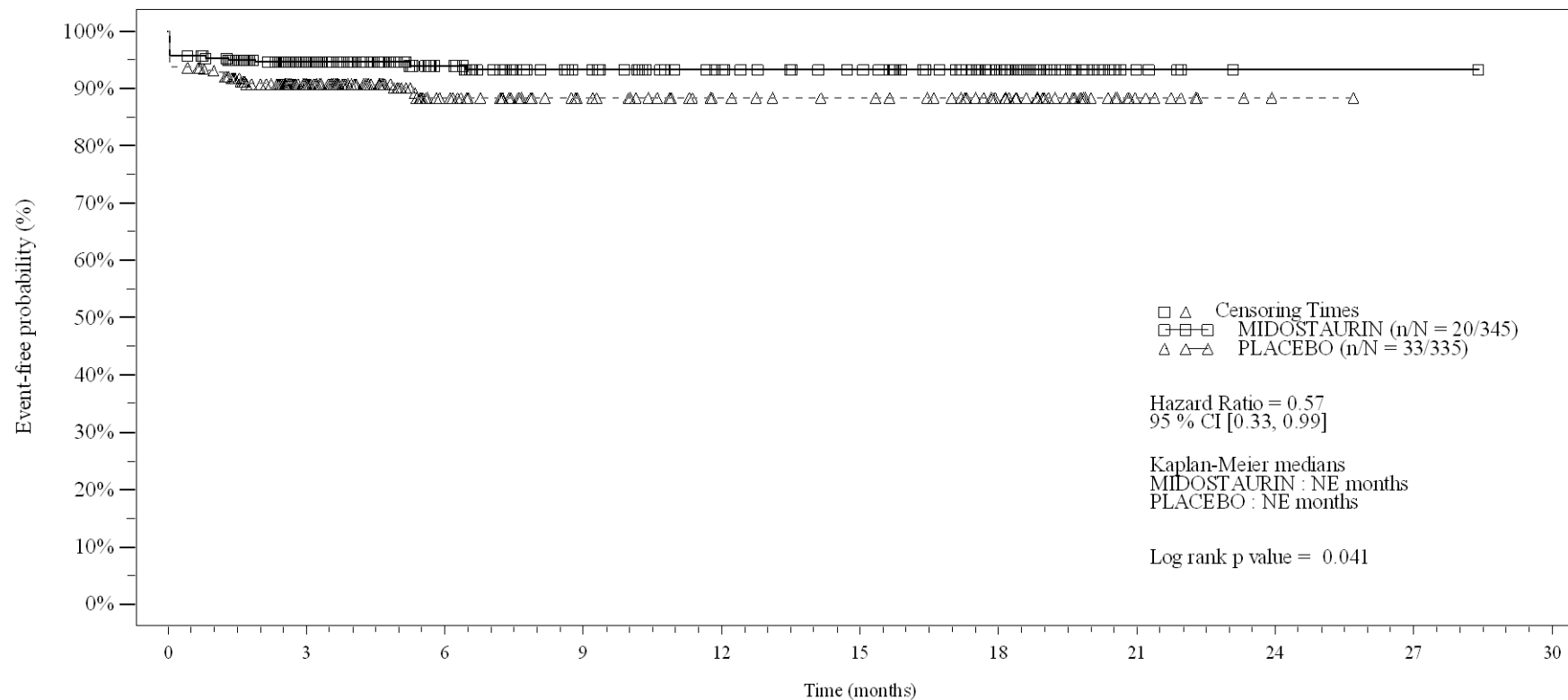
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	197	127	97	82	73	53	8	2	1	0
PLACEBO	335	169	96	68	56	53	43	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Nausea



No. of patients still at risk

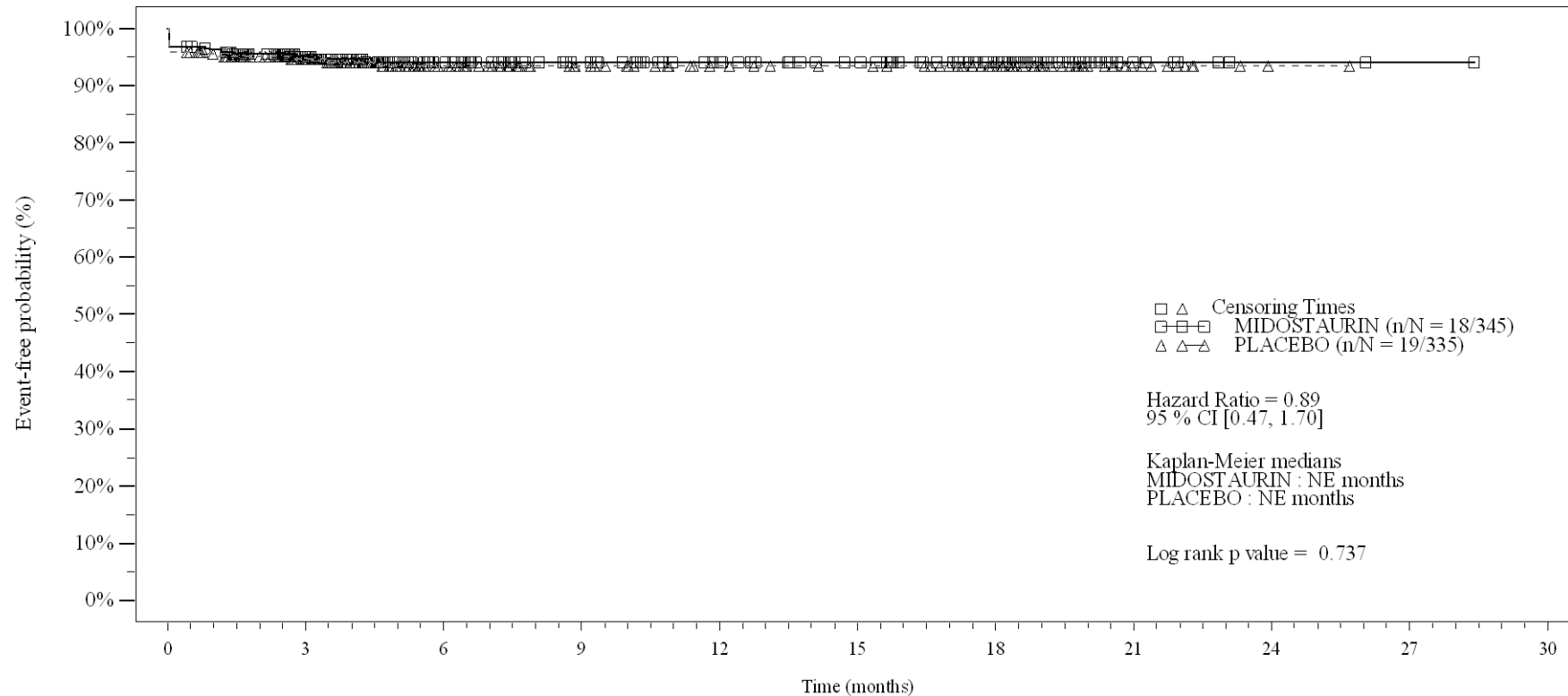
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	206	136	106	90	82	54	7	1	1	0
PLACEBO	335	172	99	71	56	52	39	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Colitis



No. of patients still at risk

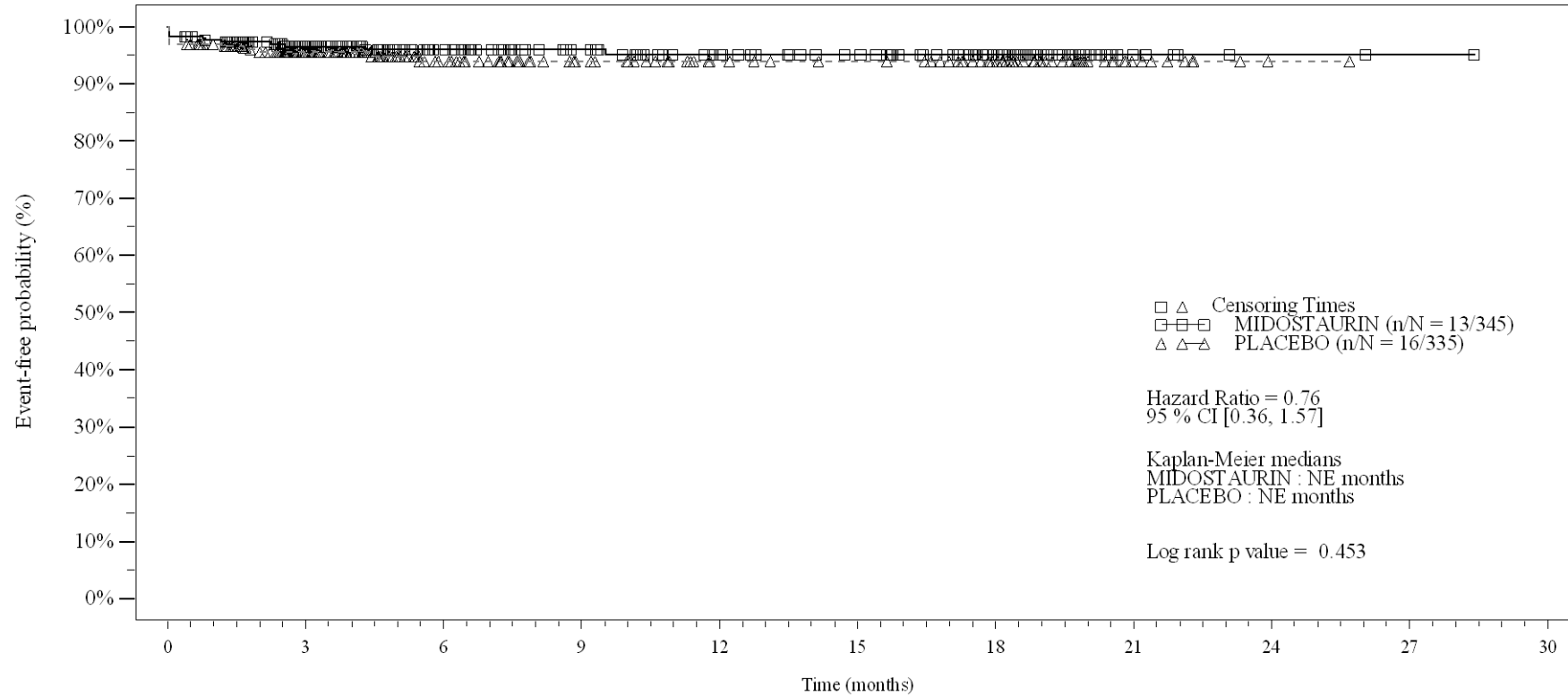
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	211	141	112	95	85	58	10	2	1	0
PLACEBO	335	182	102	74	60	56	42	12	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT: Abdominal pain



No. of patients still at risk

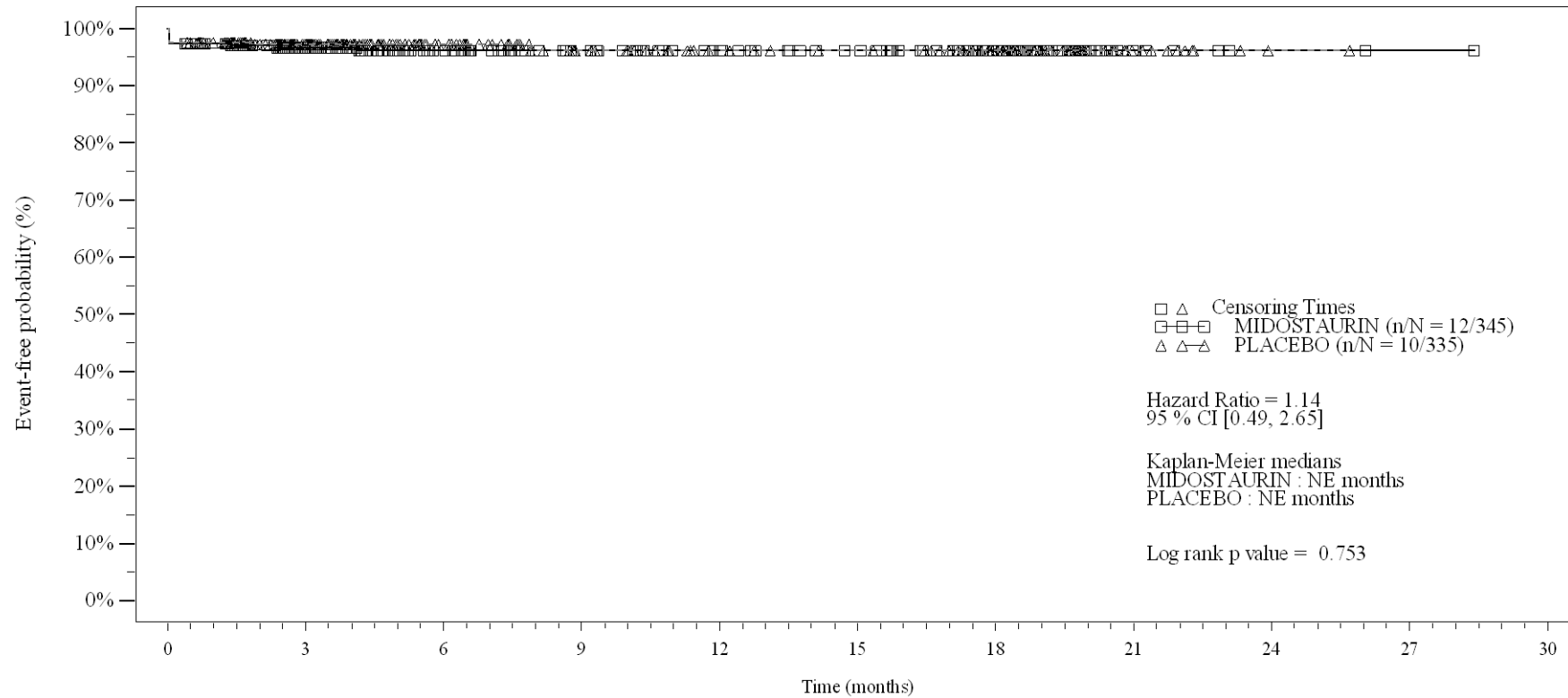
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	211	143	113	96	86	59	9	2	1	0
PLACEBO	335	186	107	78	61	57	44	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Stomatitis



No. of patients still at risk

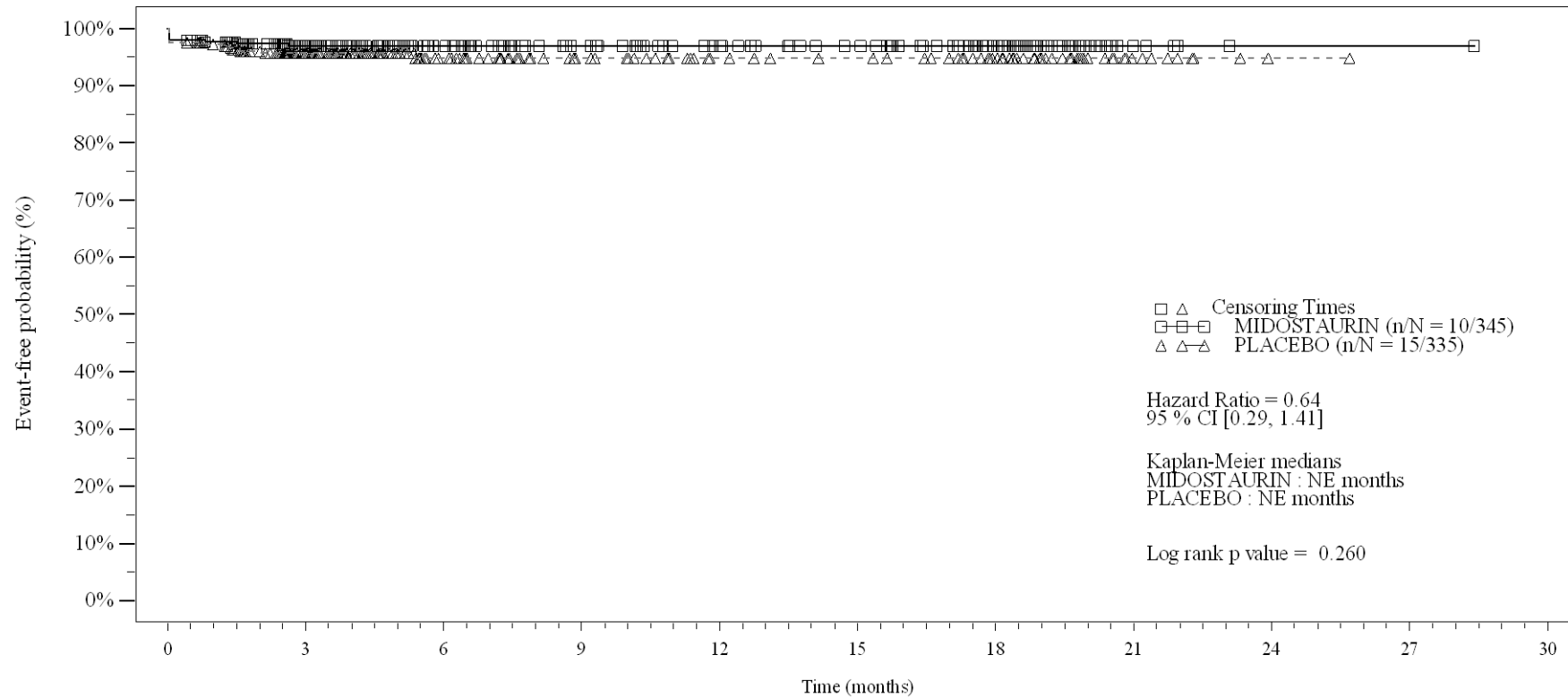
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	211	144	114	97	87	60	9	2	1	0
PLACEBO	335	189	109	78	62	58	45	12	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT: Vomiting



No. of patients still at risk

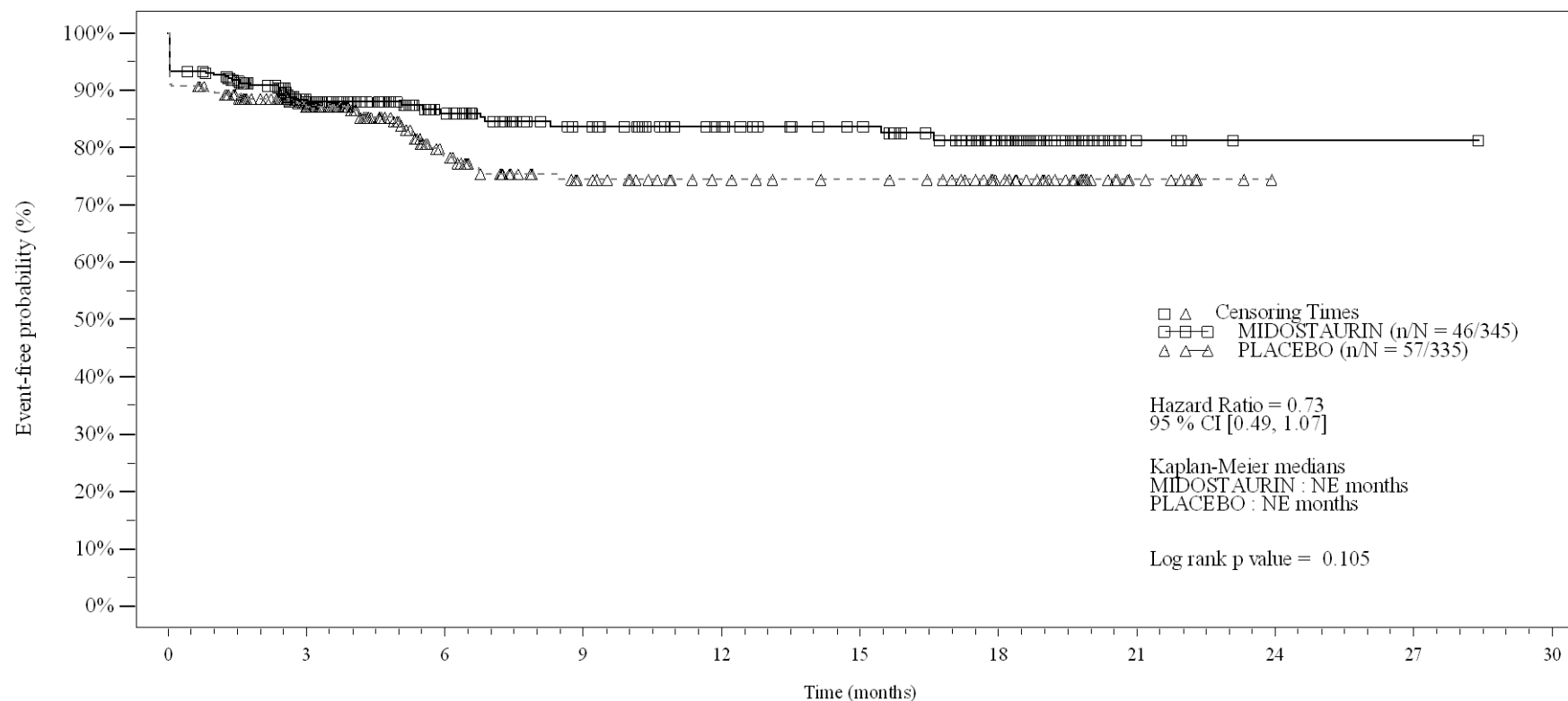
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	212	144	113	96	86	58	7	1	1	0
PLACEBO	335	185	107	76	59	55	42	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:General disorders and administration site conditions



No. of patients still at risk

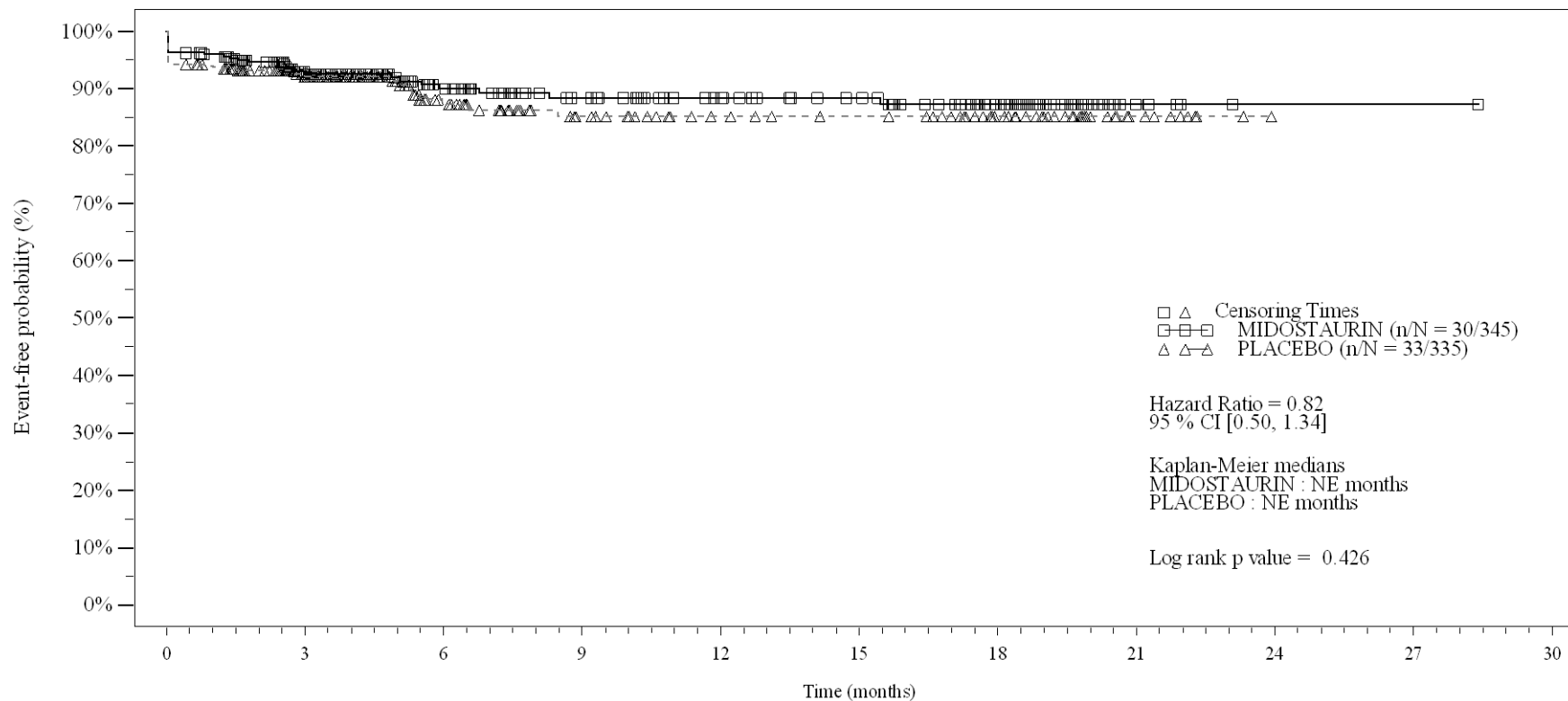
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	194	127	97	83	74	49	4	1	1	0
PLACEBO	335	176	92	66	52	48	37	10	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT: Fatigue



No. of patients still at risk

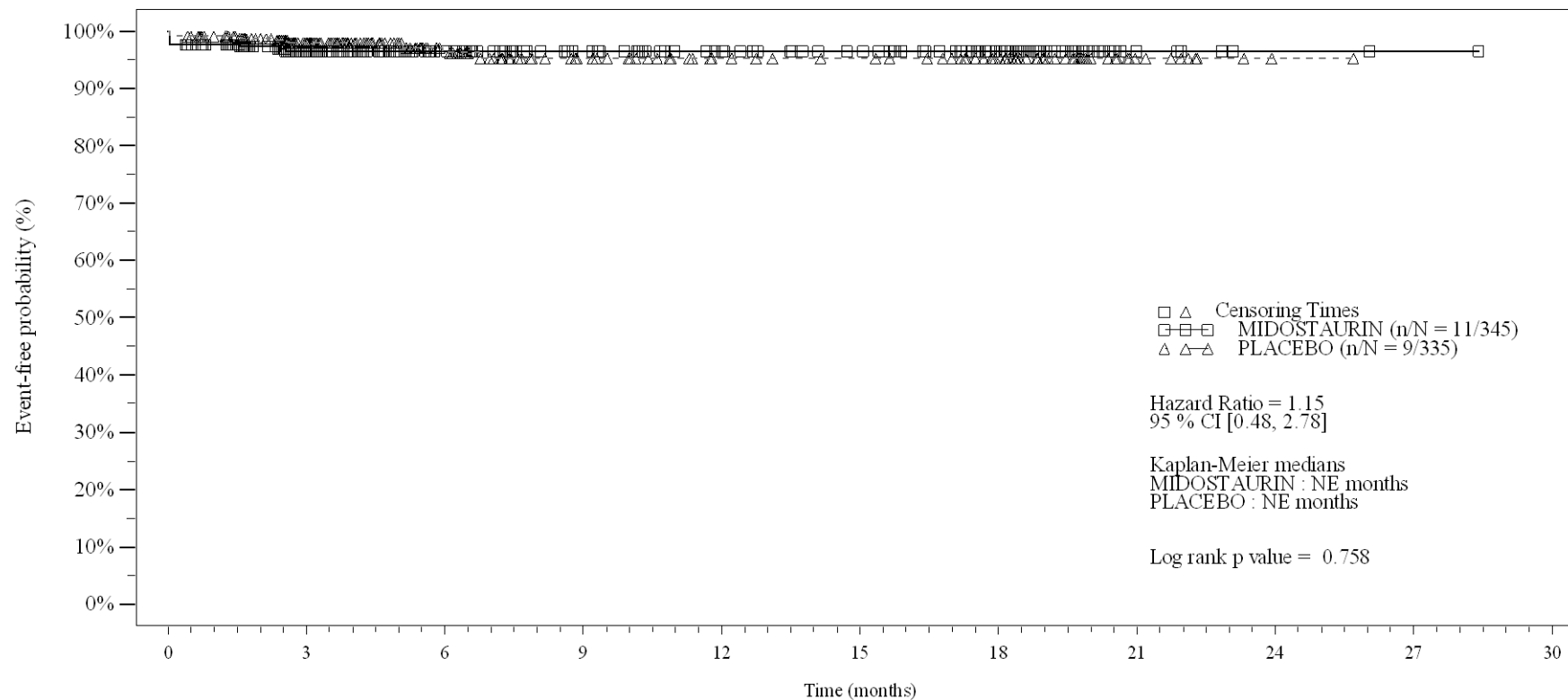
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	206	134	105	89	80	54	6	1	1	0
PLACEBO	335	183	99	70	55	51	38	11	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Pyrexia



No. of patients still at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	209	139	108	92	82	55	8	2	1	0
PLACEBO	335	191	110	79	62	58	45	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

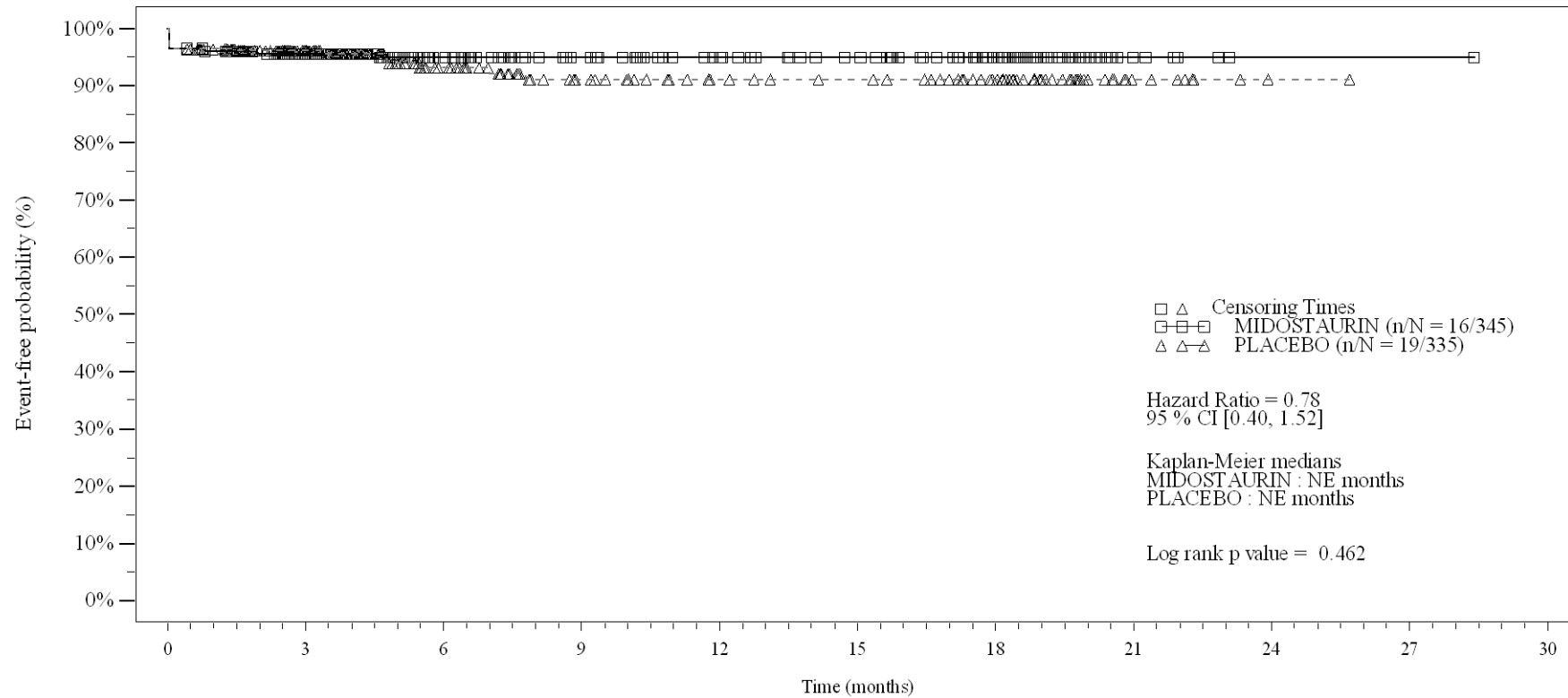
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saff4_22.sas - 27JUN2023 12:54

Final version

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Hepatobiliary disorders



No. of patients still at risk

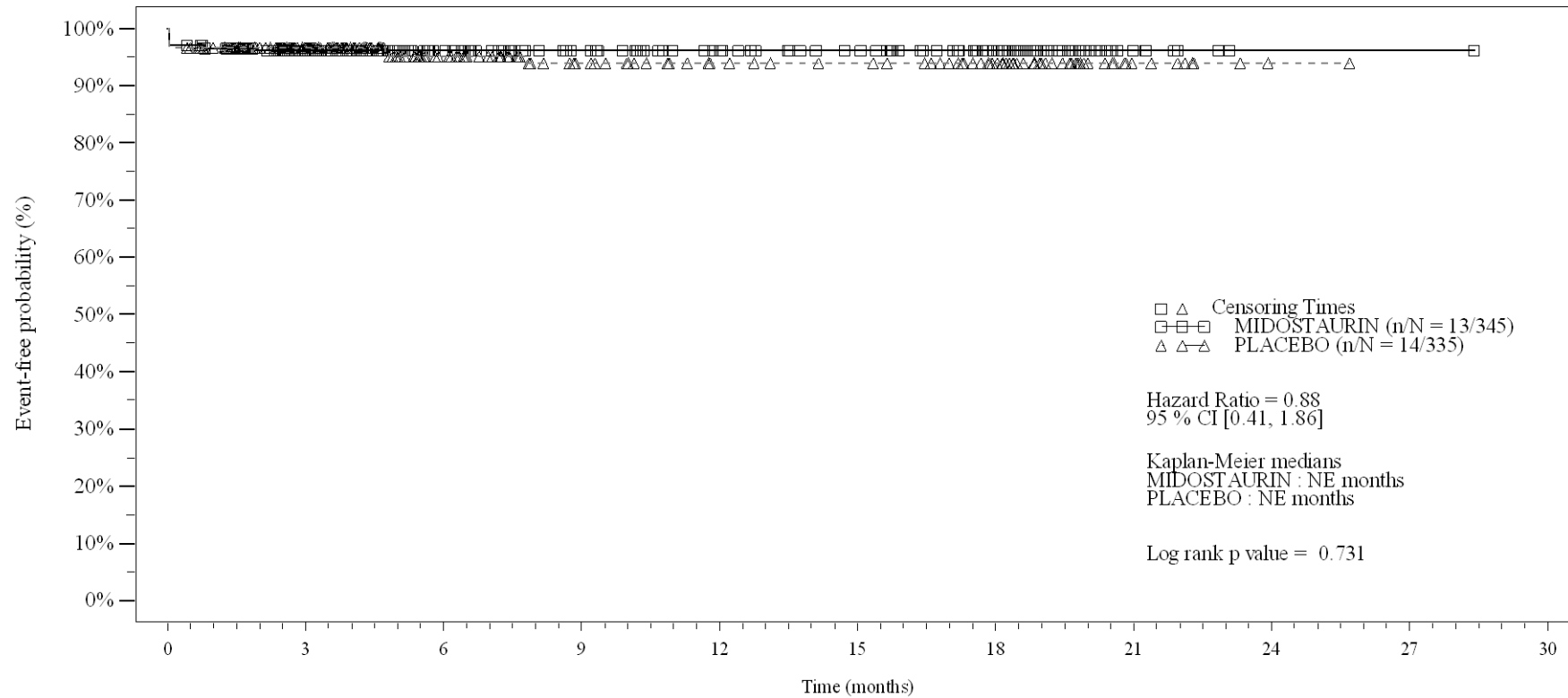
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	215	143	112	95	85	58	8	1	1	0
PLACEBO	335	186	106	73	59	55	42	9	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Hyperbilirubinaemia



No. of patients still at risk

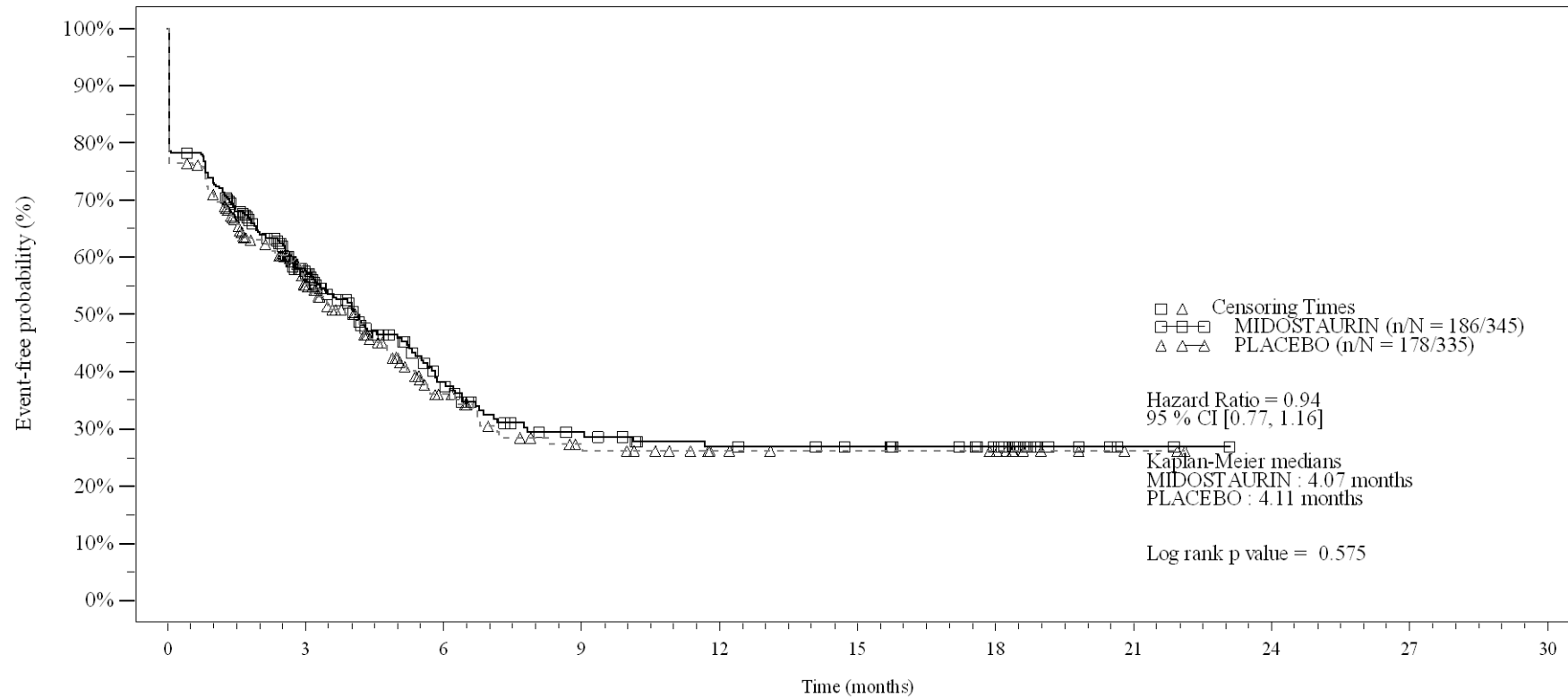
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	215	144	113	96	86	59	9	1	1	0
PLACEBO	335	187	107	74	60	56	42	9	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC: Infections and infestations



No. of patients still at risk

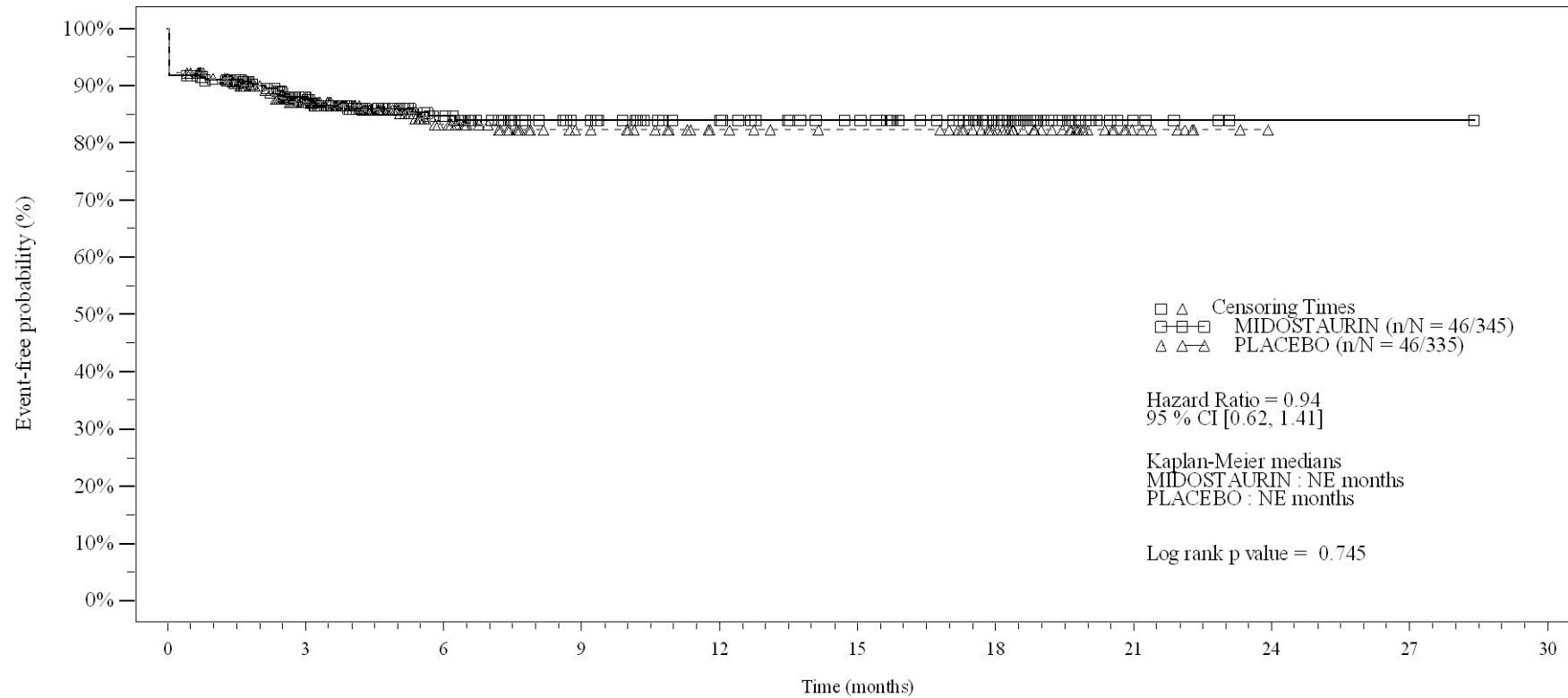
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	127	57	36	29	26	18	2	0	0	0
PLACEBO	335	107	41	22	14	12	11	2	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Pneumonia



No. of patients still at risk

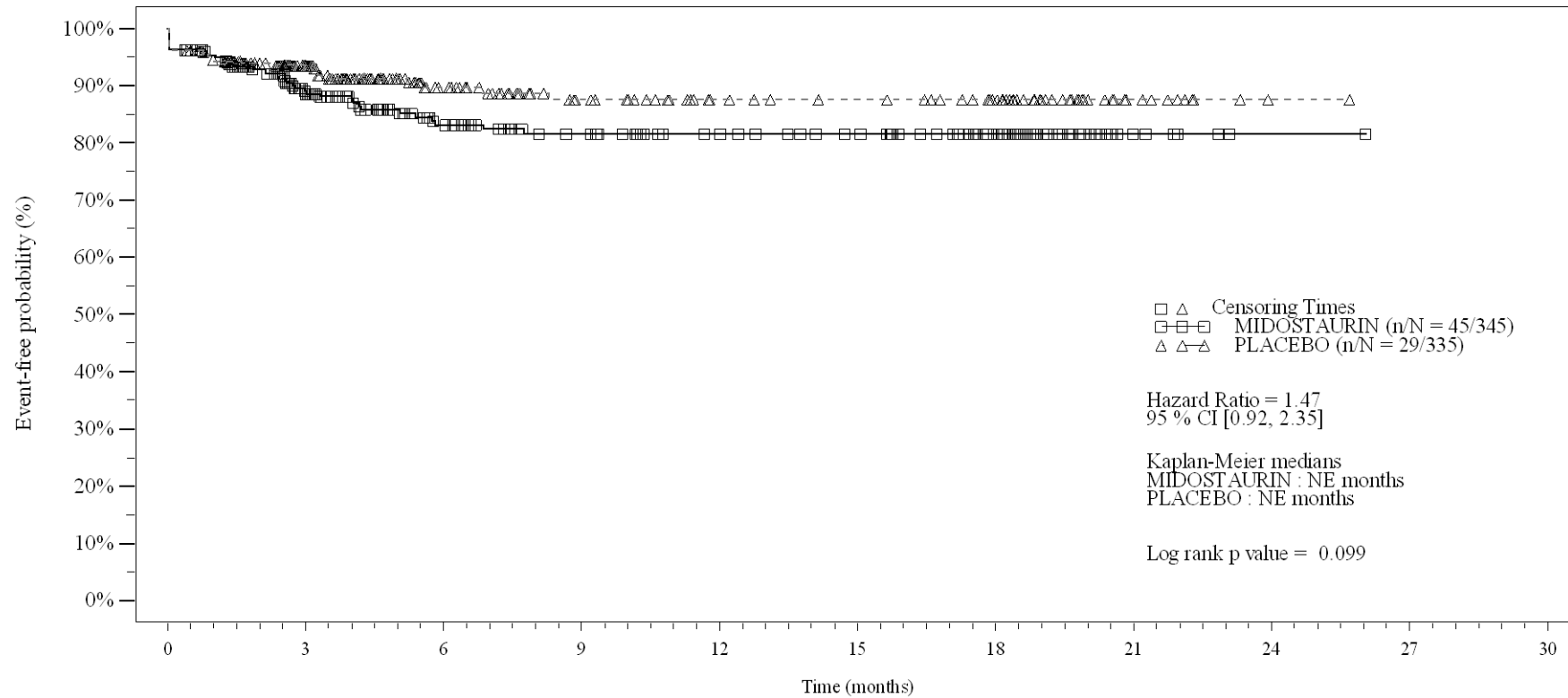
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	193	122	96	83	73	49	6	1	1	0
PLACEBO	335	164	89	62	50	46	36	8	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Device related infection



No. of patients still at risk

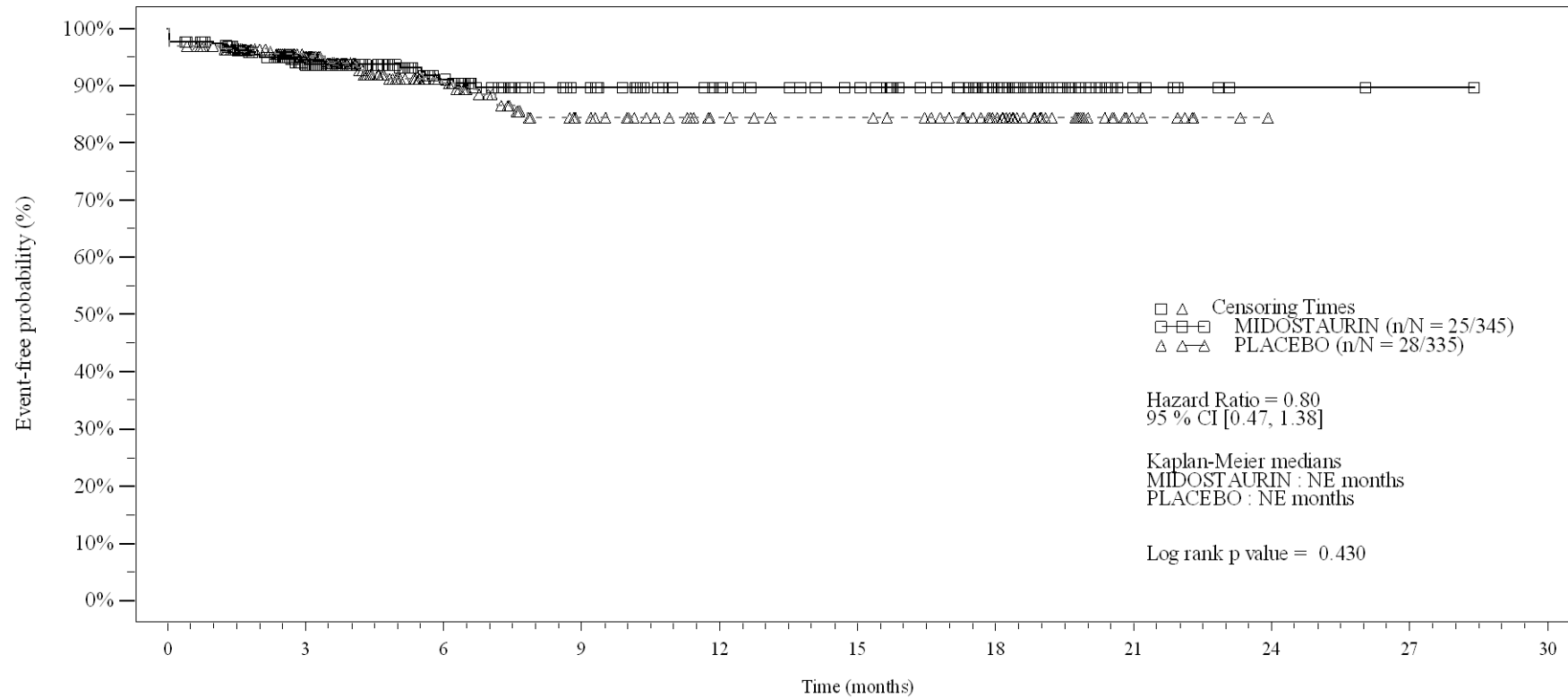
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	189	121	96	82	75	52	7	1	0	0
PLACEBO	335	184	102	71	54	50	41	10	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Sepsis



No. of patients still at risk

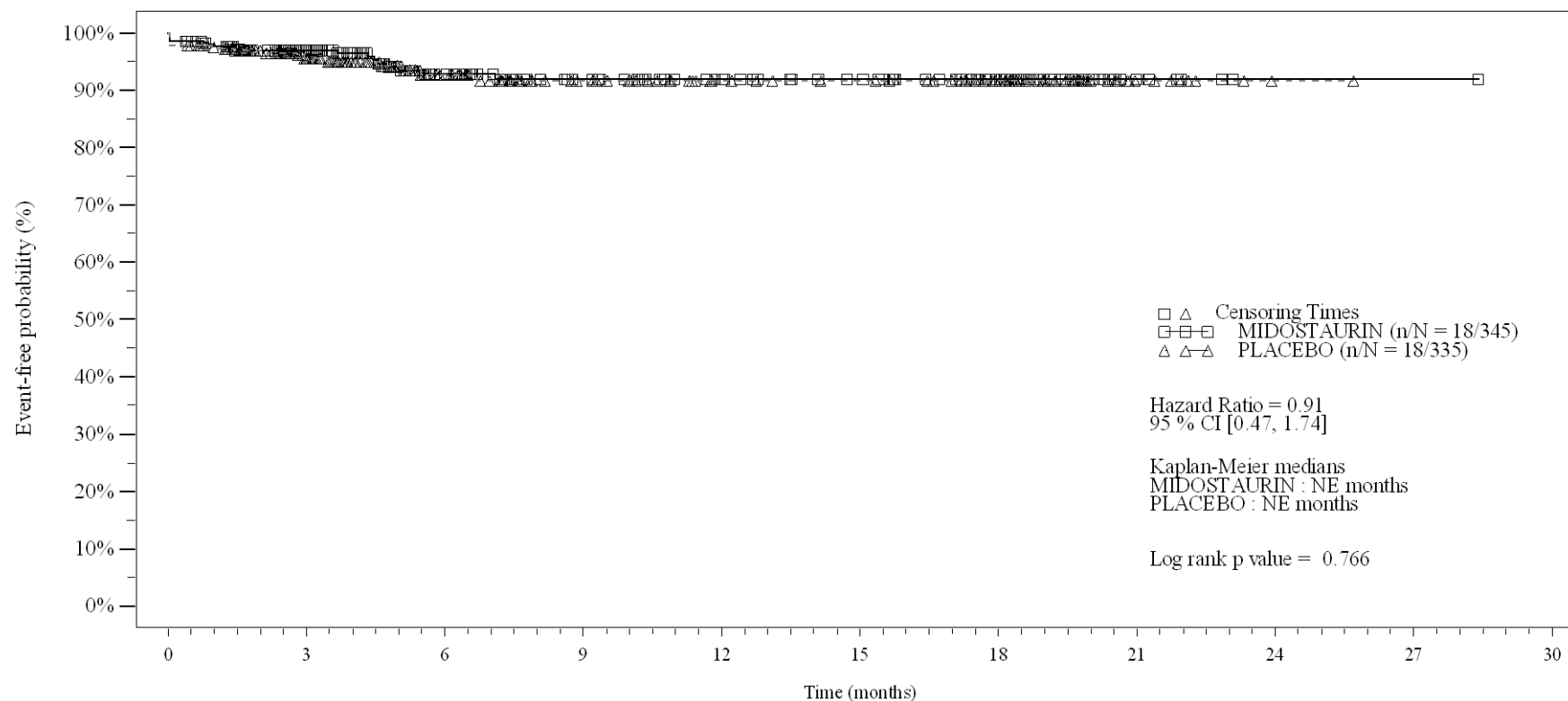
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	205	133	101	85	77	53	9	2	1	0
PLACEBO	335	186	105	70	54	51	38	8	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Neutropenic infection



No. of patients still at risk

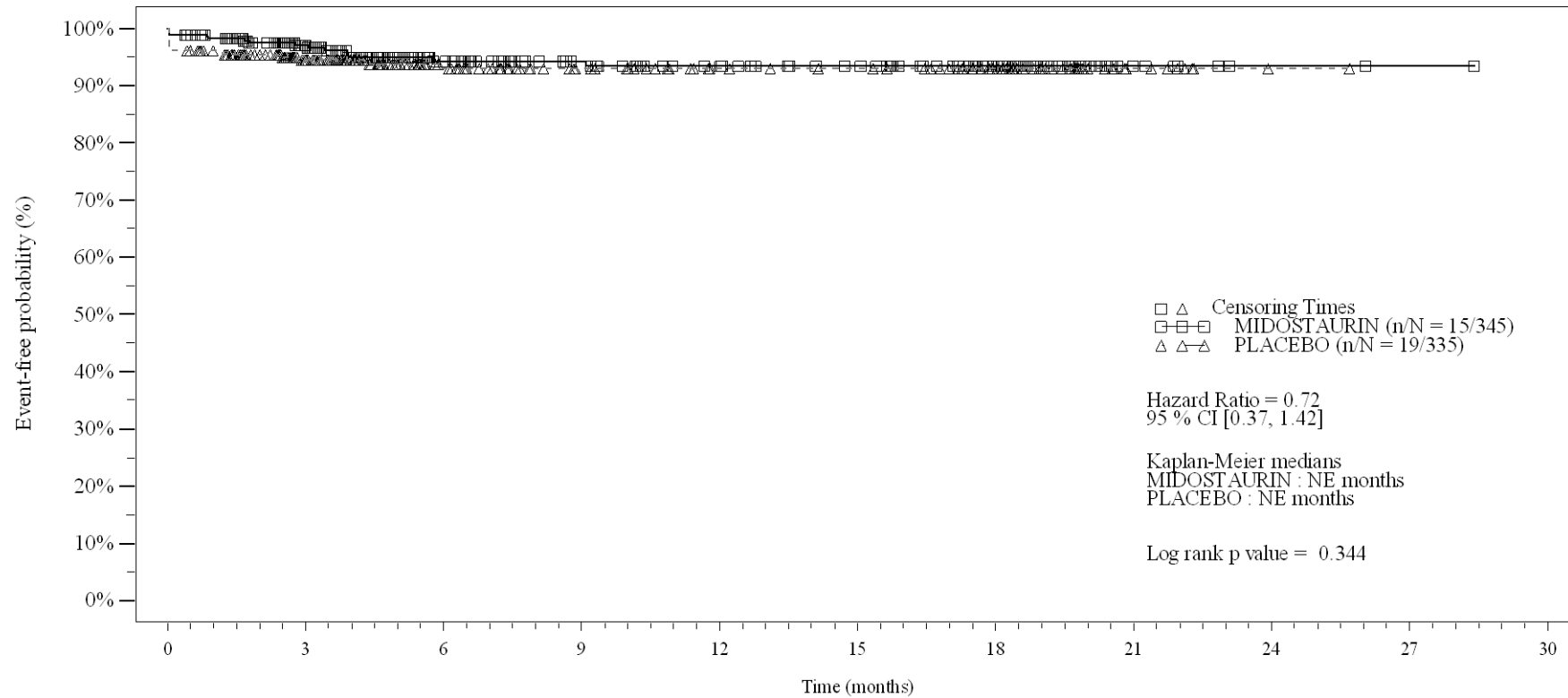
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	211	136	105	90	81	56	9	1	1	0
PLACEBO	335	185	104	74	57	53	41	8	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Urinary tract infection



No. of patients still at risk

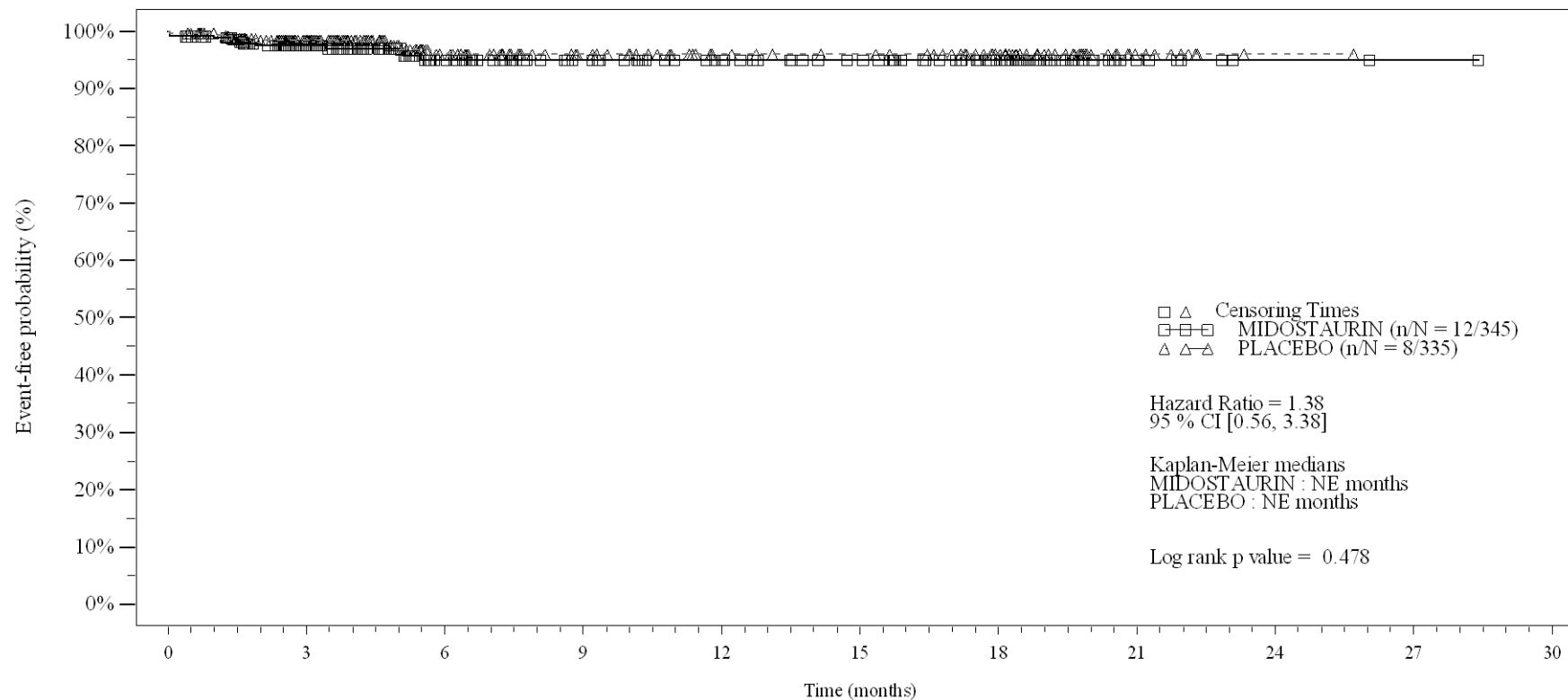
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	210	138	108	94	85	57	9	2	1	0
PLACEBO	335	181	104	74	58	55	41	10	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT: Infection



No. of patients still at risk

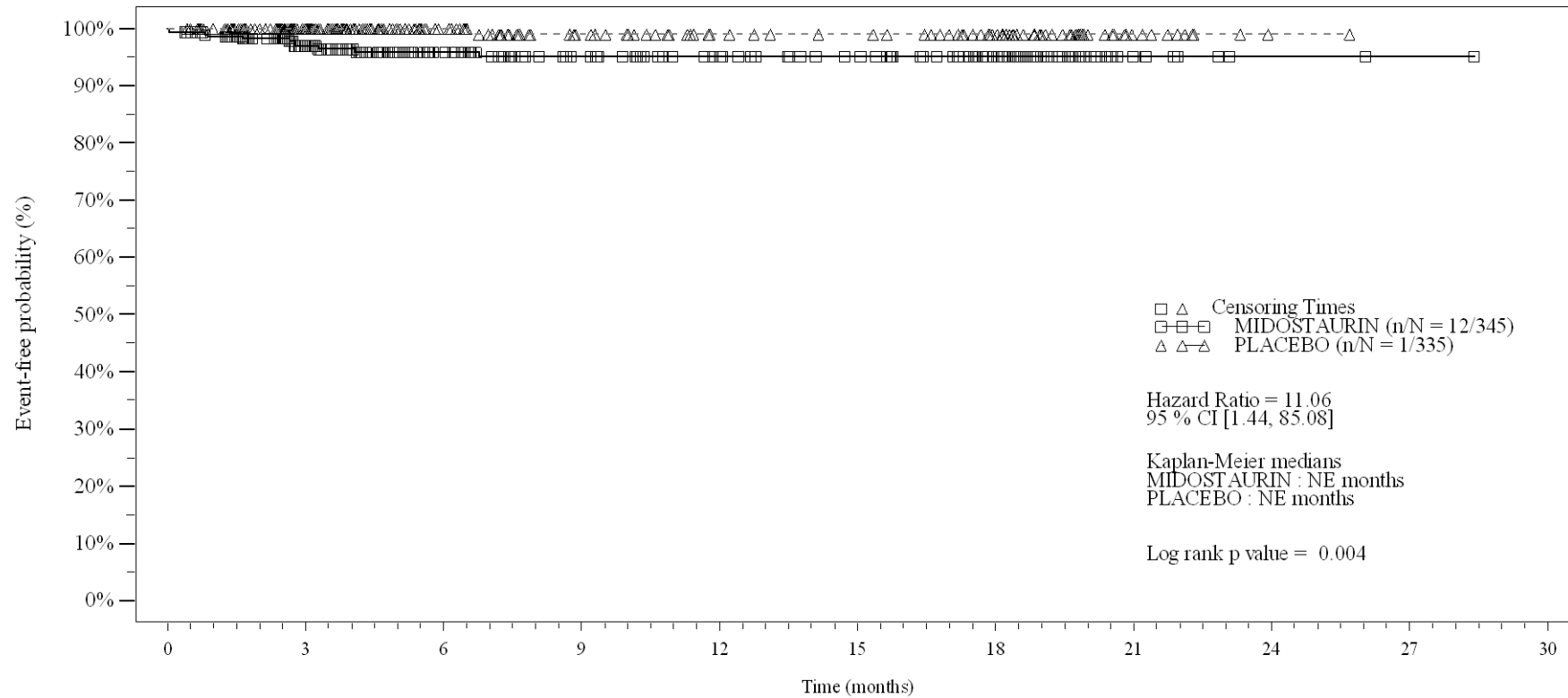
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	212	138	107	92	82	57	9	2	1	0
PLACEBO	335	192	109	80	62	58	44	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Neutropenic sepsis



No. of patients still at risk

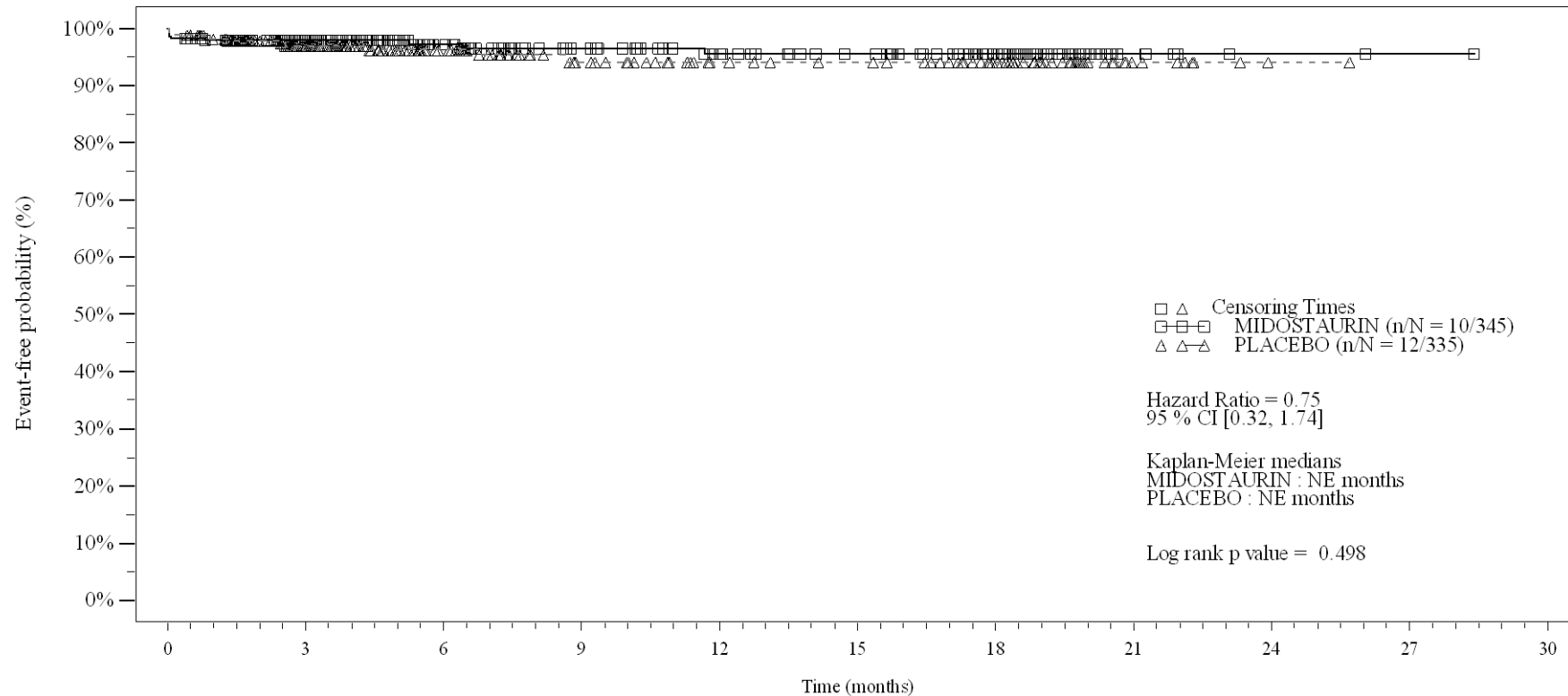
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	212	141	109	94	84	57	9	2	1	0
PLACEBO	335	195	114	82	64	60	46	12	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Cellulitis



No. of patients still at risk

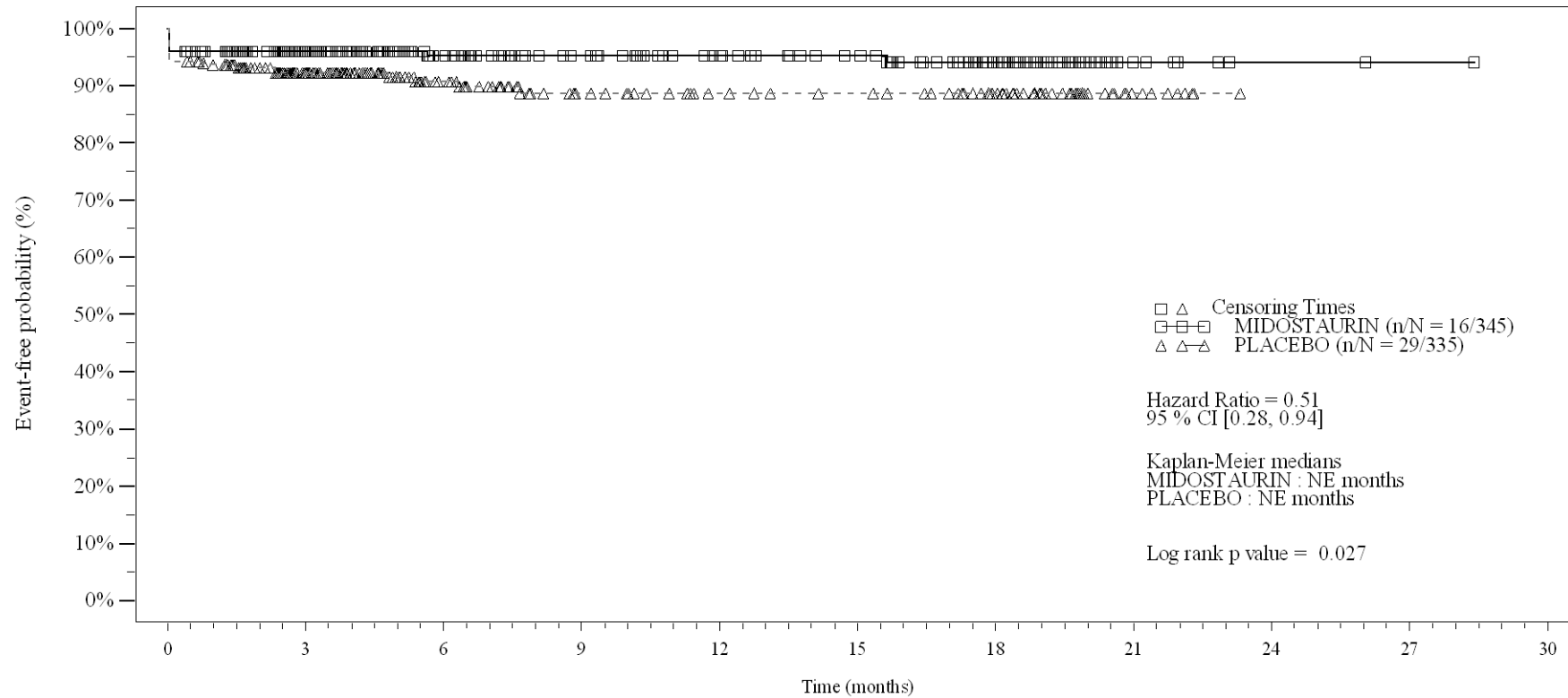
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	214	142	112	95	85	58	9	2	1	0
PLACEBO	335	189	110	77	60	56	42	9	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC: Injury, poisoning and procedural complications



No. of patients still at risk

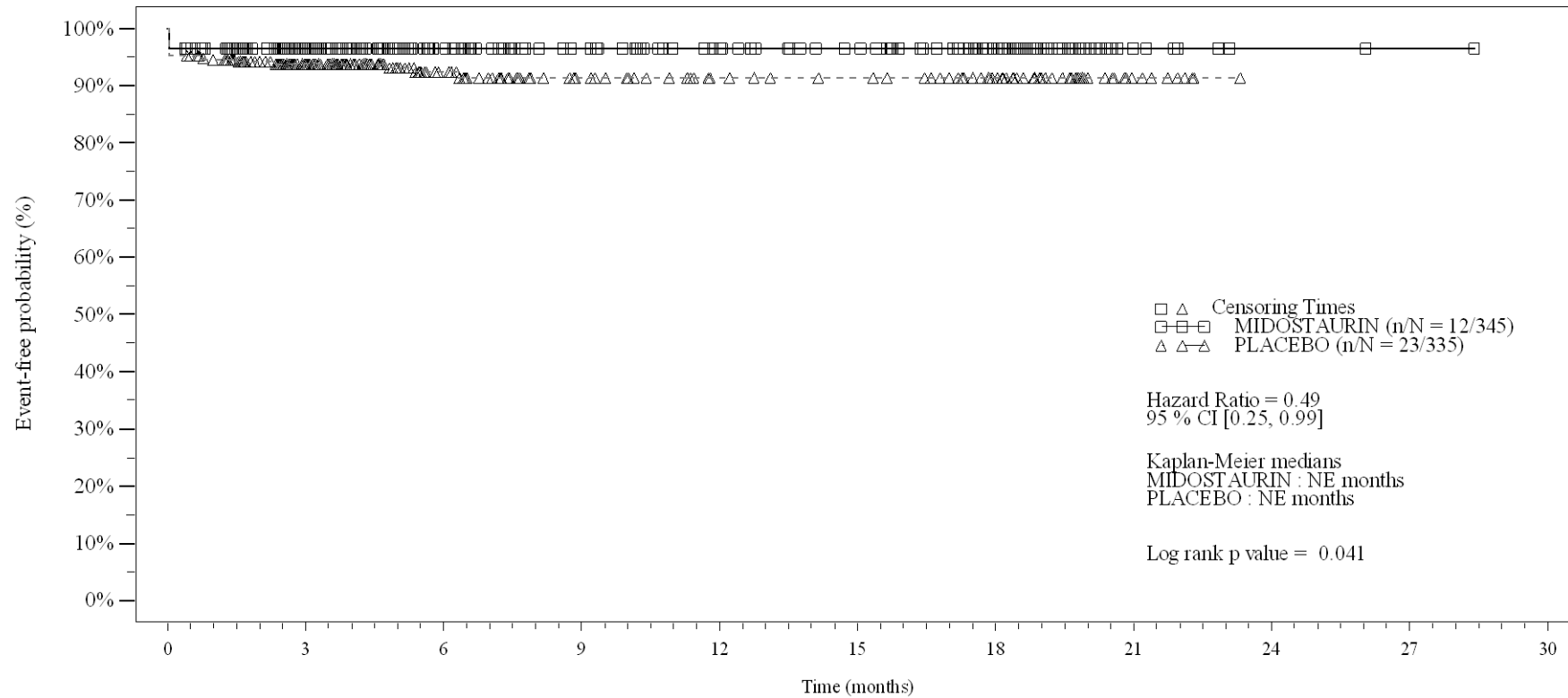
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	209	139	110	93	83	55	9	2	1	0
PLACEBO	335	184	104	72	59	55	42	10	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT: Radiation mucositis



No. of patients still at risk

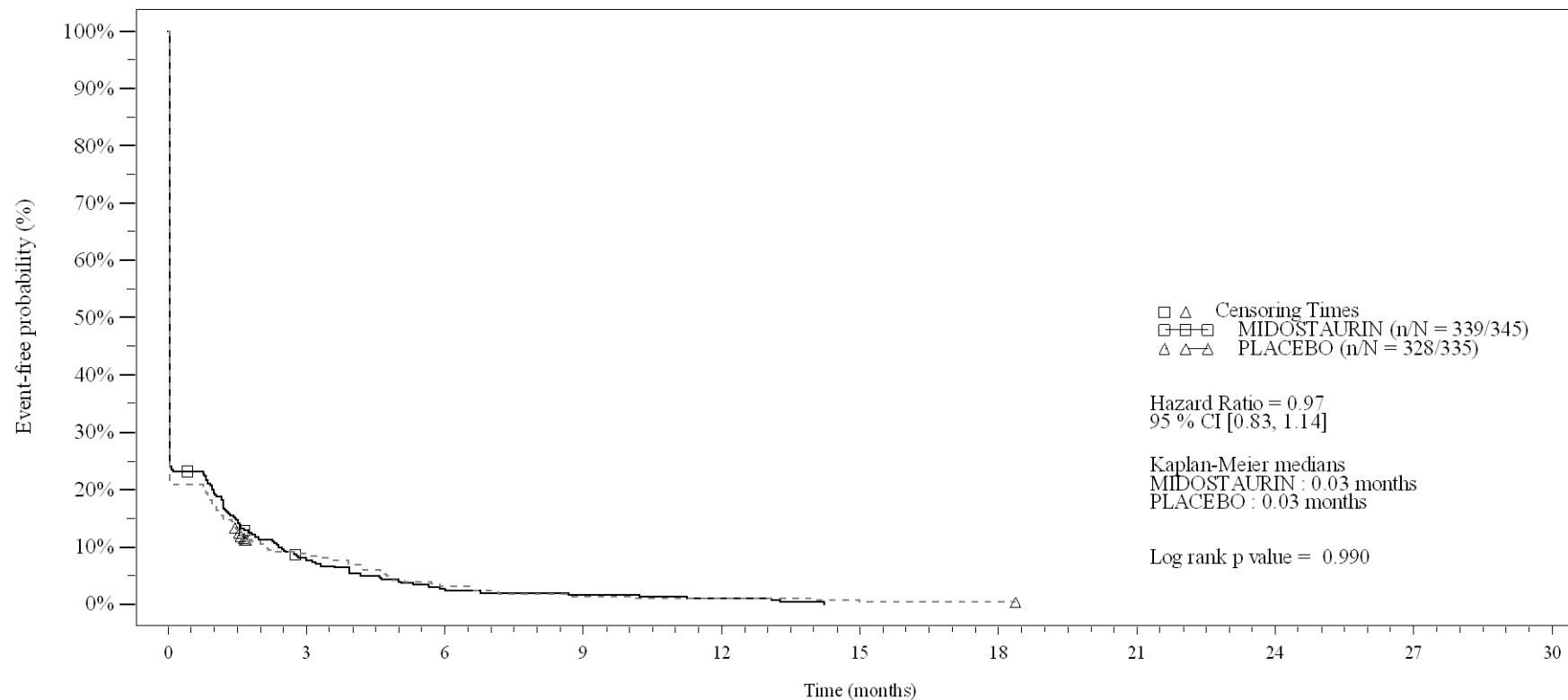
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	210	141	111	94	84	56	9	2	1	0
PLACEBO	335	186	106	75	60	56	42	10	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC: Investigations



No. of patients still at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	23	8	5	3	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	335	25	9	4	3	1	1	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

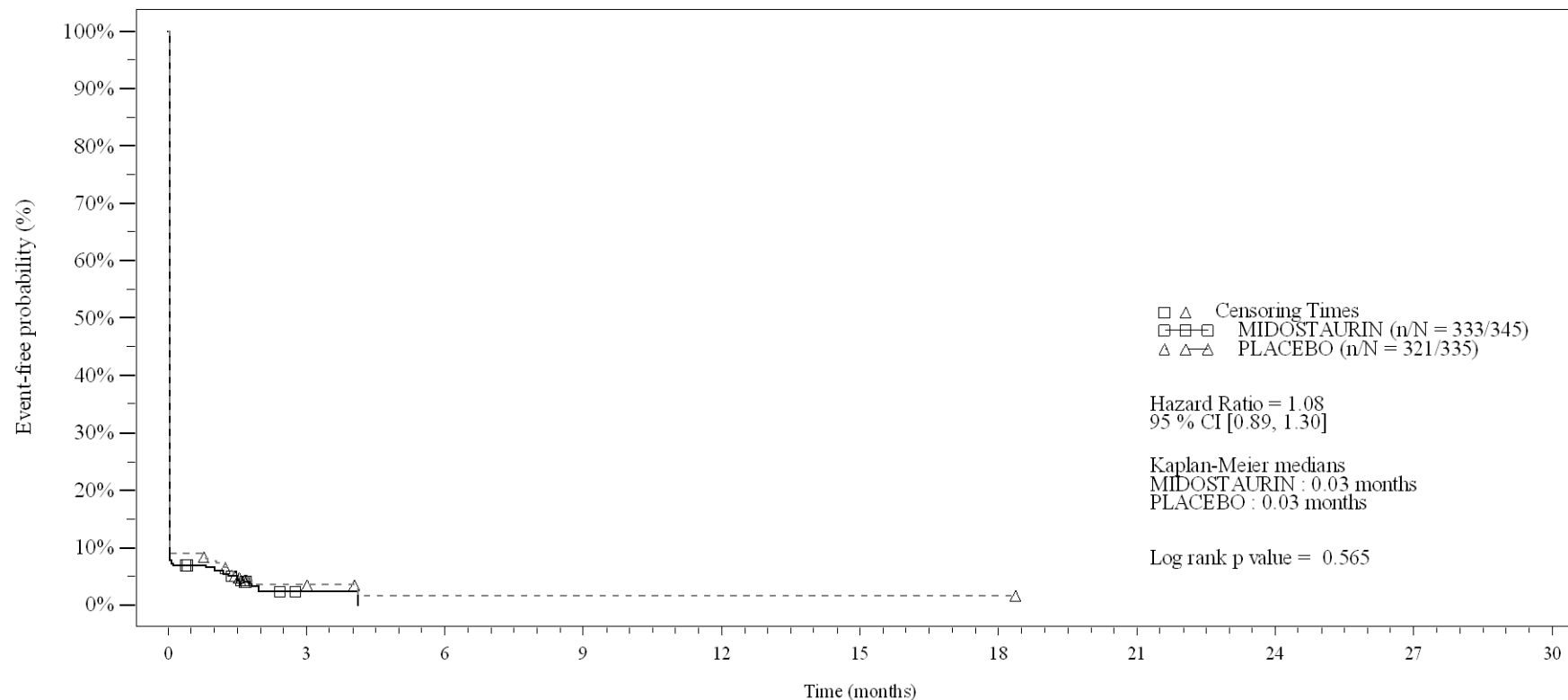
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saff4_22.sas - 27JUN2023 12:54

Final version

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Platelet count decreased



No. of patients still at risk

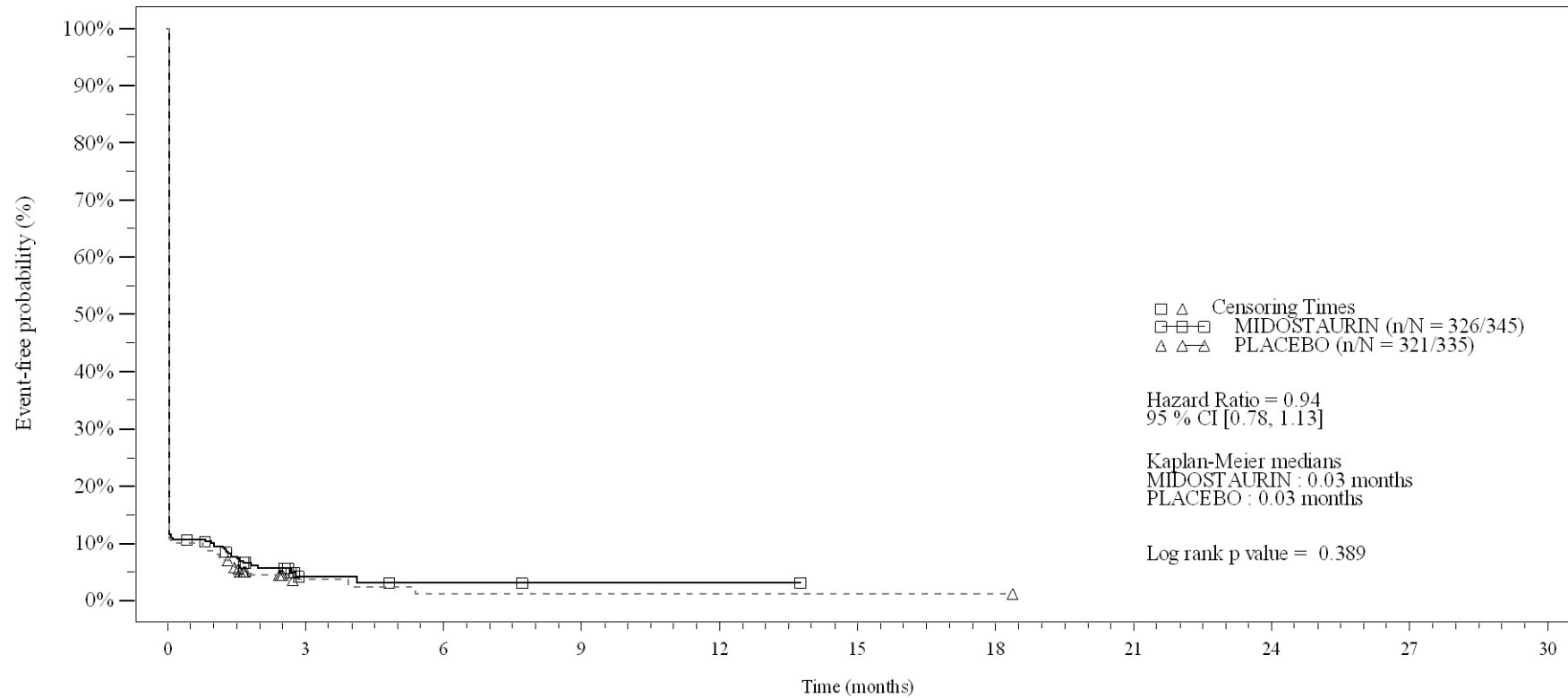
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	335	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Neutrophil count decreased



No. of patients still at risk

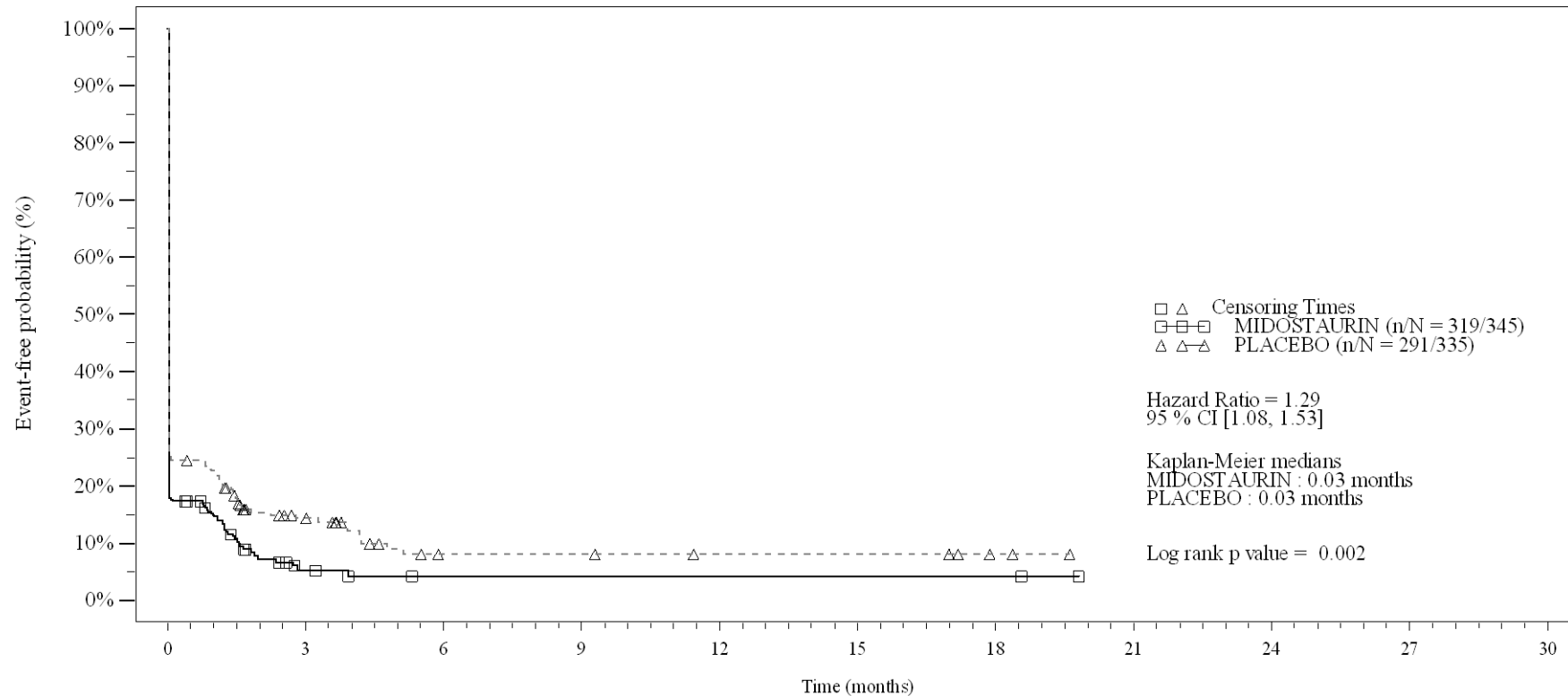
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0
PLACEBO	335	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Haemoglobin decreased



No. of patients still at risk

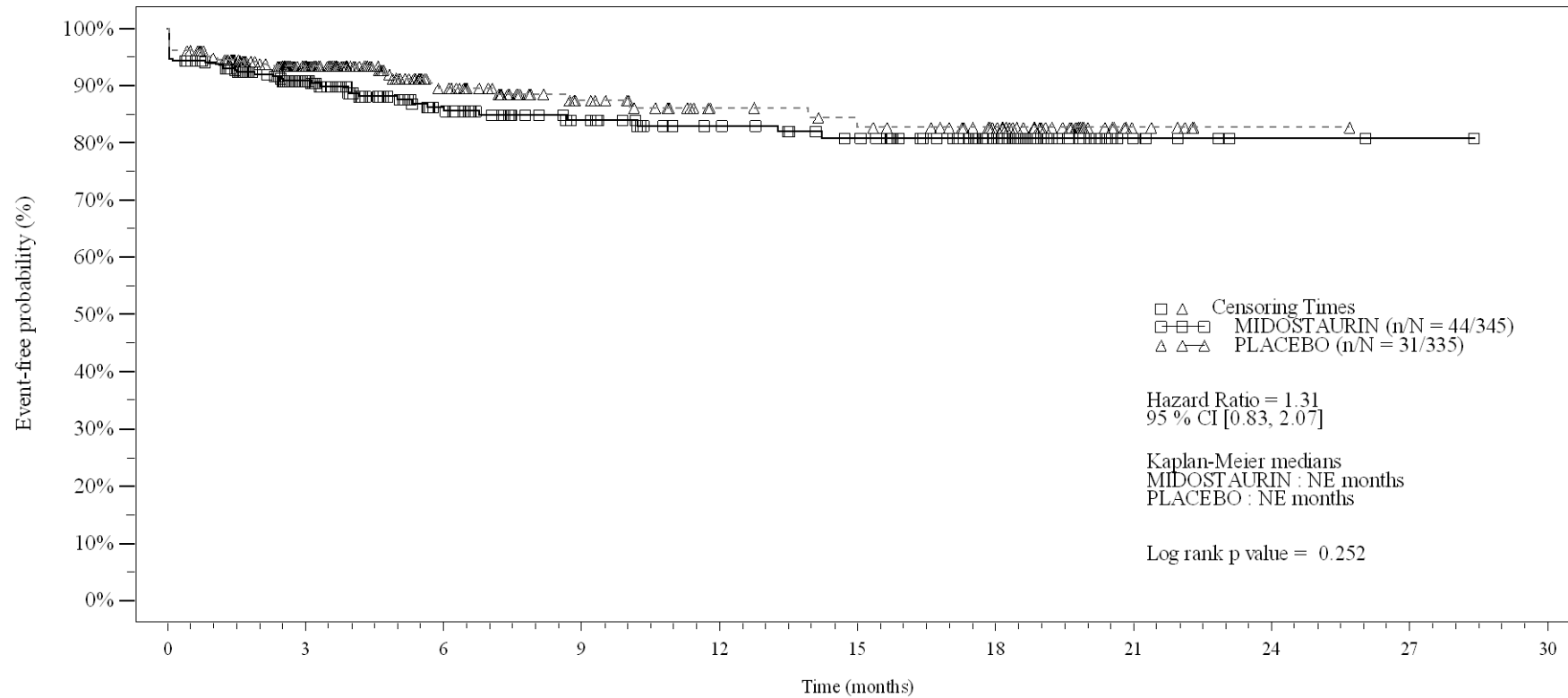
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	7	2	2	2	2	2	0	0	0	0
PLACEBO	335	24	7	7	5	5	2	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT: Alanine aminotransferase increased



No. of patients still at risk

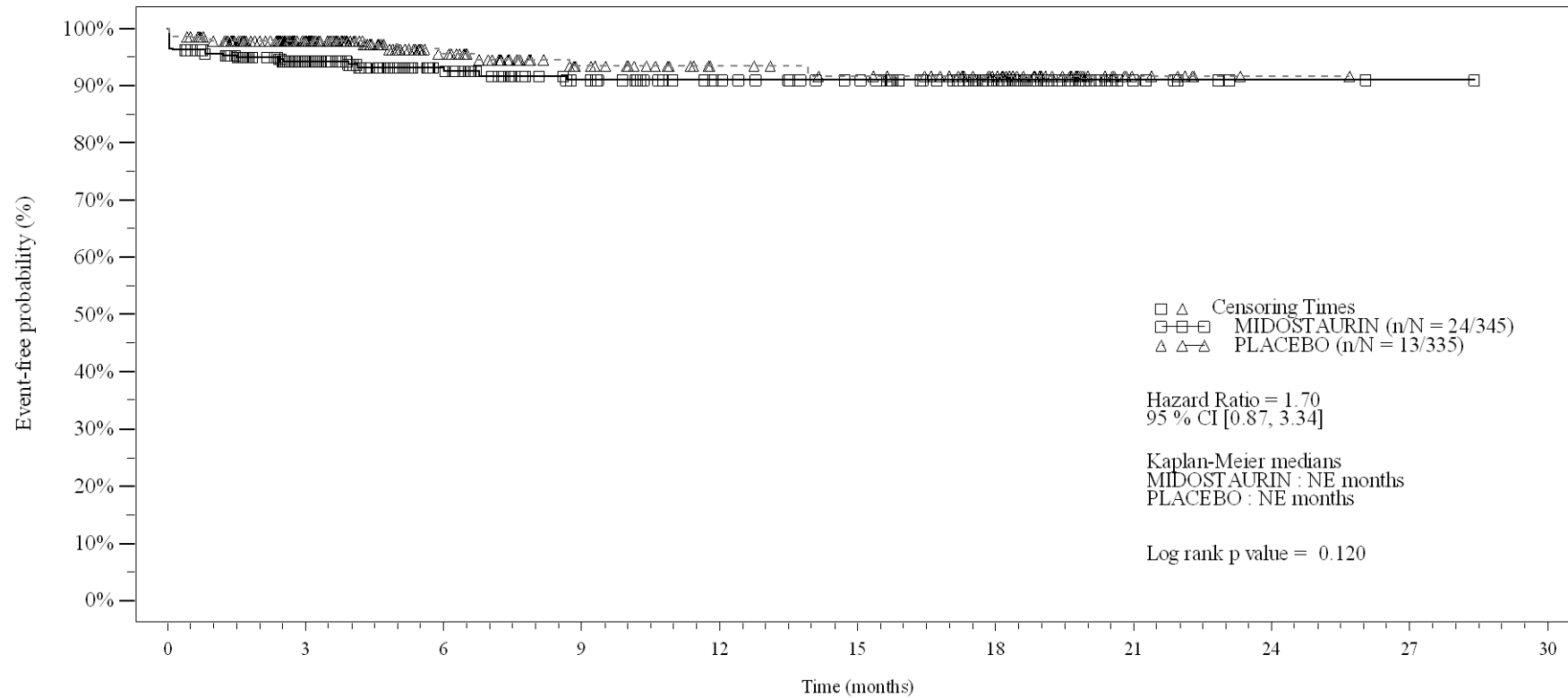
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	199	125	96	83	75	49	7	2	1	0
PLACEBO	335	184	105	71	53	49	38	7	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Aspartate aminotransferase increased



No. of patients still at risk

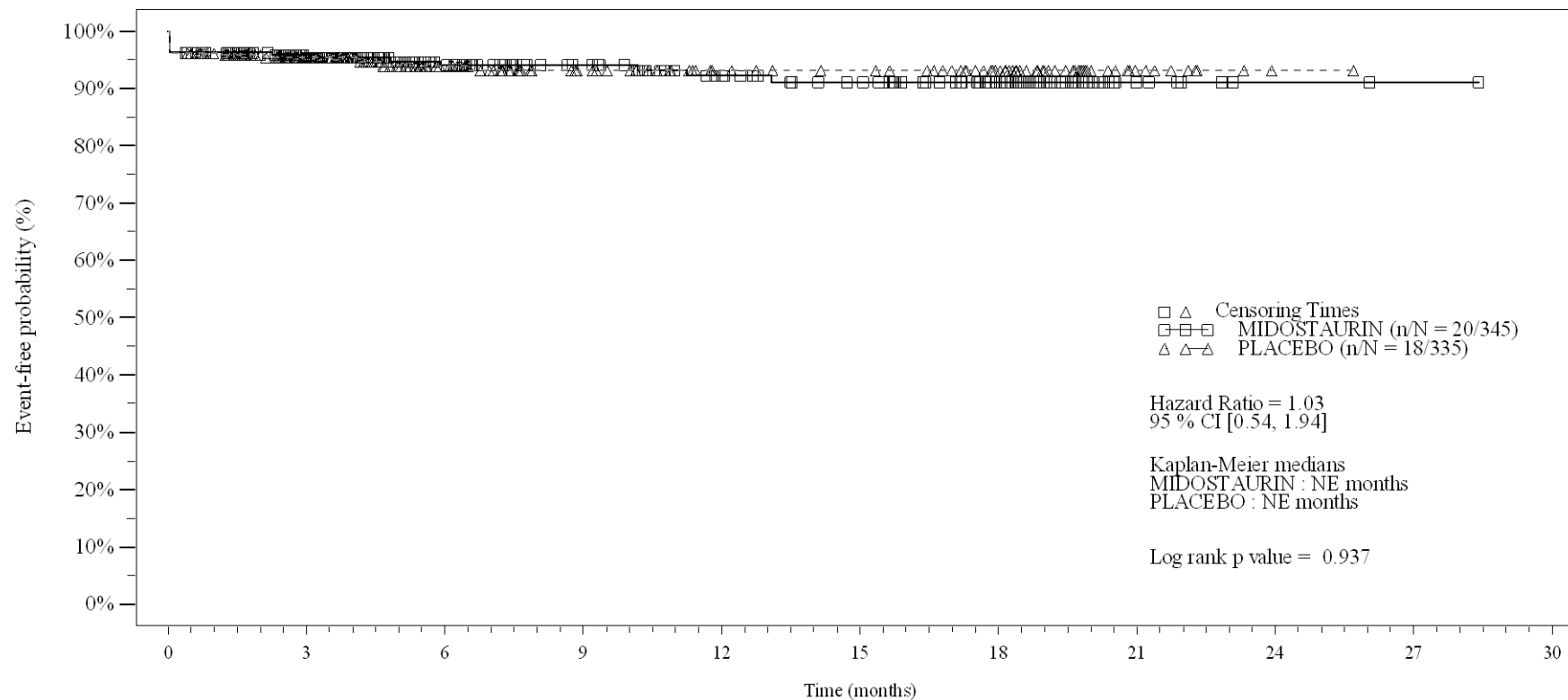
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	210	140	108	91	83	56	8	2	1	0
PLACEBO	335	191	109	75	58	54	41	9	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Electrocardiogram QT prolonged



No. of patients still at risk

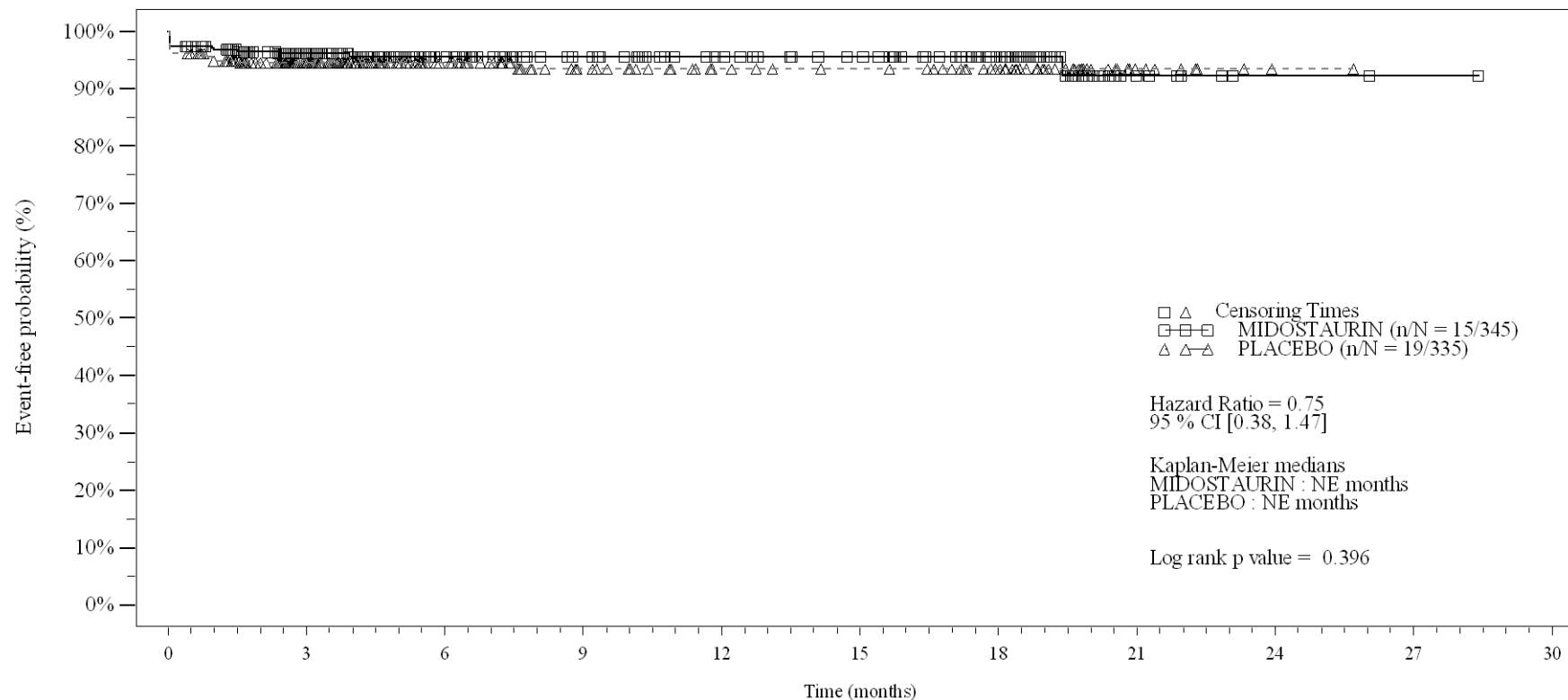
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	206	139	110	91	81	56	9	2	1	0
PLACEBO	335	187	110	78	62	58	44	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Gamma-glutamyltransferase increased



No. of patients still at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	213	140	111	94	86	60	9	2	1	0
PLACEBO	335	180	105	72	56	52	41	10	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

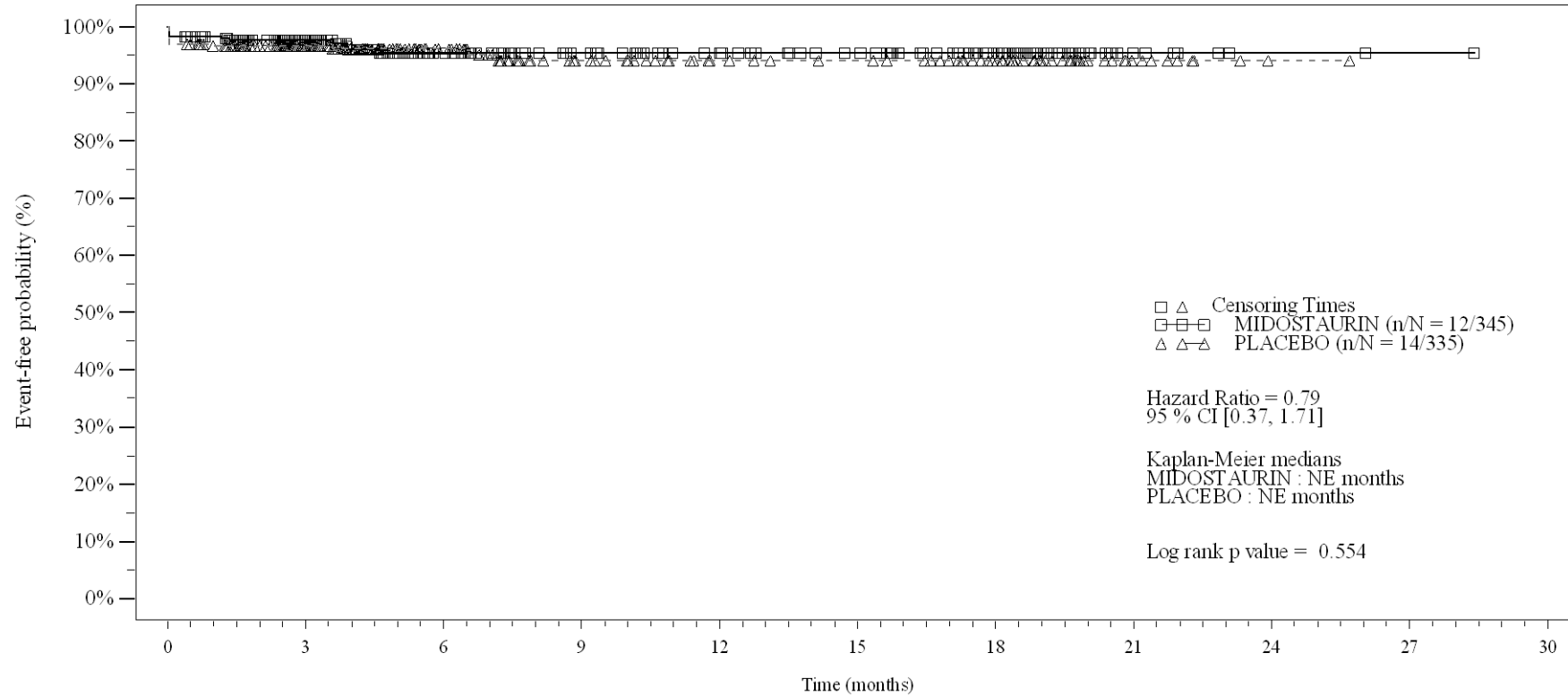
- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saff4_22.sas - 27JUN2023 12:54

Final version

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:C-reactive protein increased



No. of patients still at risk

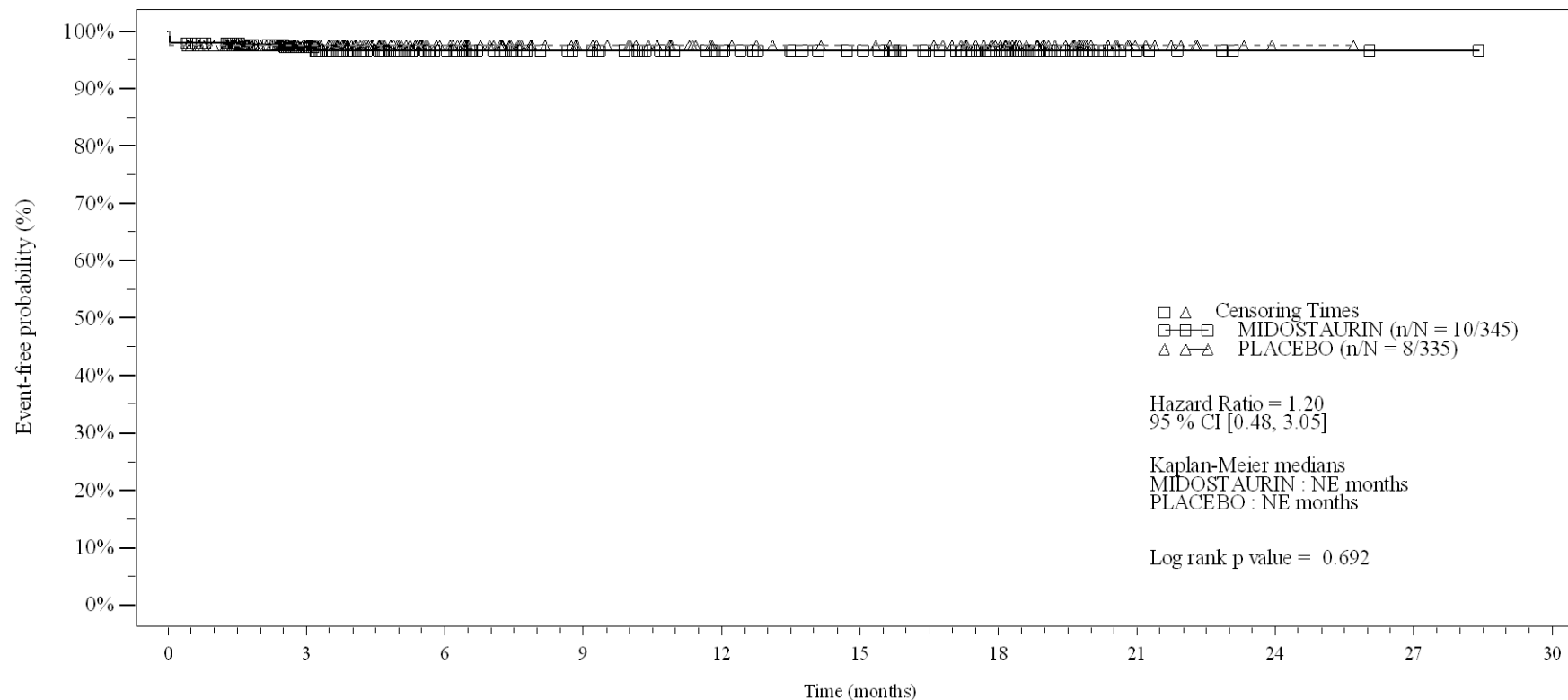
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	215	139	108	93	83	58	9	2	1	0
PLACEBO	335	187	109	75	59	55	42	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT: Blood bilirubin increased



No. of patients still at risk

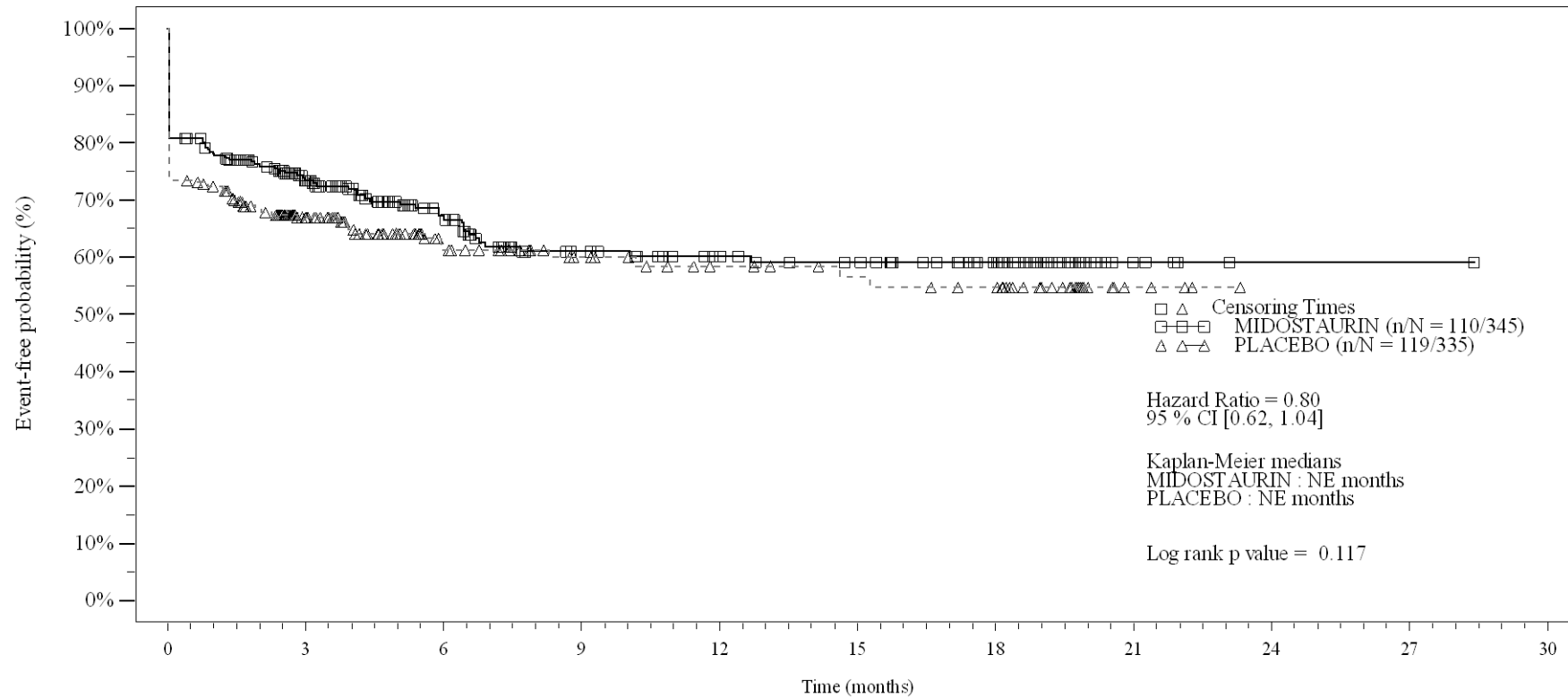
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	211	141	112	95	85	59	9	2	1	0
PLACEBO	335	191	112	80	62	58	45	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Metabolism and nutrition disorders



No. of patients still at risk

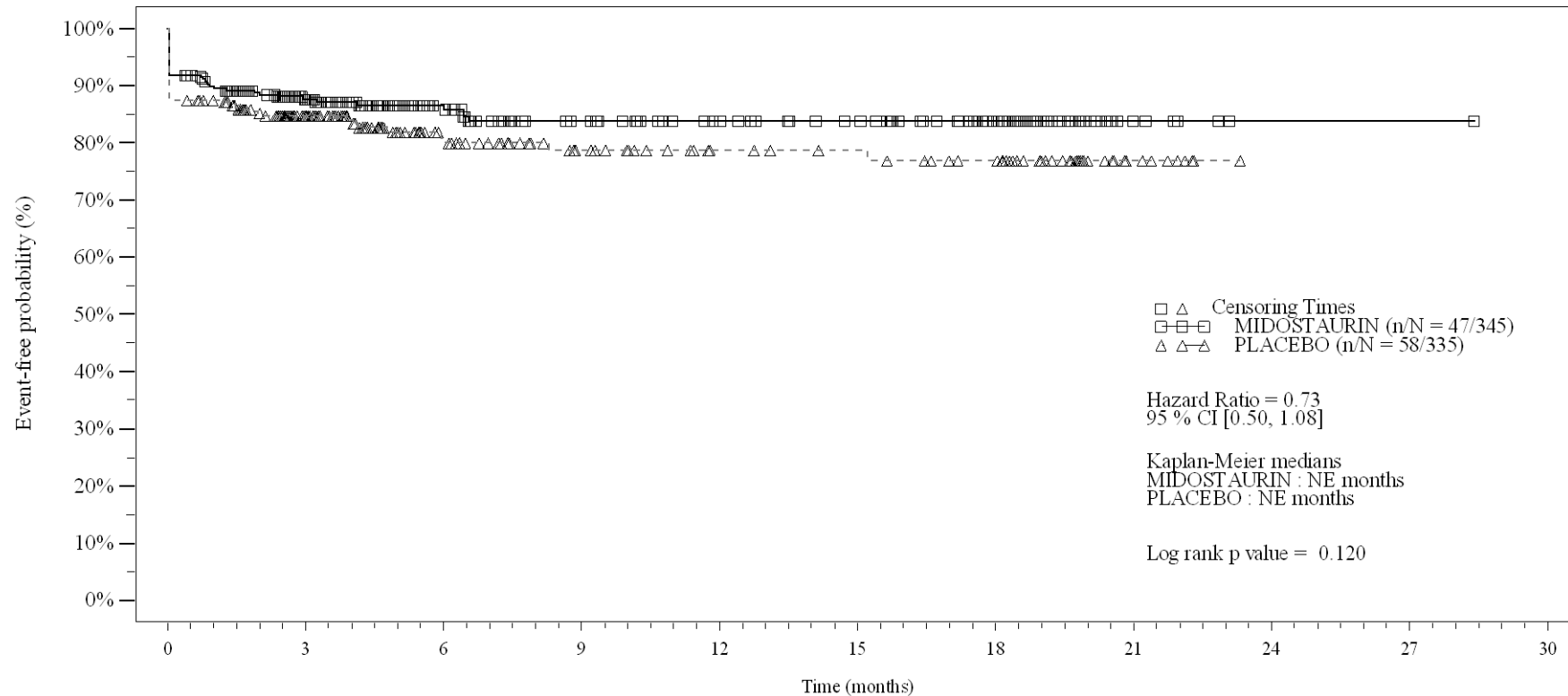
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	164	105	71	60	54	39	5	1	1	0
PLACEBO	335	119	62	43	35	31	28	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Hypokalaemia



No. of patients still at risk

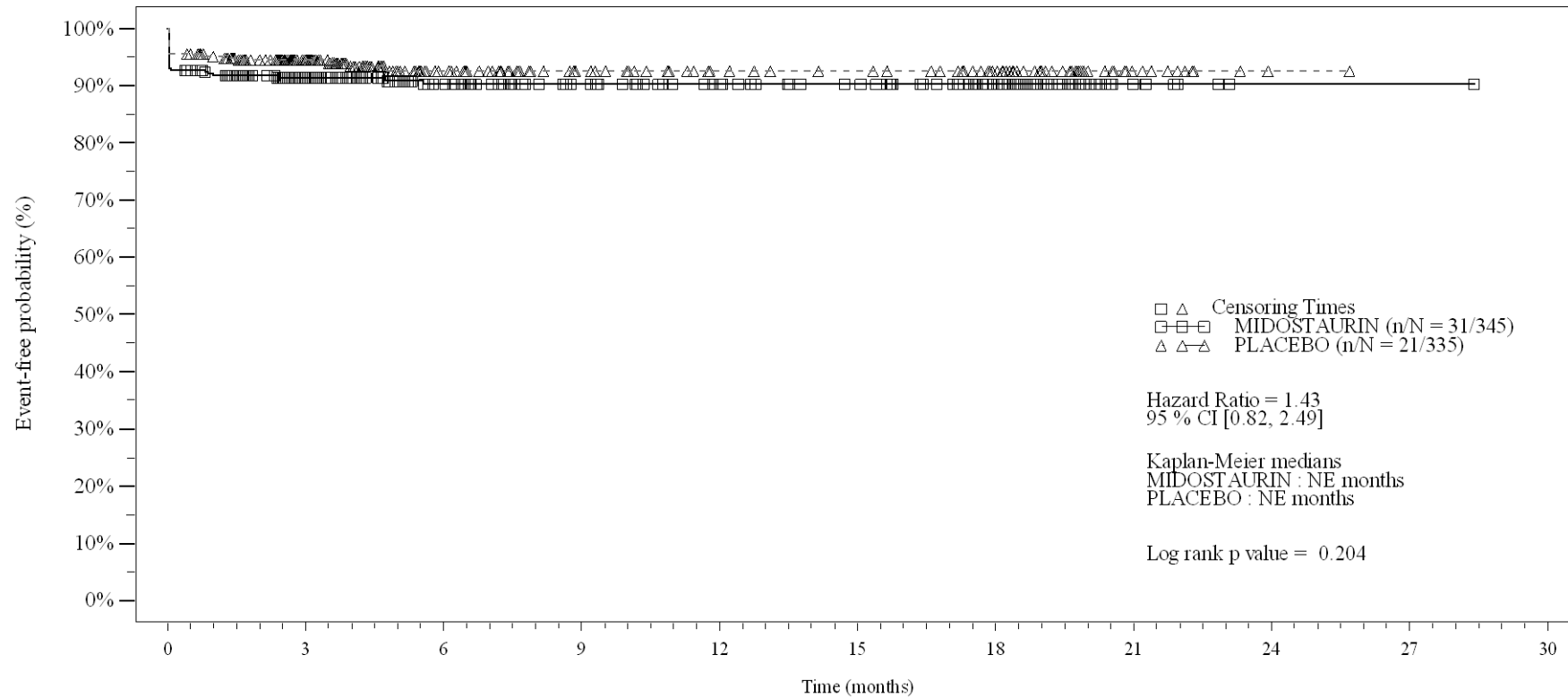
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	190	130	98	83	75	53	8	1	1	0
PLACEBO	335	159	84	59	45	42	36	8	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Hyponatraemia



No. of patients still at risk

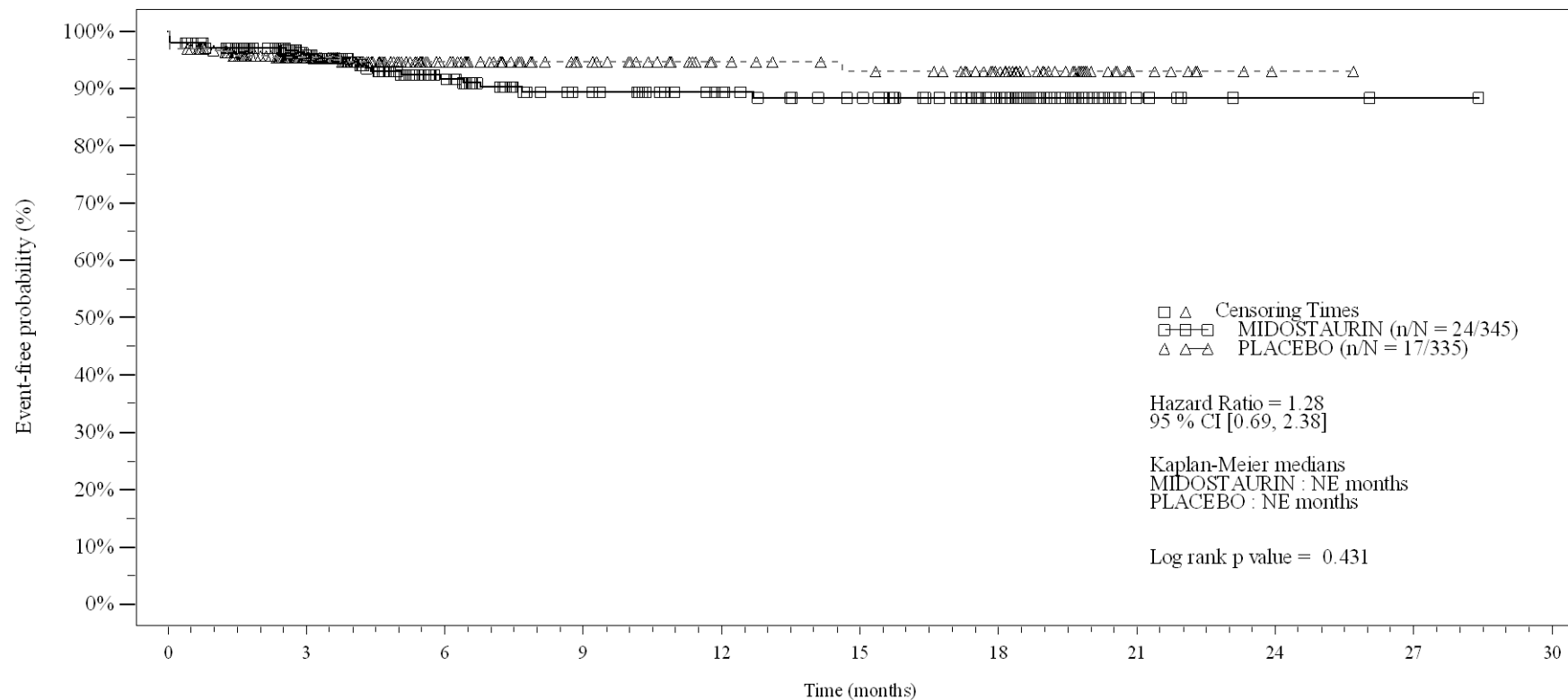
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	204	136	105	89	80	54	9	1	1	0
PLACEBO	335	184	104	74	60	56	44	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Hyperglycaemia



No. of patients still at risk

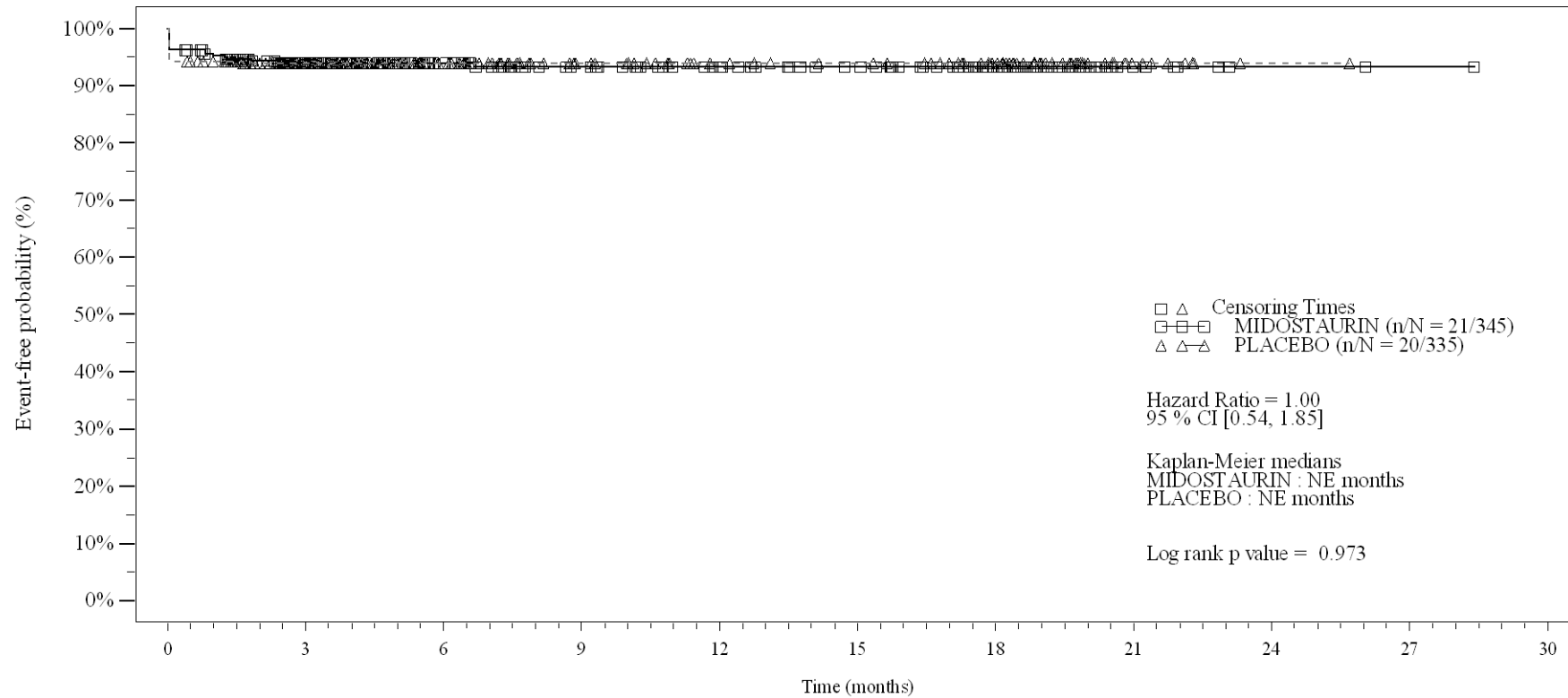
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	210	134	103	88	79	55	8	2	1	0
PLACEBO	335	186	107	76	58	53	42	10	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Hypocalcaemia



No. of patients still at risk

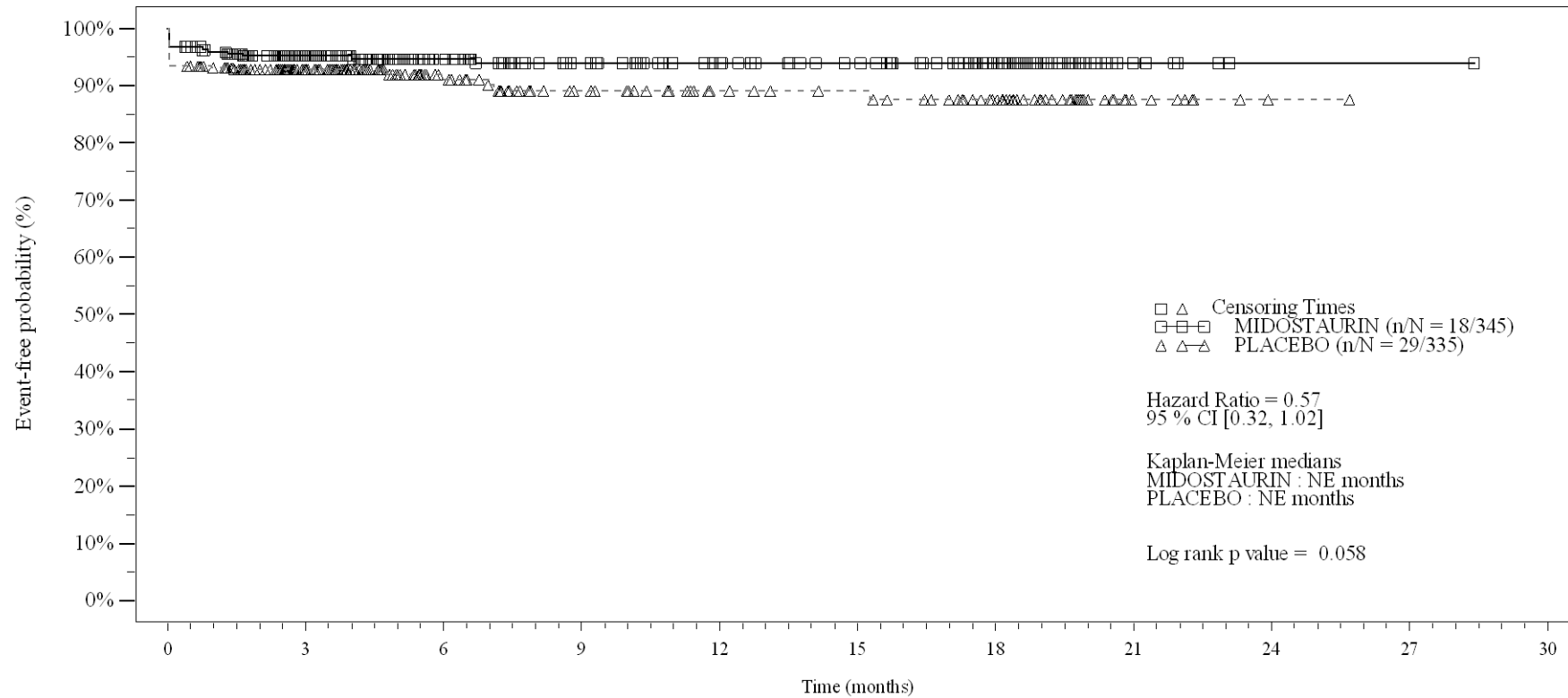
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	210	141	110	95	85	58	9	2	1	0
PLACEBO	335	183	106	75	59	55	42	9	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Hypophosphataemia



No. of patients still at risk

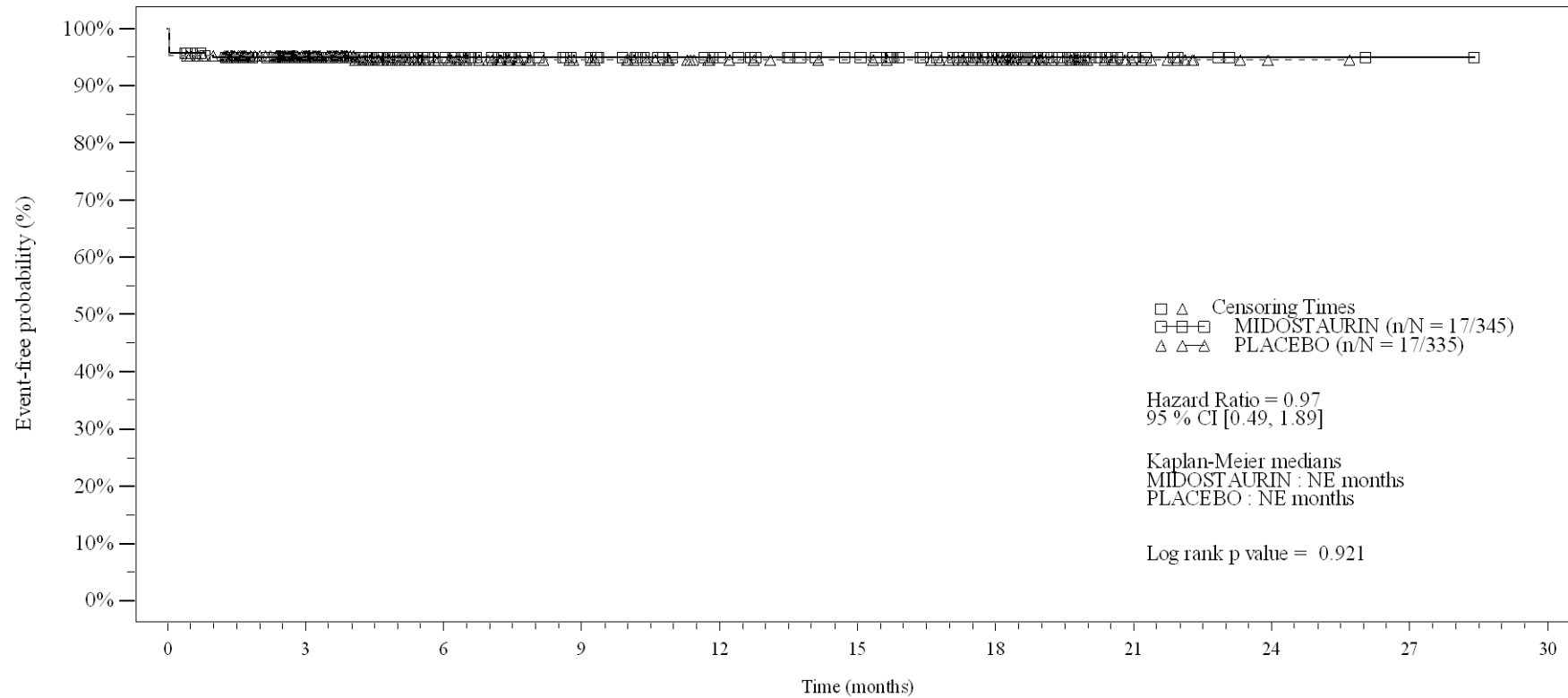
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	207	140	110	93	83	56	8	1	1	0
PLACEBO	335	177	102	74	59	55	42	9	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Hypoalbuminaemia



No. of patients still at risk

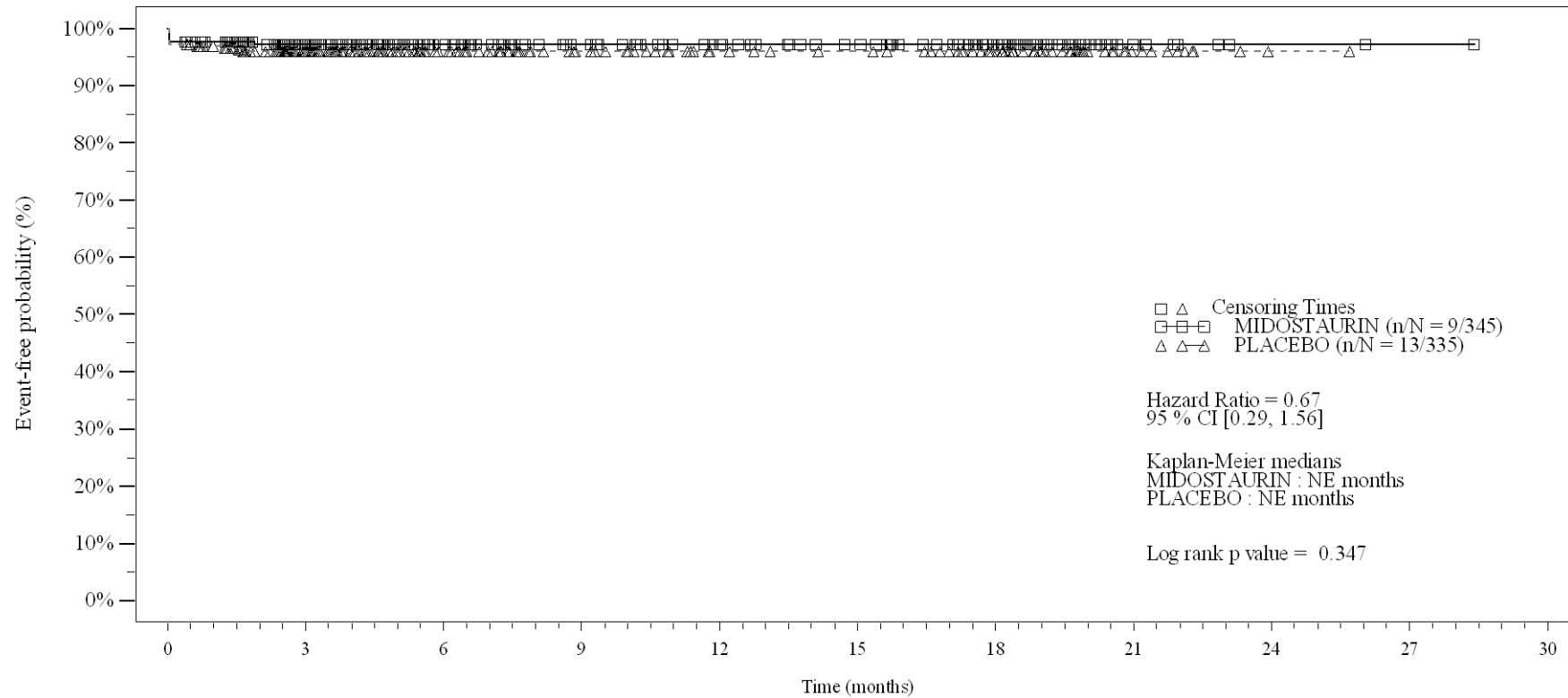
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	208	142	111	94	85	59	10	2	1	0
PLACEBO	335	185	108	78	61	57	45	12	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Decreased appetite



No. of patients still at risk

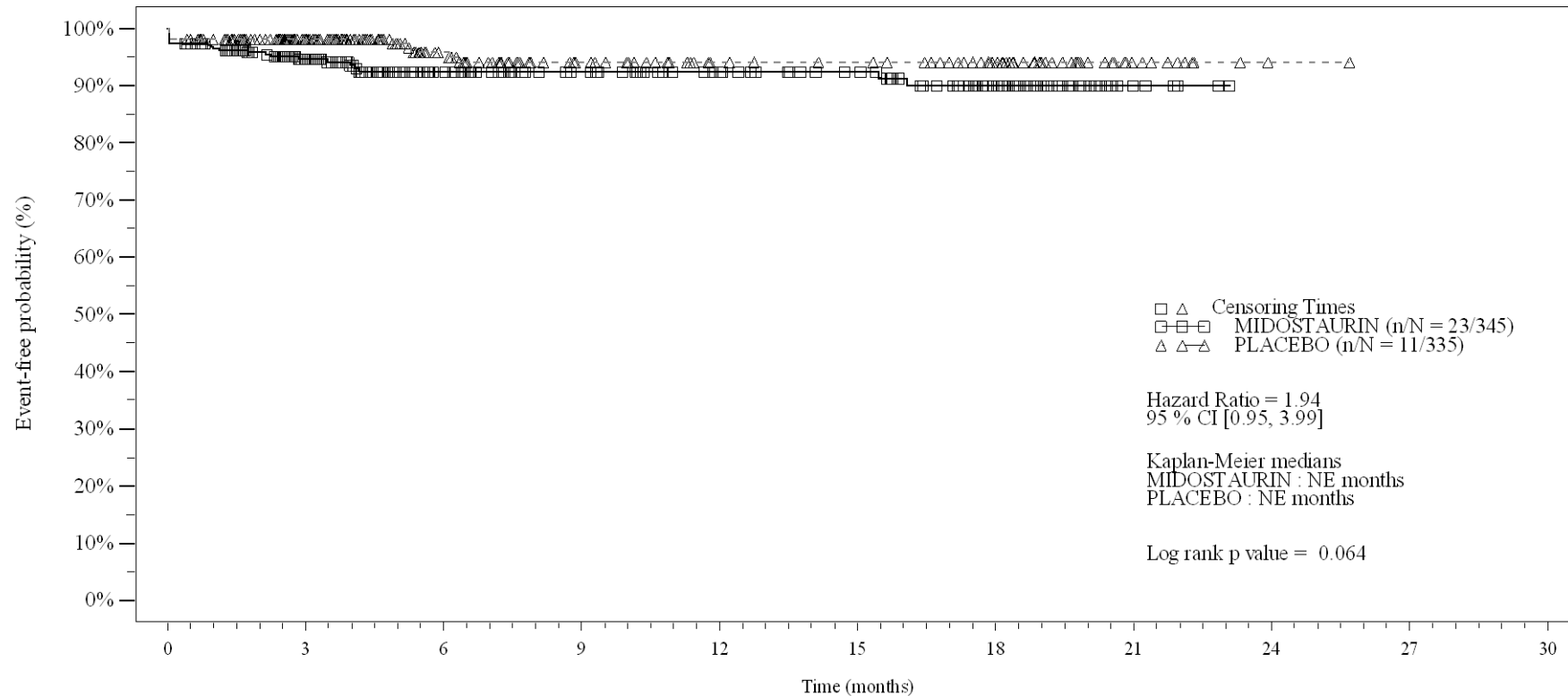
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	212	143	112	96	86	59	10	2	1	0
PLACEBO	335	185	111	79	62	58	44	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Musculoskeletal and connective tissue disorders



No. of patients still at risk

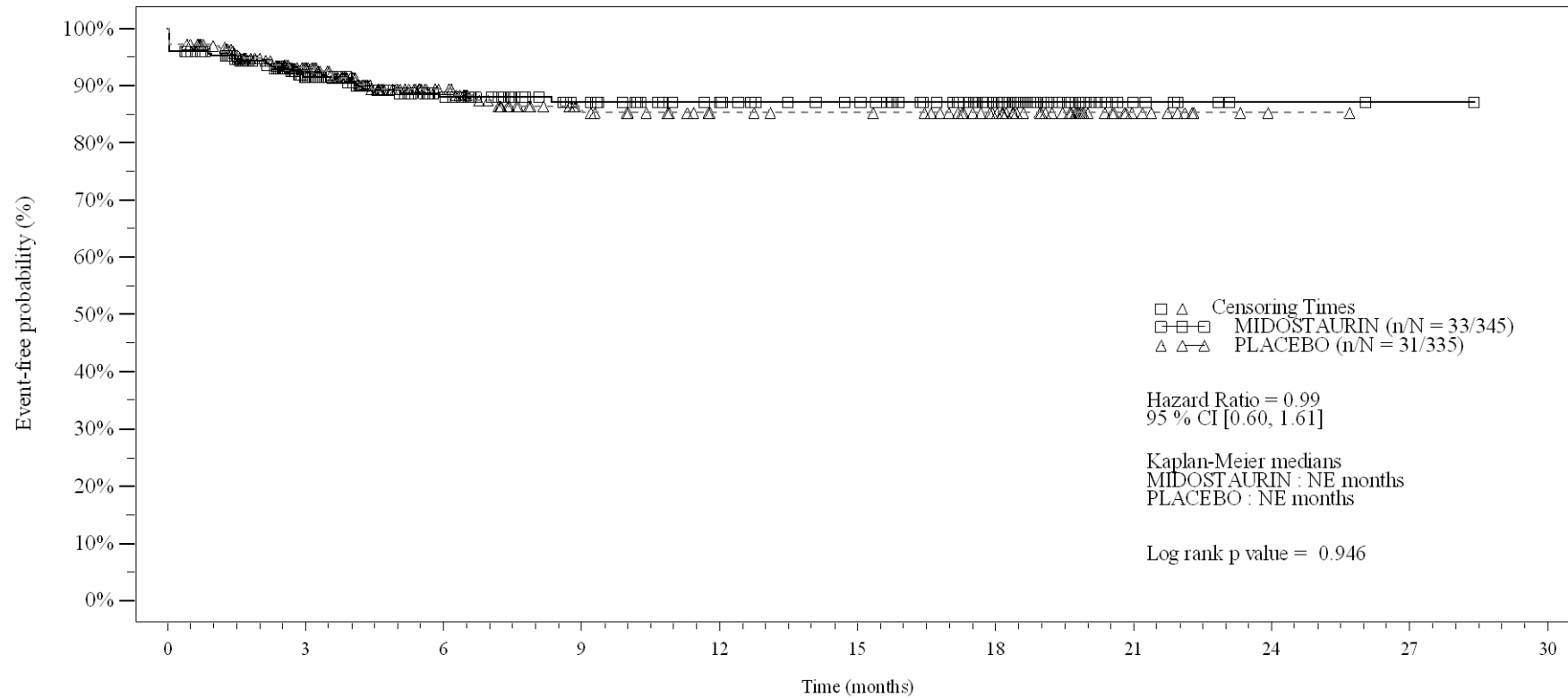
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	208	136	107	91	81	54	7	0	0	0
PLACEBO	335	193	110	76	58	55	42	12	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Nervous system disorders



No. of patients still at risk

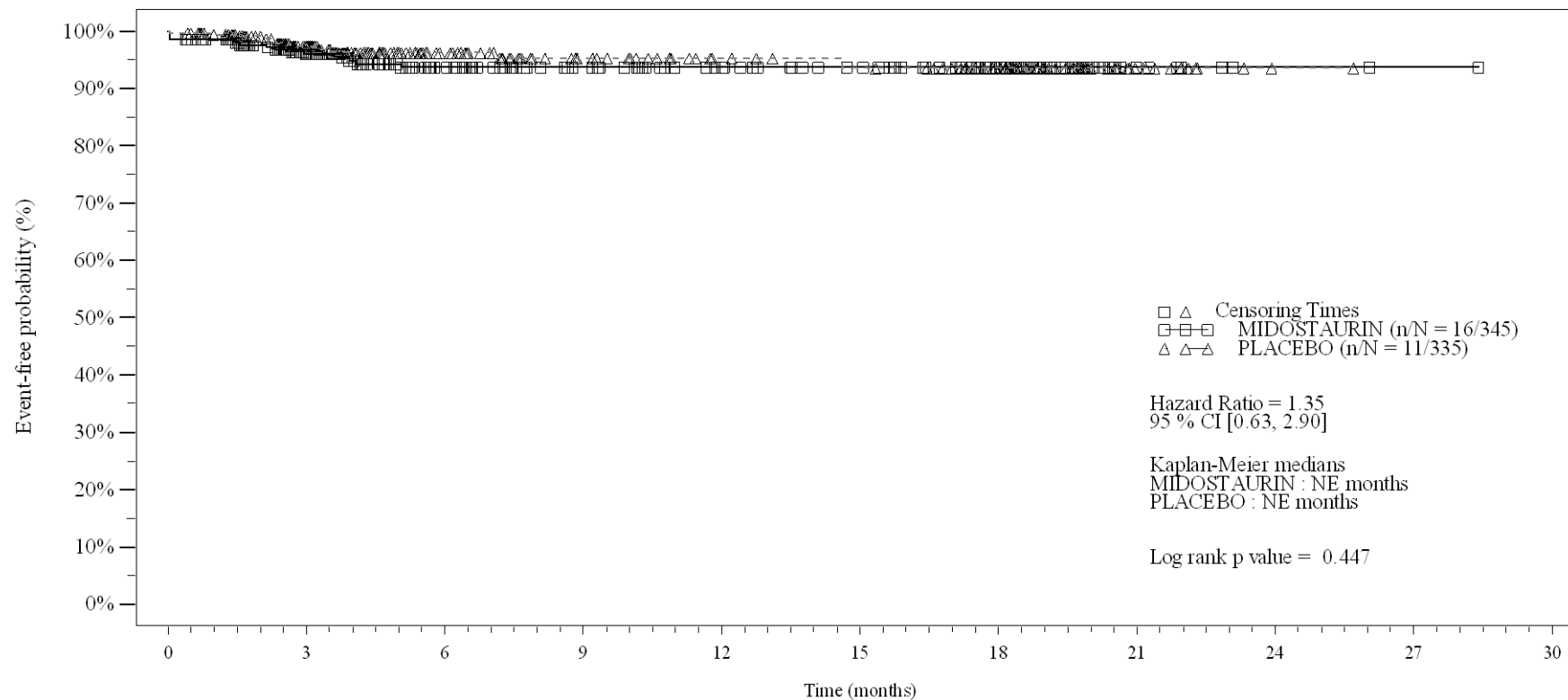
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	200	130	100	86	78	54	7	2	1	0
PLACEBO	335	178	101	70	56	54	42	12	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Syncope



No. of patients still at risk

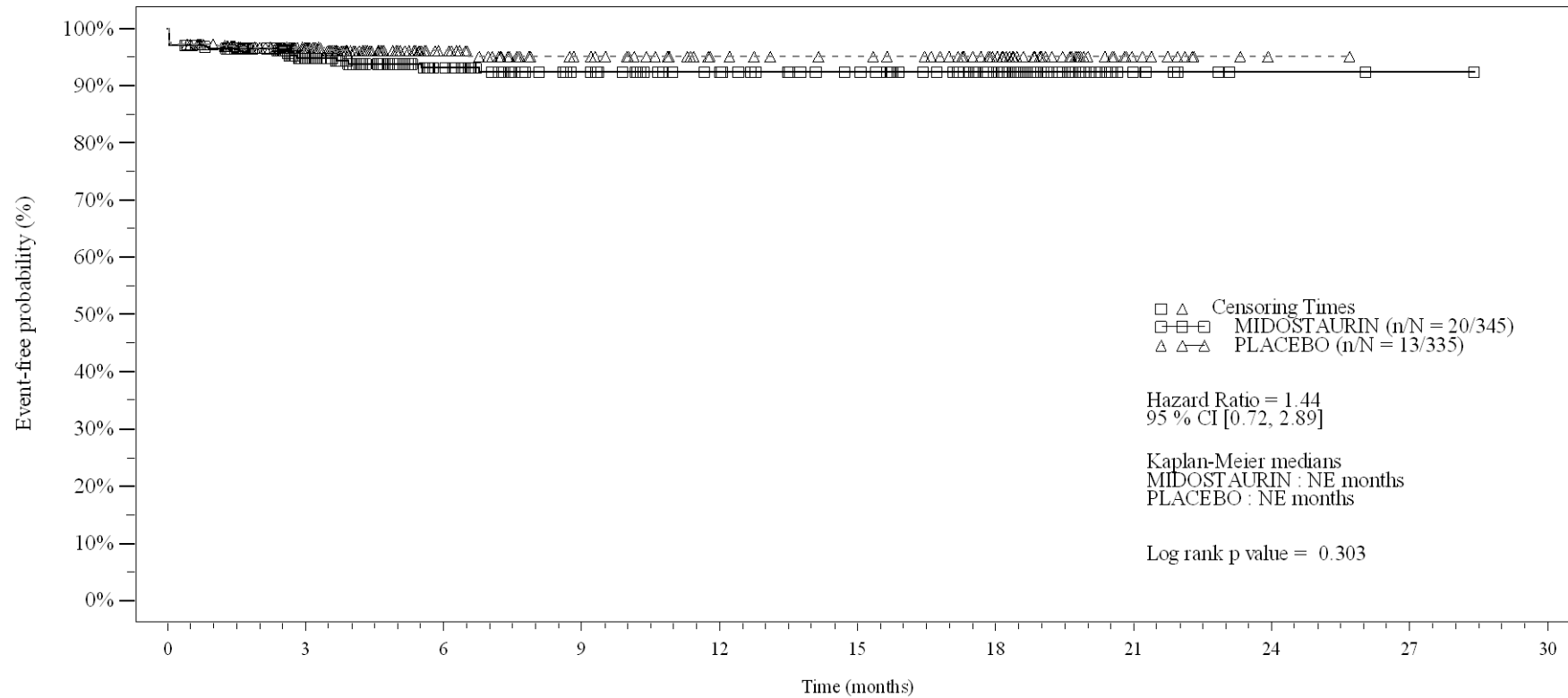
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	209	137	106	90	80	56	7	2	1	0
PLACEBO	335	189	110	78	61	57	45	12	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Renal and urinary disorders



No. of patients still at risk

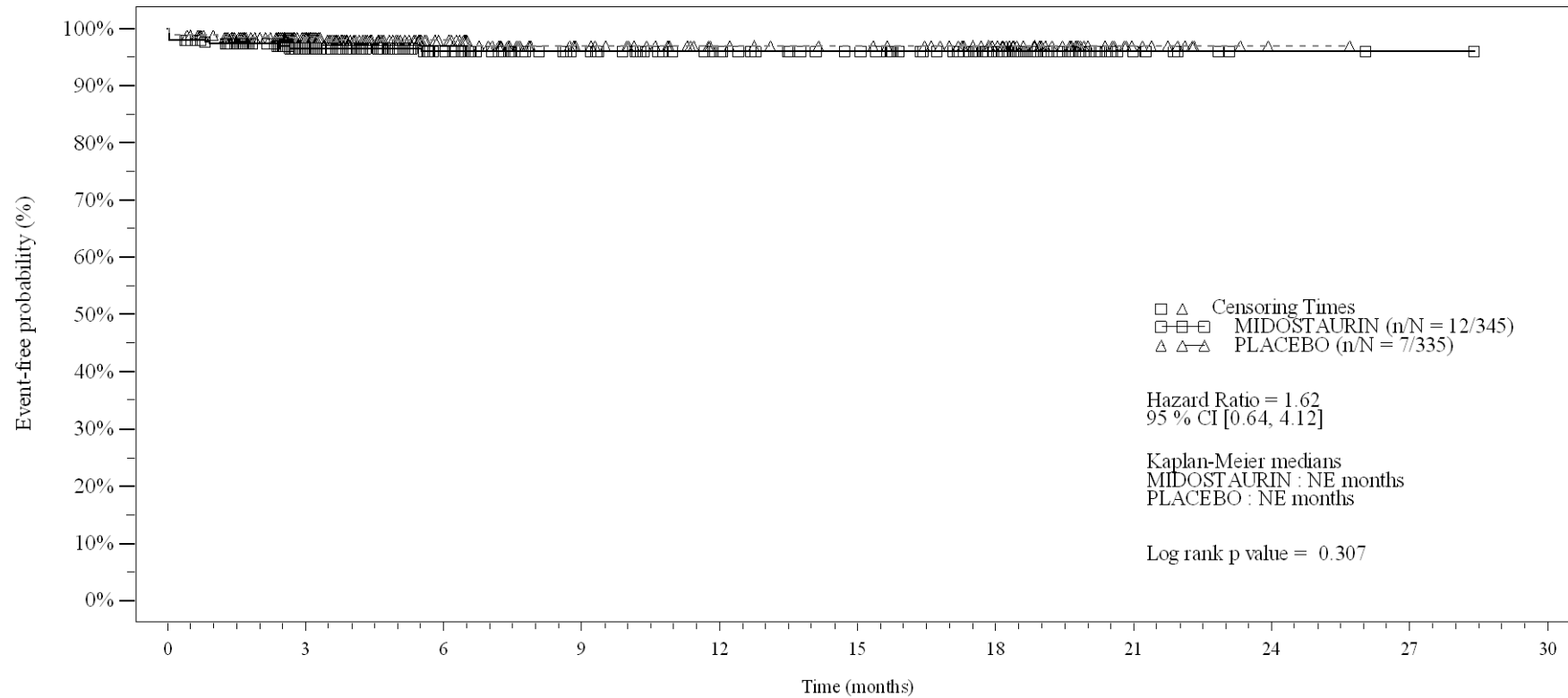
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	212	139	107	91	81	58	9	2	1	0
PLACEBO	335	189	110	80	63	59	45	12	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Renal failure



No. of patients still at risk

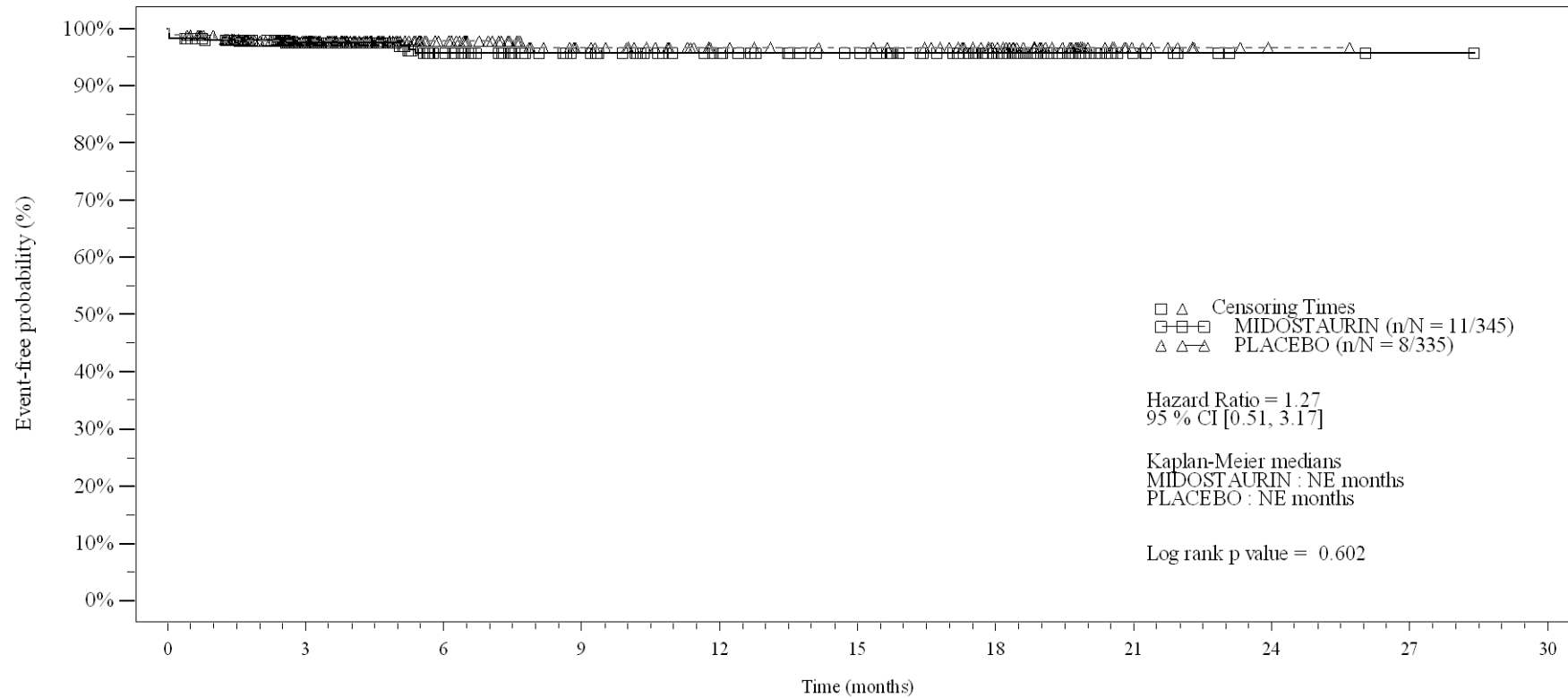
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	215	143	112	95	85	60	10	2	1	0
PLACEBO	335	194	113	81	63	59	45	12	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Reproductive system and breast disorders



No. of patients still at risk

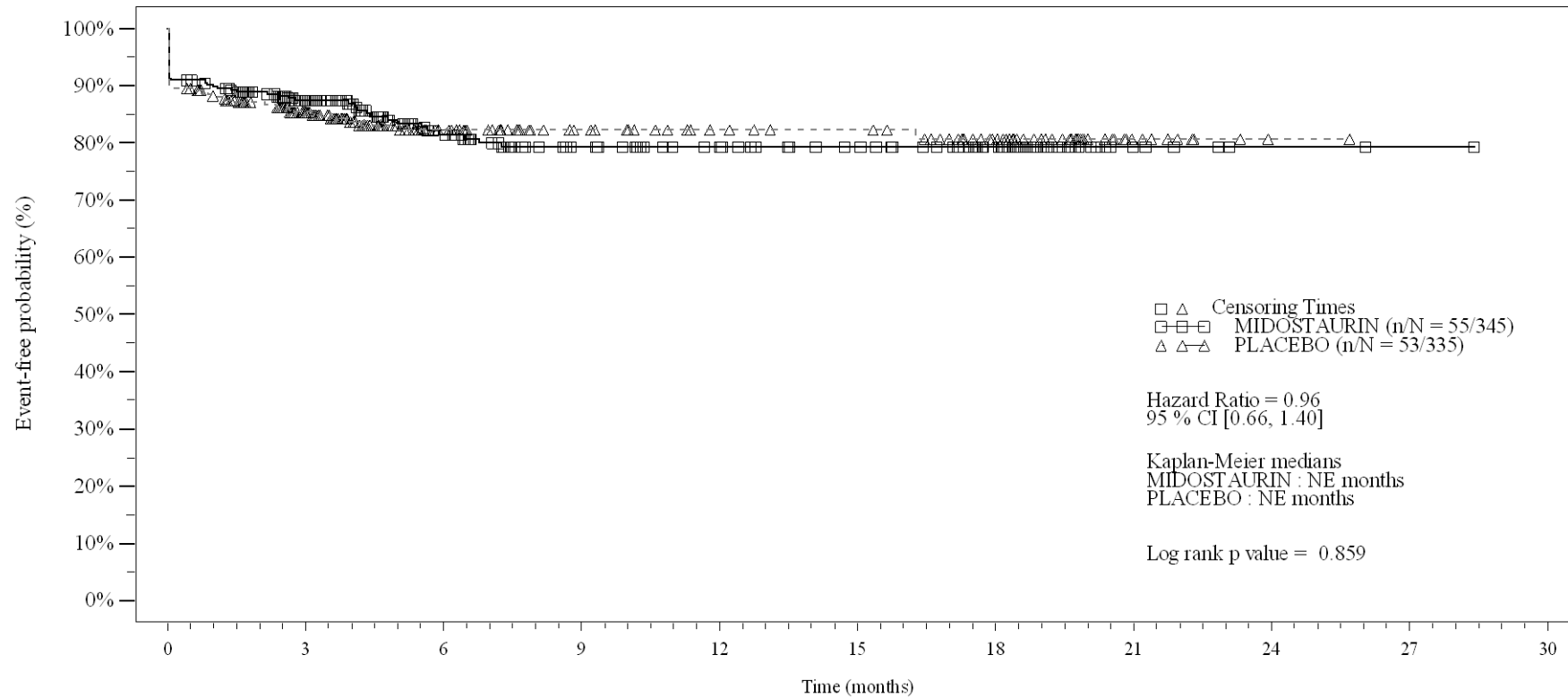
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	214	142	113	97	87	60	9	2	1	0
PLACEBO	335	189	112	80	62	58	44	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



No. of patients still at risk

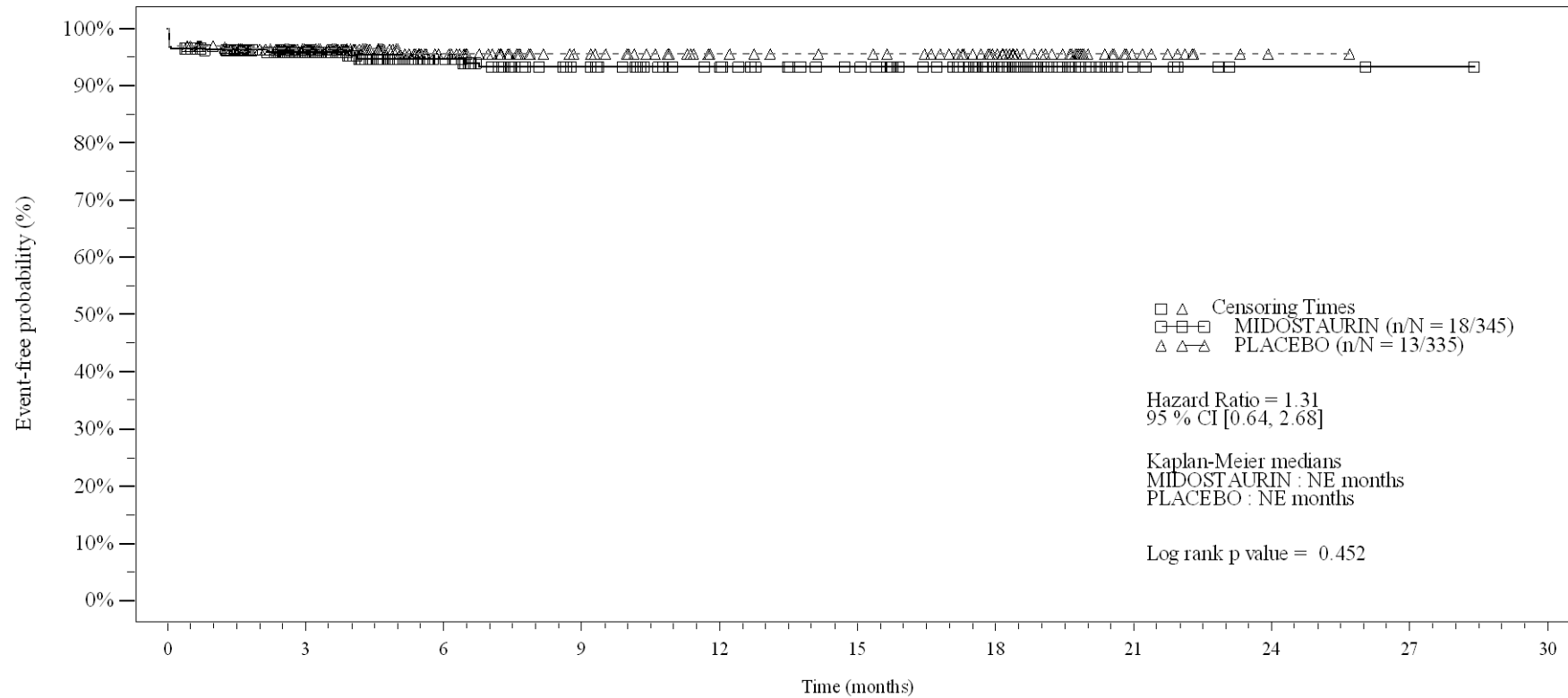
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	195	123	91	79	70	49	7	2	1	0
PLACEBO	335	172	96	69	56	53	39	10	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Dyspnoea



No. of patients still at risk

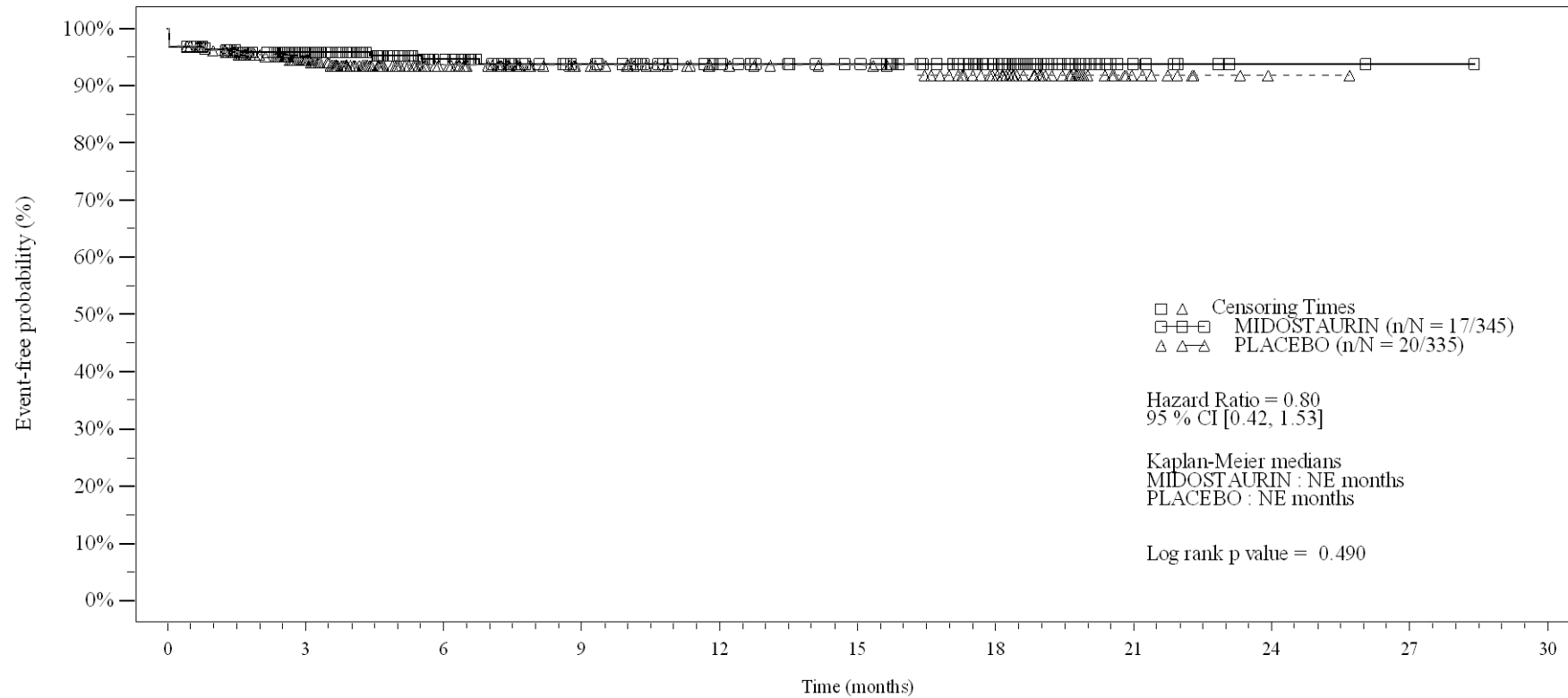
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	210	139	107	92	82	56	8	2	1	0
PLACEBO	335	191	110	79	61	57	43	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Pneumonitis



No. of patients still at risk

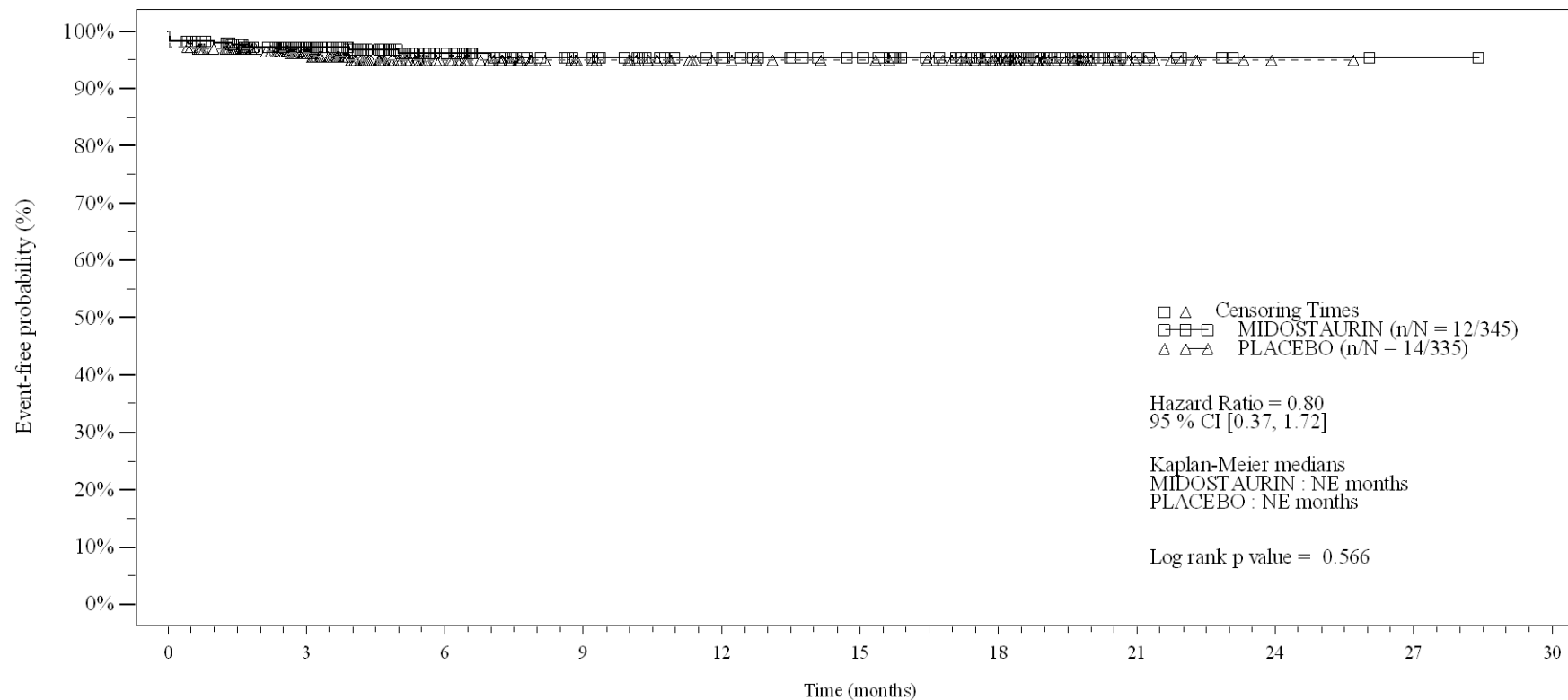
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	211	140	108	92	83	57	9	2	1	0
PLACEBO	335	186	107	77	61	57	43	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT: Hypoxia



No. of patients still at risk

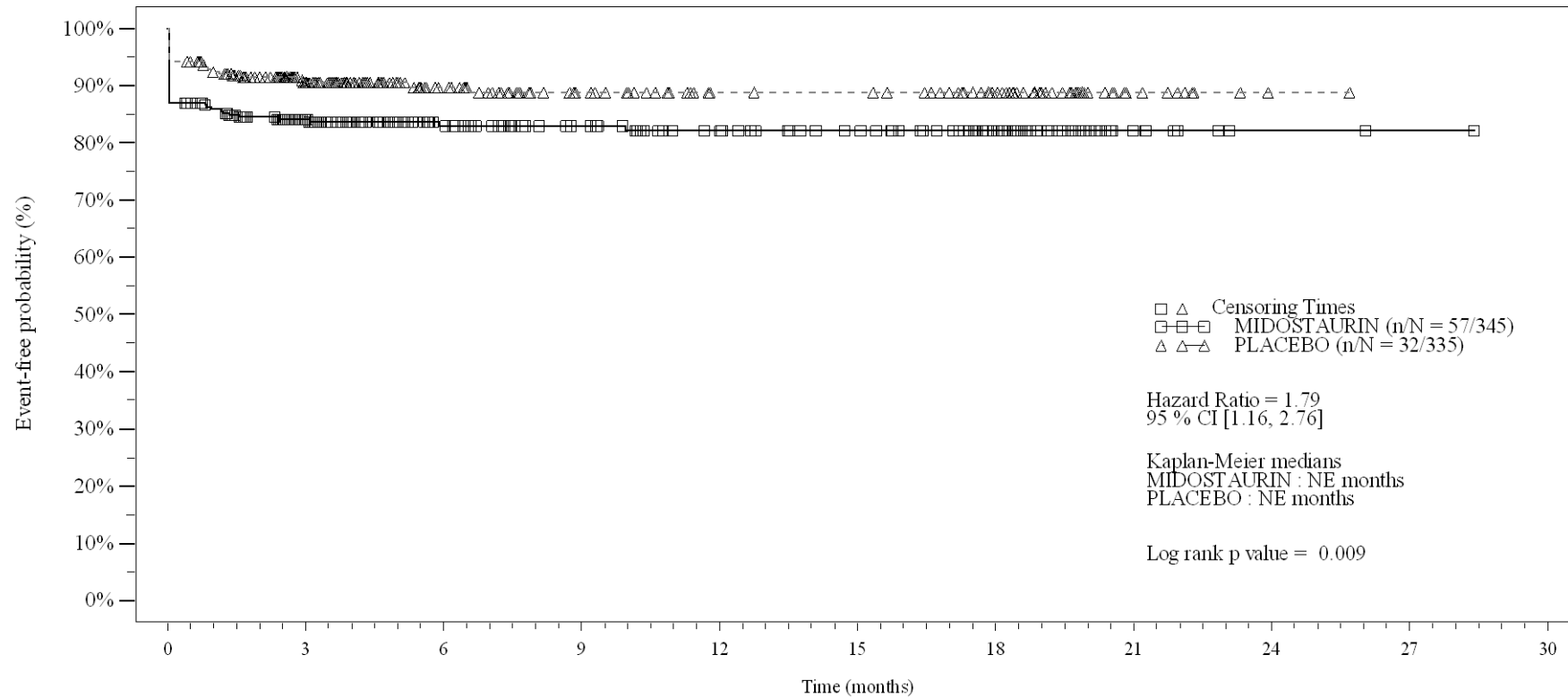
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	213	142	111	95	85	59	9	2	1	0
PLACEBO	335	187	109	77	61	57	43	10	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Skin and subcutaneous tissue disorders



No. of patients still at risk

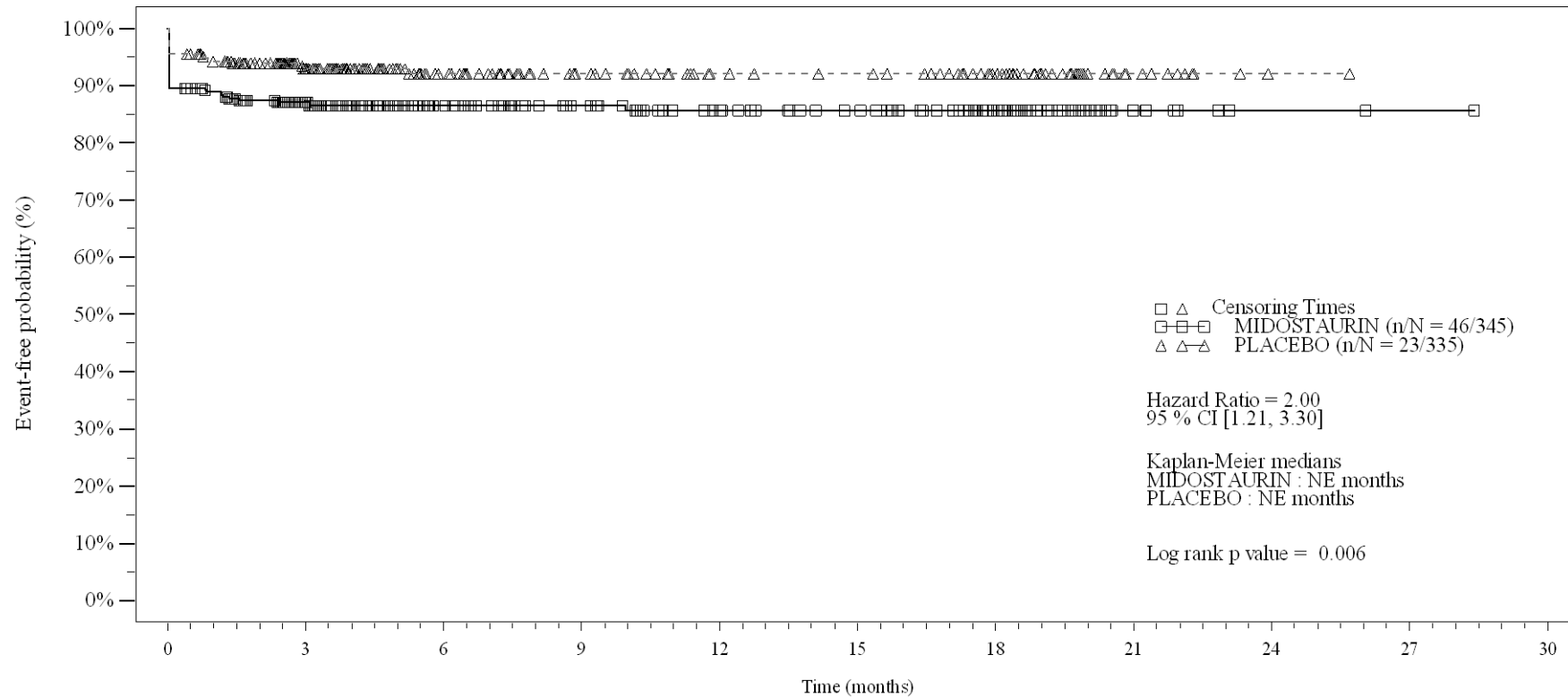
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	185	125	100	84	74	50	9	2	1	0
PLACEBO	335	178	103	73	56	55	41	10	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT: Dermatitis exfoliative



No. of patients still at risk

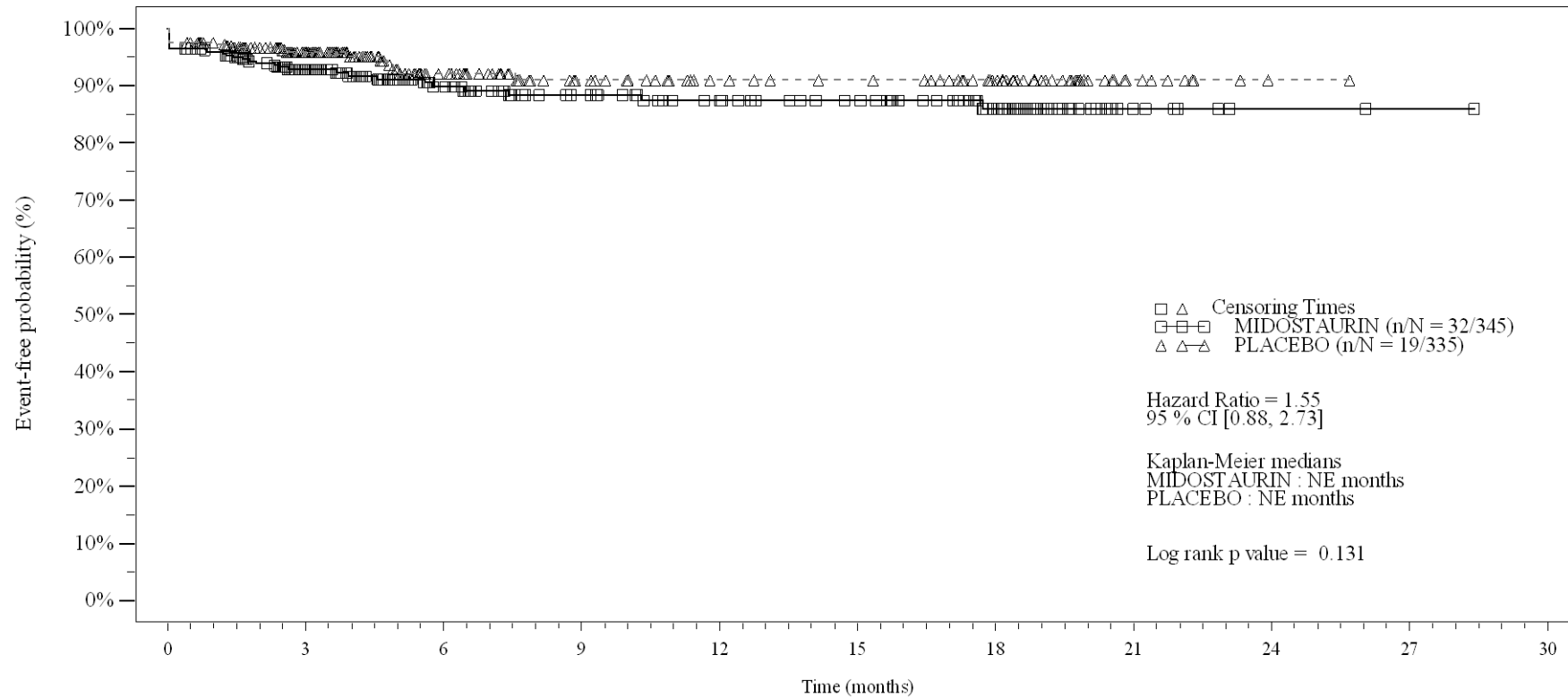
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	192	130	104	87	77	51	10	2	1	0
PLACEBO	335	184	107	77	59	56	42	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

SOC:Vascular disorders



No. of patients still at risk

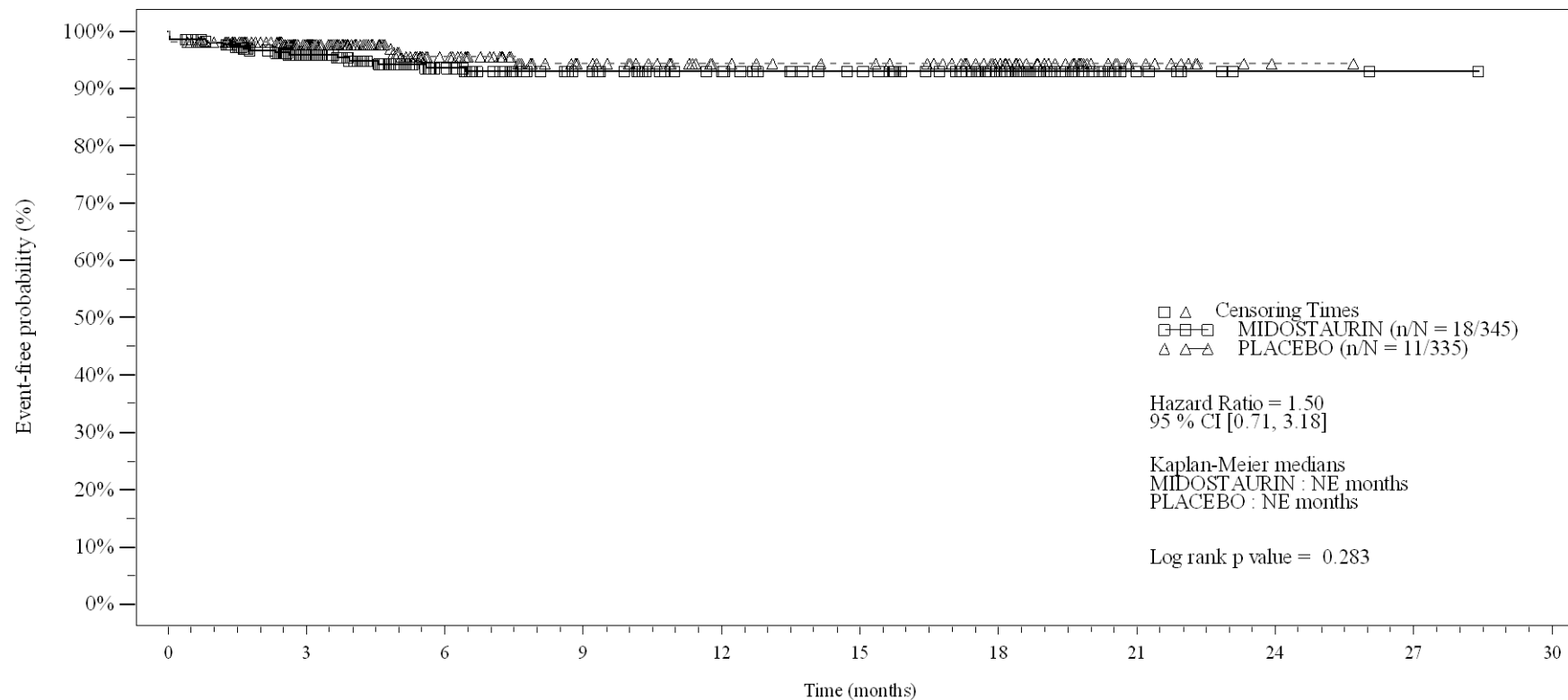
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	345	205	133	103	89	80	53	8	2	1	0
PLACEBO	335	187	103	70	55	51	39	10	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-2.2
Grade >=3 AE by SOC and PT: Kaplan Meier plot
(Safety Set)

PT:Hypotension



No. of patients still at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	345	212	140	109	95	85	58	8	2	1	0
PLACEBO	335	192	109	76	58	54	40	11	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 10% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Anhang 4-G.7.7: SUE (Alle außer Nordamerika)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2a (Page 1 of 7)
SAE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Blood and lymphatic system disorders							
Total	39 / 229 (17.0)	NE [NE, NE]	41 / 226 (18.1)	NE [NE, NE]	0.89	[0.57, 1.38]	0.590
Febrile neutropenia	36 / 229 (15.7)	NE [NE, NE]	35 / 226 (15.5)	NE [NE, NE]	0.98	[0.61, 1.56]	0.922

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2a (Page 2 of 7)
SAE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cardiac disorders							
Total	10 / 229 (4.4)	NE [NE, NE]	9 / 226 (4.0)	NE [NE, NE]	1.05	[0.42, 2.58]	0.923

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_32a.sas@@/main/8 27JUN23:15:43

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2a (Page 3 of 7)
 SAE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Gastrointestinal disorders							
Total	23 / 229 (10.0)	NE [NE, NE]	26 / 226 (11.5)	NE [NE, NE]	0.83	[0.47, 1.45]	0.520

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_32a.sas@@/main/8 27JUN23:15:43

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2a (Page 4 of 7)
SAE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
General disorders and administration site conditions							
Total	12 / 229 (5.2)	NE [20.4, NE]	18 / 226 (8.0)	NE [NE, NE]	0.62	[0.30, 1.30]	0.200

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2a (Page 5 of 7)
SAE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Infections and infestations							
Total	65 / 229 (28.4)	NE [NE, NE]	62 / 226 (27.4)	NE [12.4, NE]	0.97	[0.68, 1.37]	0.873
Pneumonia	20 / 229 (8.7)	NE [NE, NE]	23 / 226 (10.2)	NE [NE, NE]	0.82	[0.45, 1.49]	0.503
Device related infection	13 / 229 (5.7)	NE [NE, NE]	10 / 226 (4.4)	NE [NE, NE]	1.22	[0.53, 2.78]	0.639
Sepsis	9 / 229 (3.9)	NE [NE, NE]	12 / 226 (5.3)	NE [NE, NE]	0.67	[0.28, 1.60]	0.368

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2a (Page 6 of 7)
SAE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Investigations							
Total	32 / 229 (14.0)	NE [NE, NE]	32 / 226 (14.2)	NE [NE, NE]	0.91	[0.56, 1.49]	0.765
Platelet count decreased	12 / 229 (5.2)	NE [NE, NE]	18 / 226 (8.0)	NE [NE, NE]	0.61	[0.29, 1.26]	0.184
Neutrophil count decreased	9 / 229 (3.9)	NE [NE, NE]	10 / 226 (4.4)	NE [NE, NE]	0.88	[0.36, 2.16]	0.774

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2a (Page 7 of 7)
SAE by SOC and PT: Time to first event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=229		PLACEBO N=226		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders							
Total	23 / 229 (10.0)	NE [NE, NE]	16 / 226 (7.1)	NE [NE, NE]	1.38	[0.73, 2.61]	0.326
Pneumonitis	11 / 229 (4.8)	NE [NE, NE]	10 / 226 (4.4)	NE [NE, NE]	1.06	[0.45, 2.50]	0.898

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

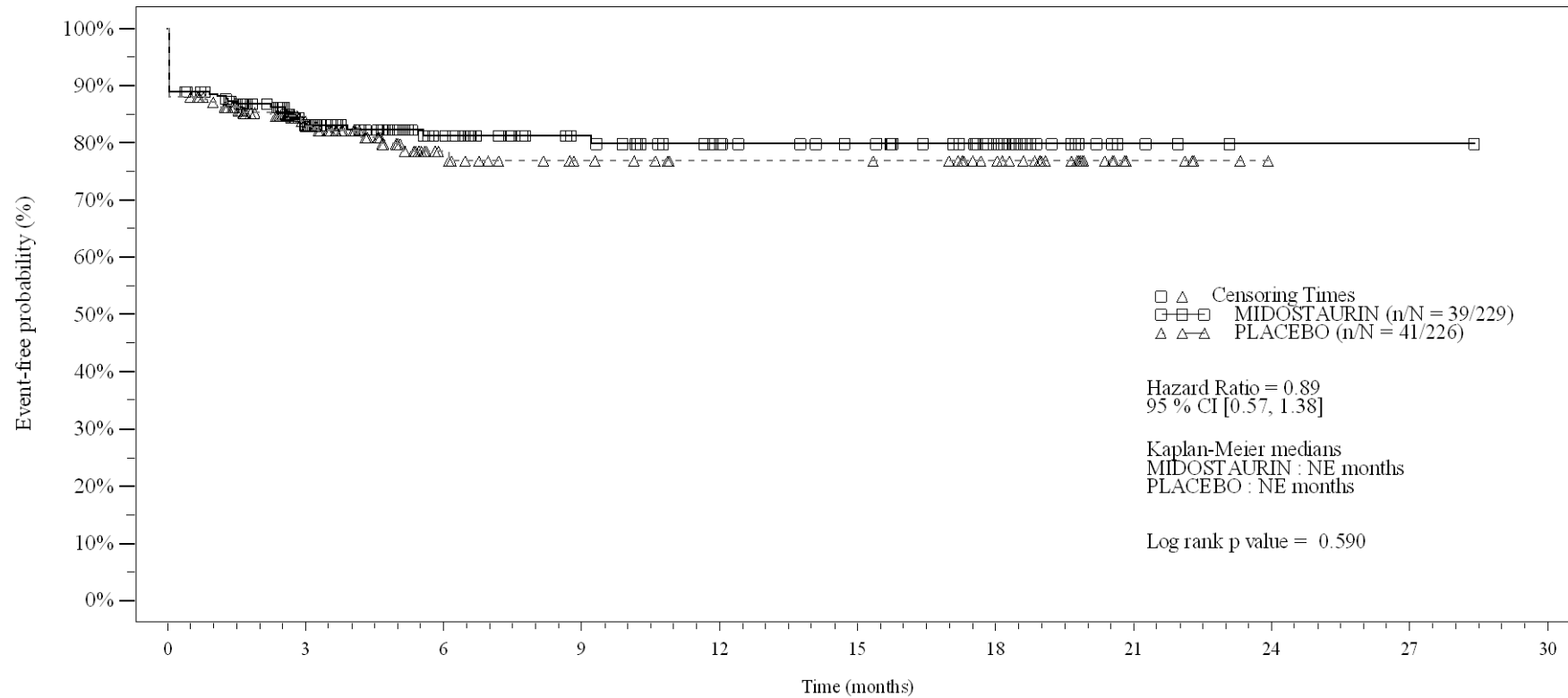
Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Anhang 4-G.7.8: SUE (Alle außer Nordamerika) – KMP

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Blood and lymphatic system disorders



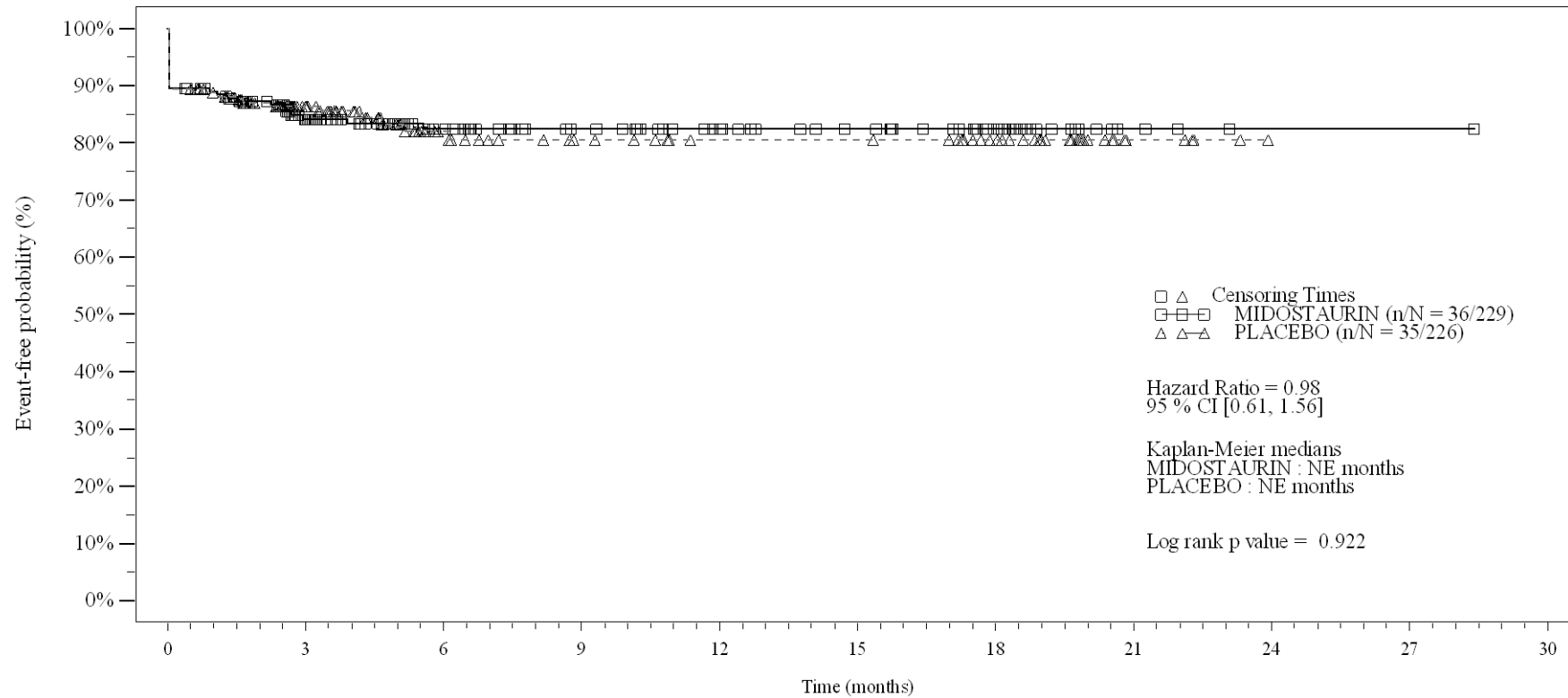
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229		121	77	58	47	41	27	5	1	1	0
PLACEBO	226		99	49	37	32	32	25	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Febrile neutropenia



No. of patients still at risk

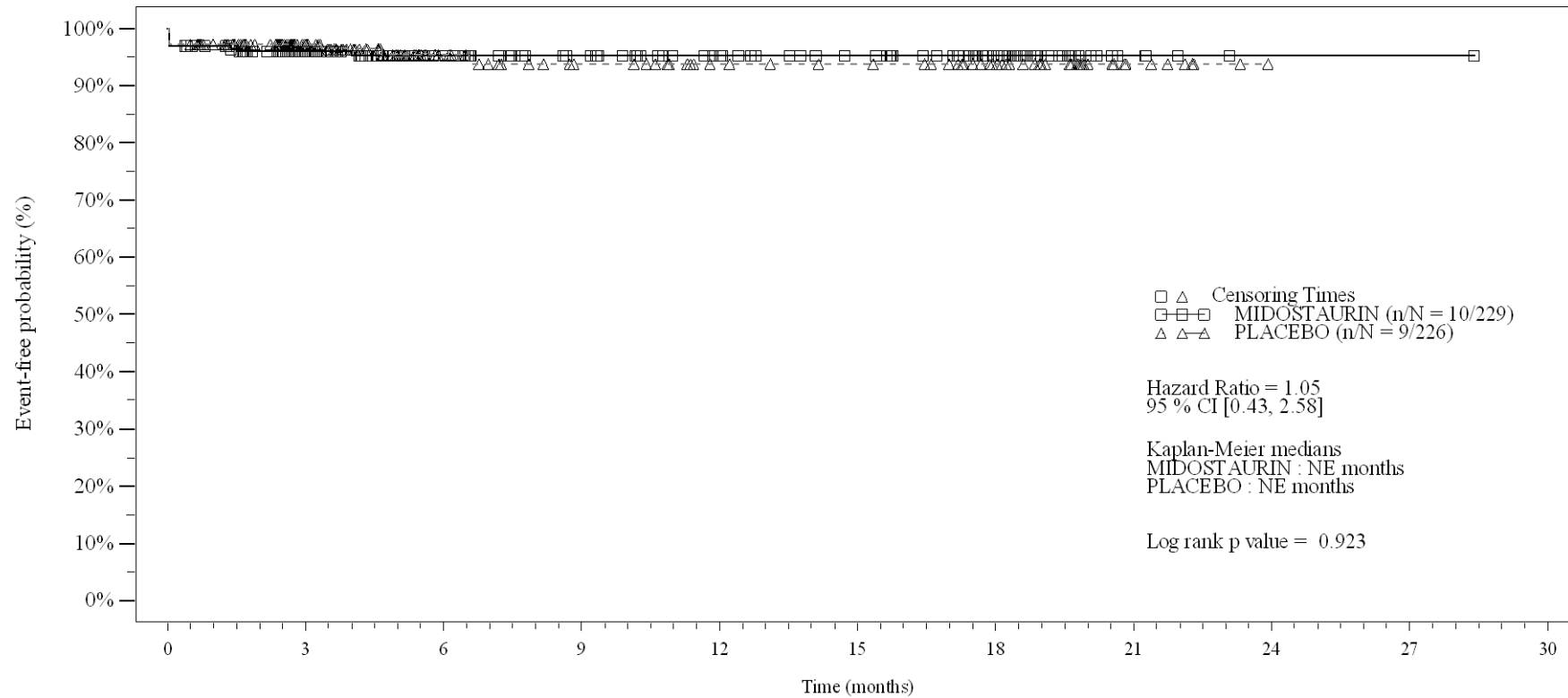
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	123	79	60	49	41	27	5	1	1	0
PLACEBO	226	103	53	41	35	35	27	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Cardiac disorders



No. of patients still at risk

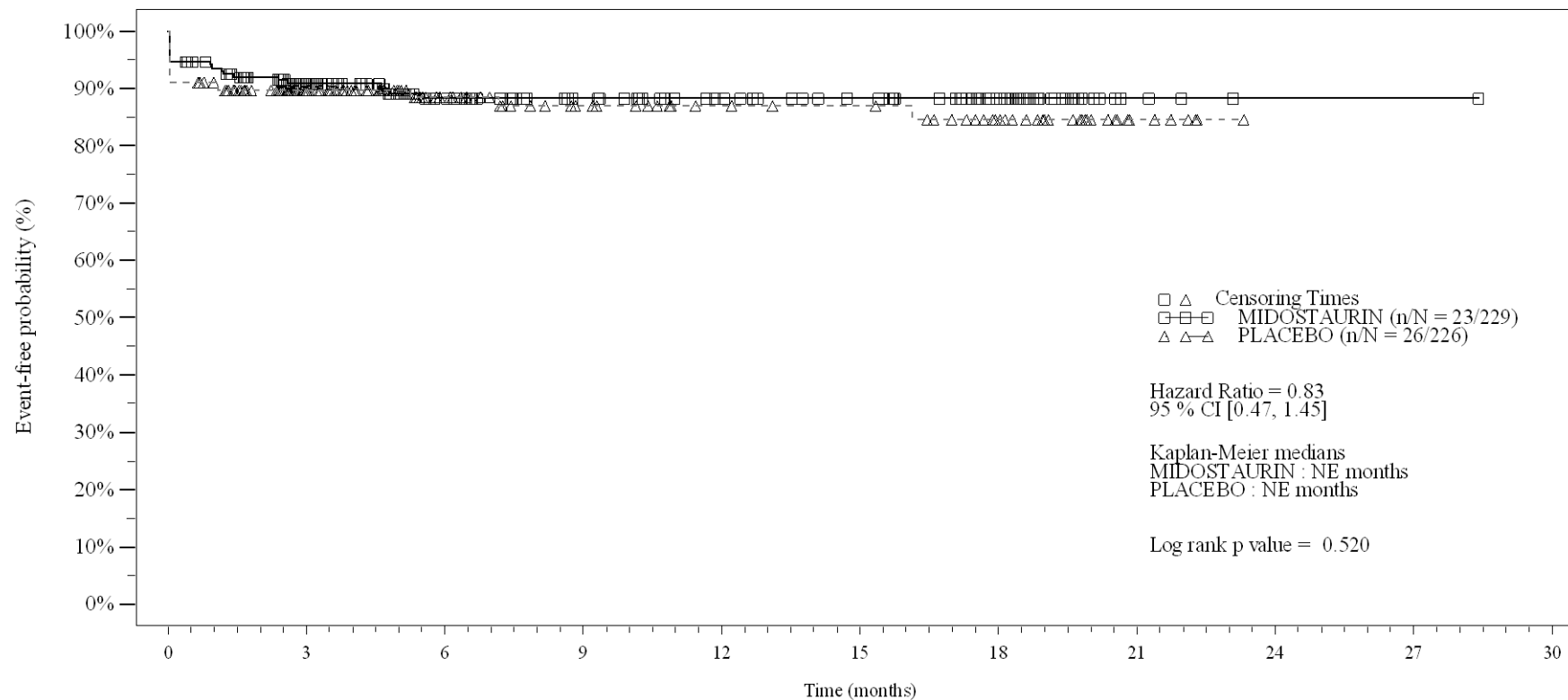
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	98	81	67	58	36	6	1	1	0
PLACEBO	226	121	69	53	44	41	30	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Gastrointestinal disorders



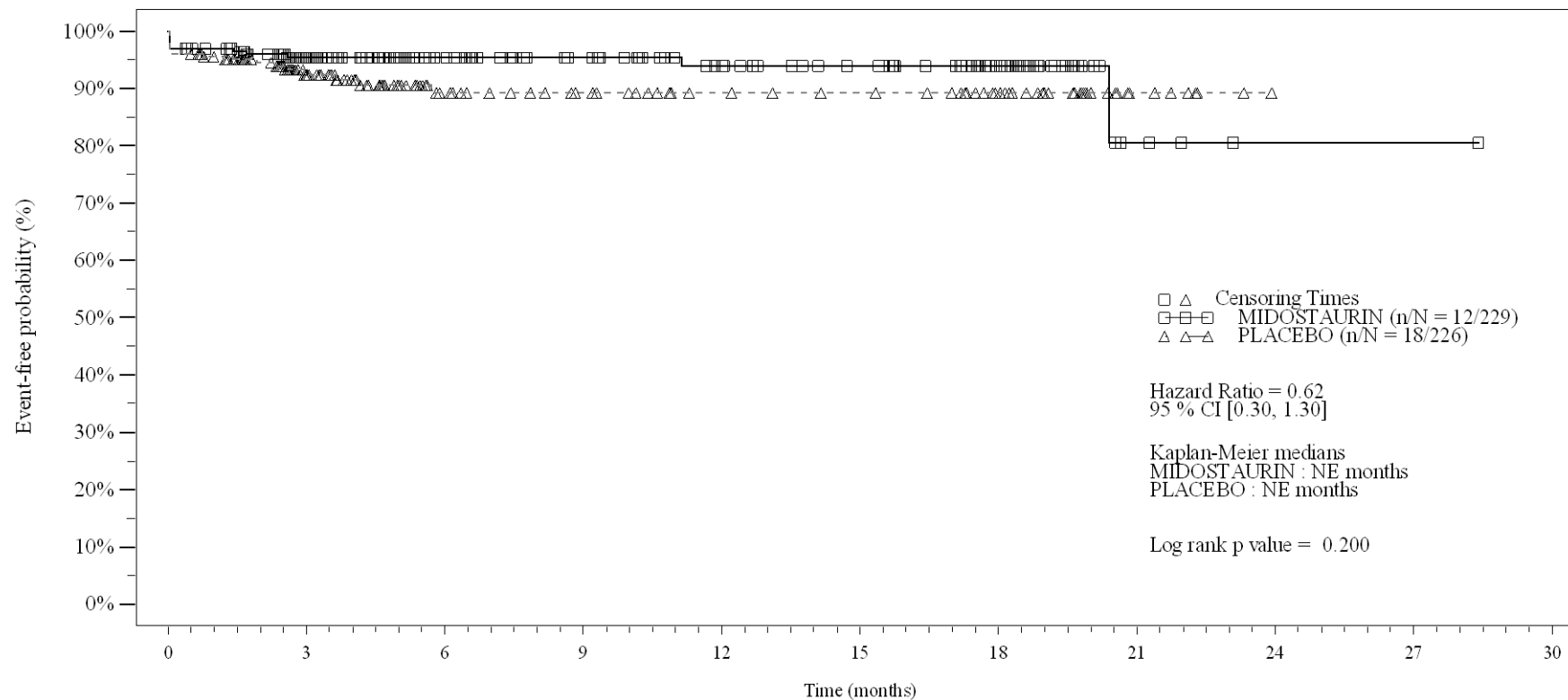
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	135	91	71	59	51	33	5	1	1	1	0
PLACEBO	226	112	64	47	39	37	27	6	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:General disorders and administration site conditions



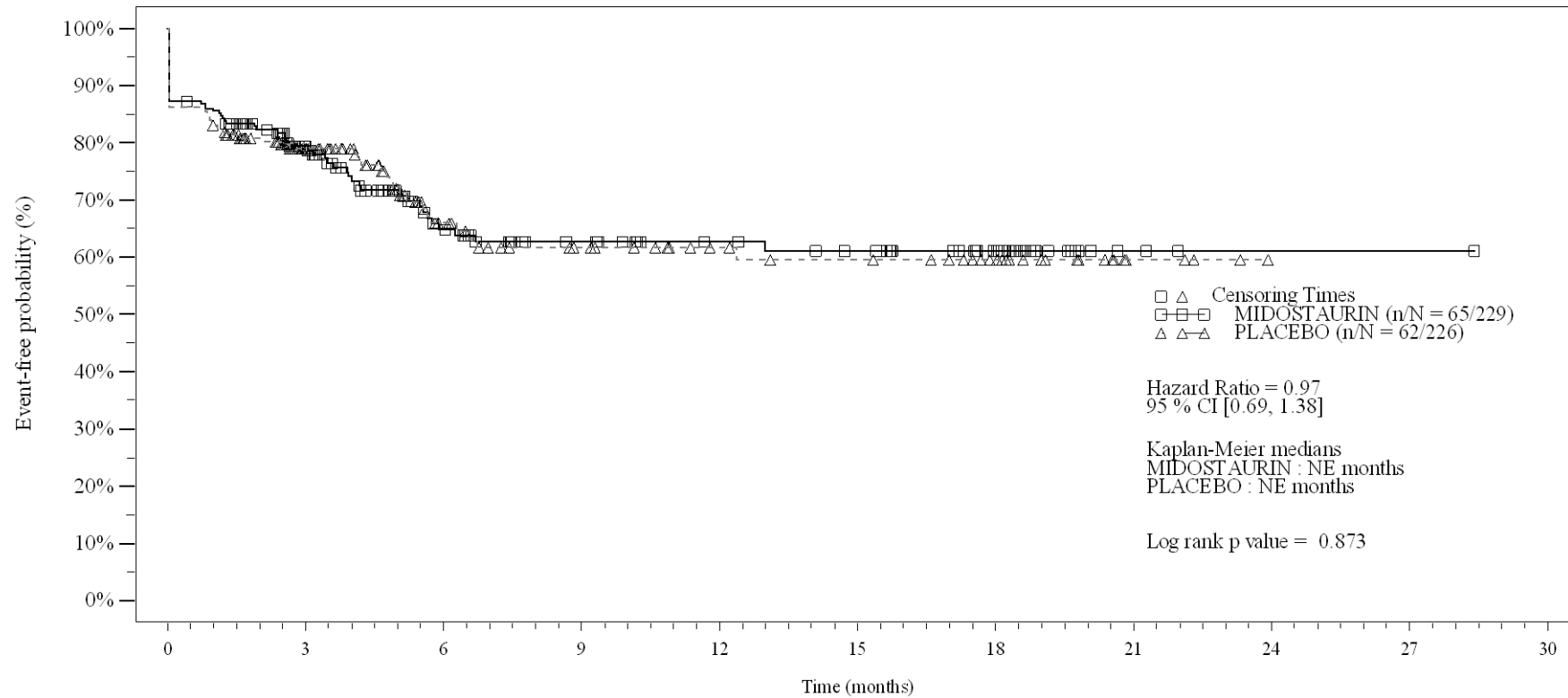
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	142	99	80	65	56	35	4	1	1	1	0
PLACEBO	226	116	65	52	43	40	30	7	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Infections and infestations



No. of patients still at risk

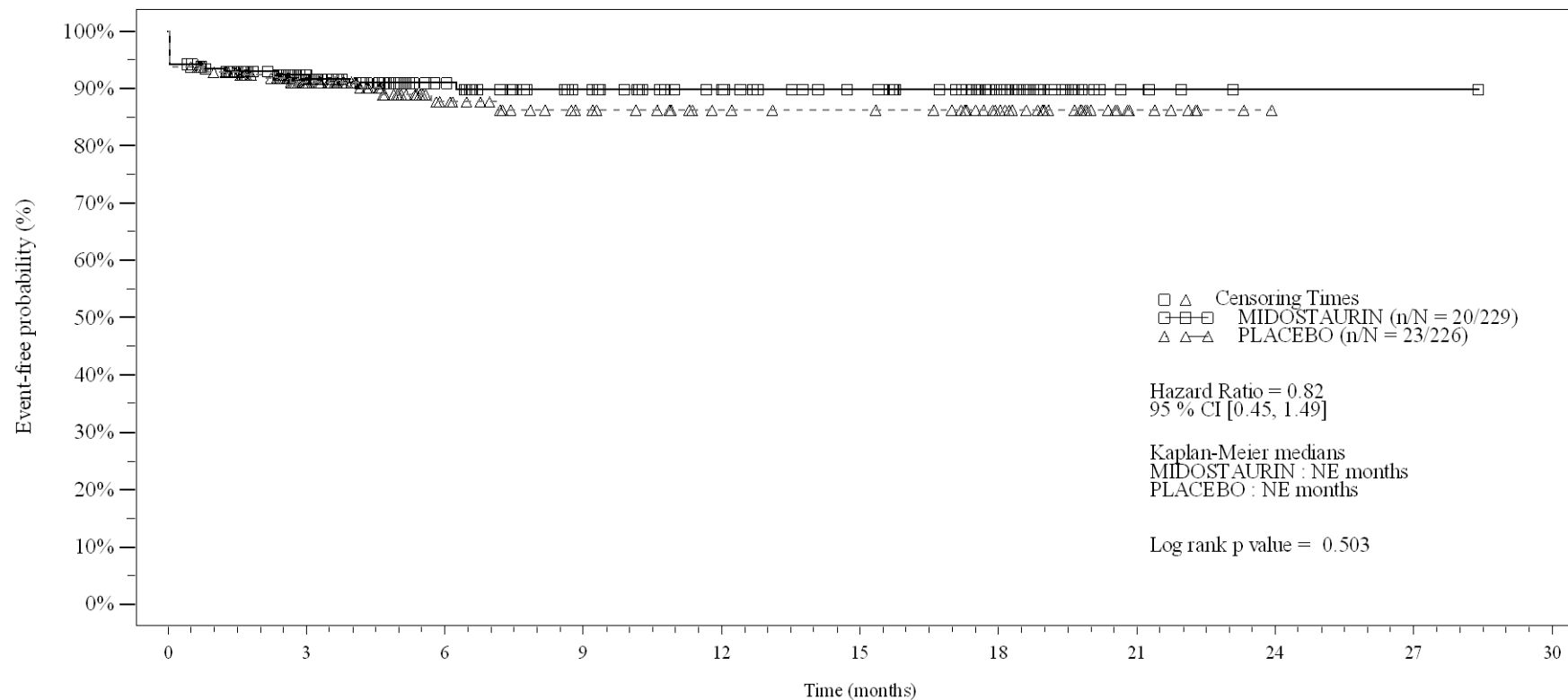
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	229	120	64	48	41	37	24	3	1	1	0
PLACEBO	226	100	51	37	29	26	19	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Pneumonia



No. of patients still at risk

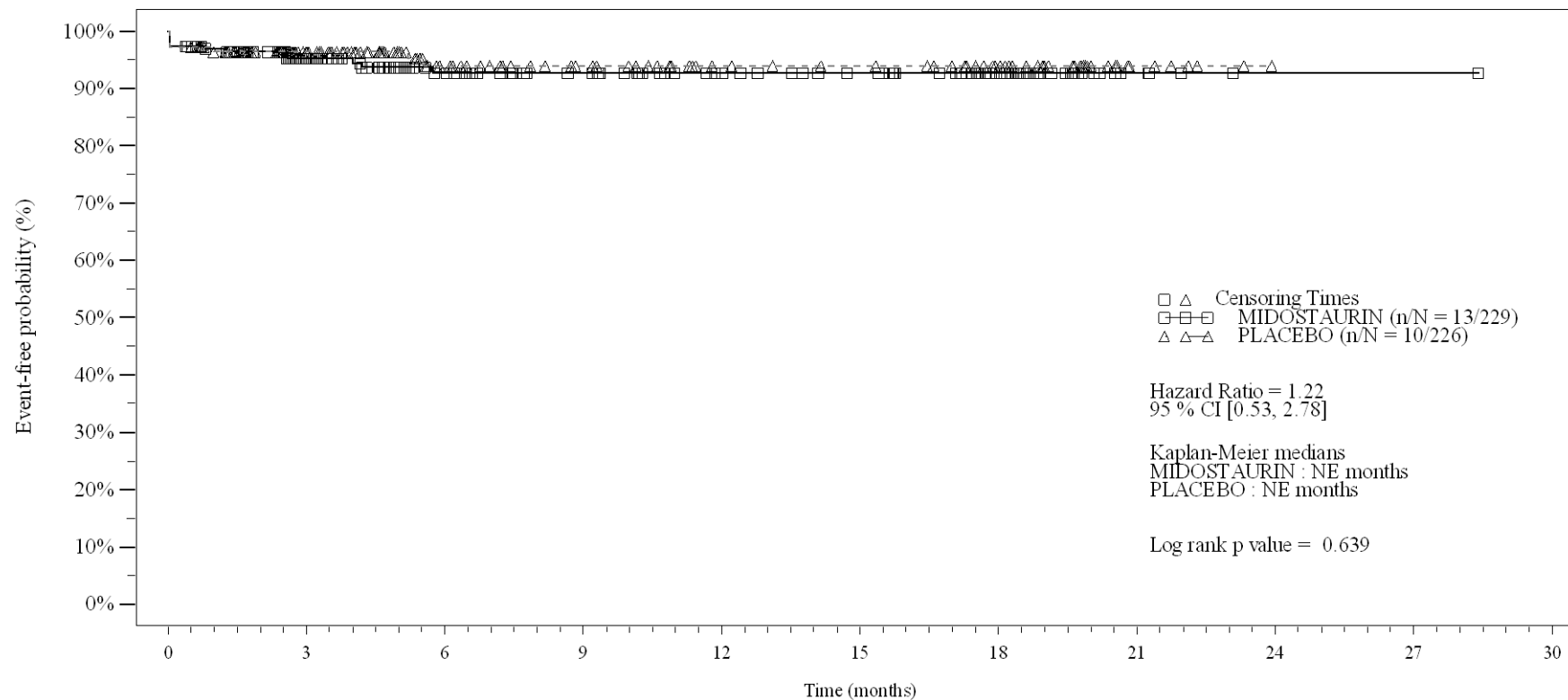
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	137	91	72	60	51	33	5	1	1	0
PLACEBO	226	113	65	50	41	39	29	7	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT: Device related infection



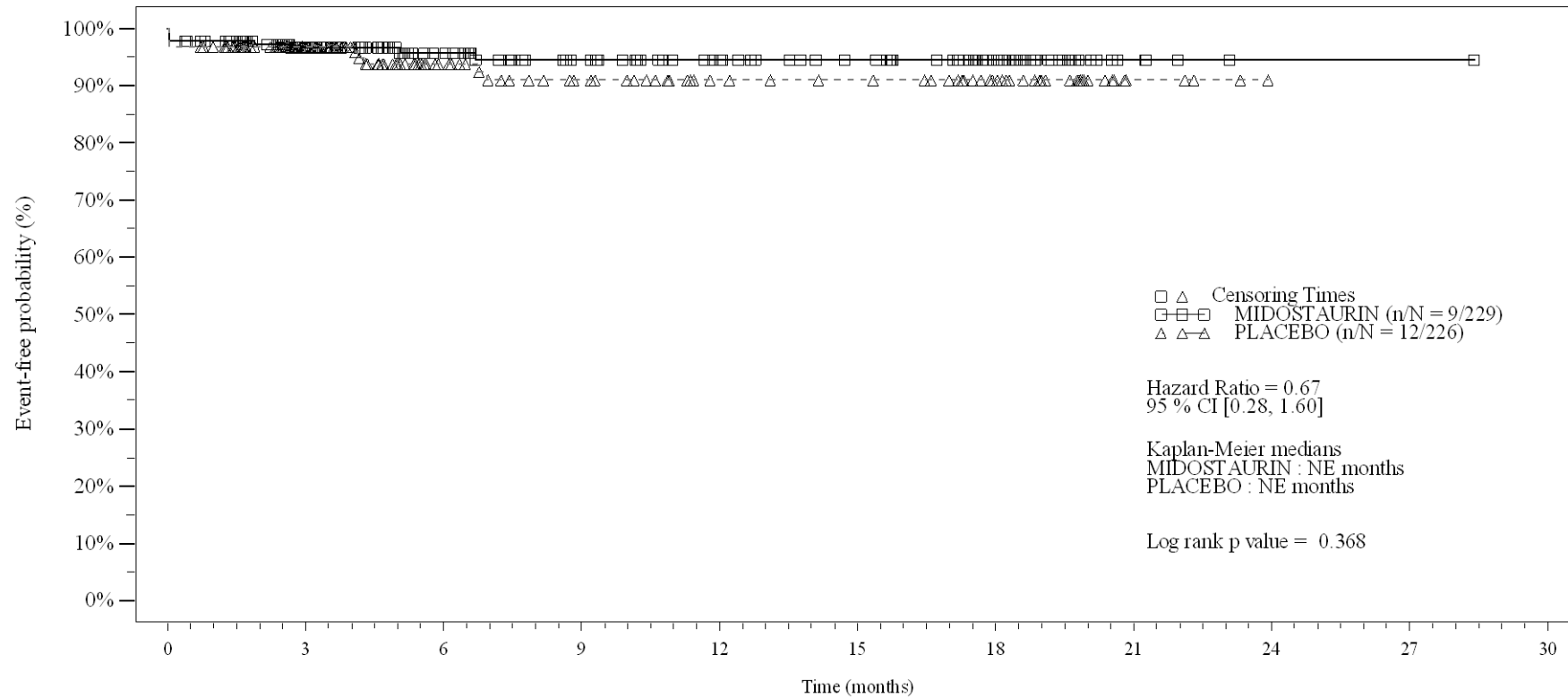
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	140	93	76	63	56	35	6	1	1	1	0
PLACEBO	226	121	72	55	43	40	30	6	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Sepsis



No. of patients still at risk

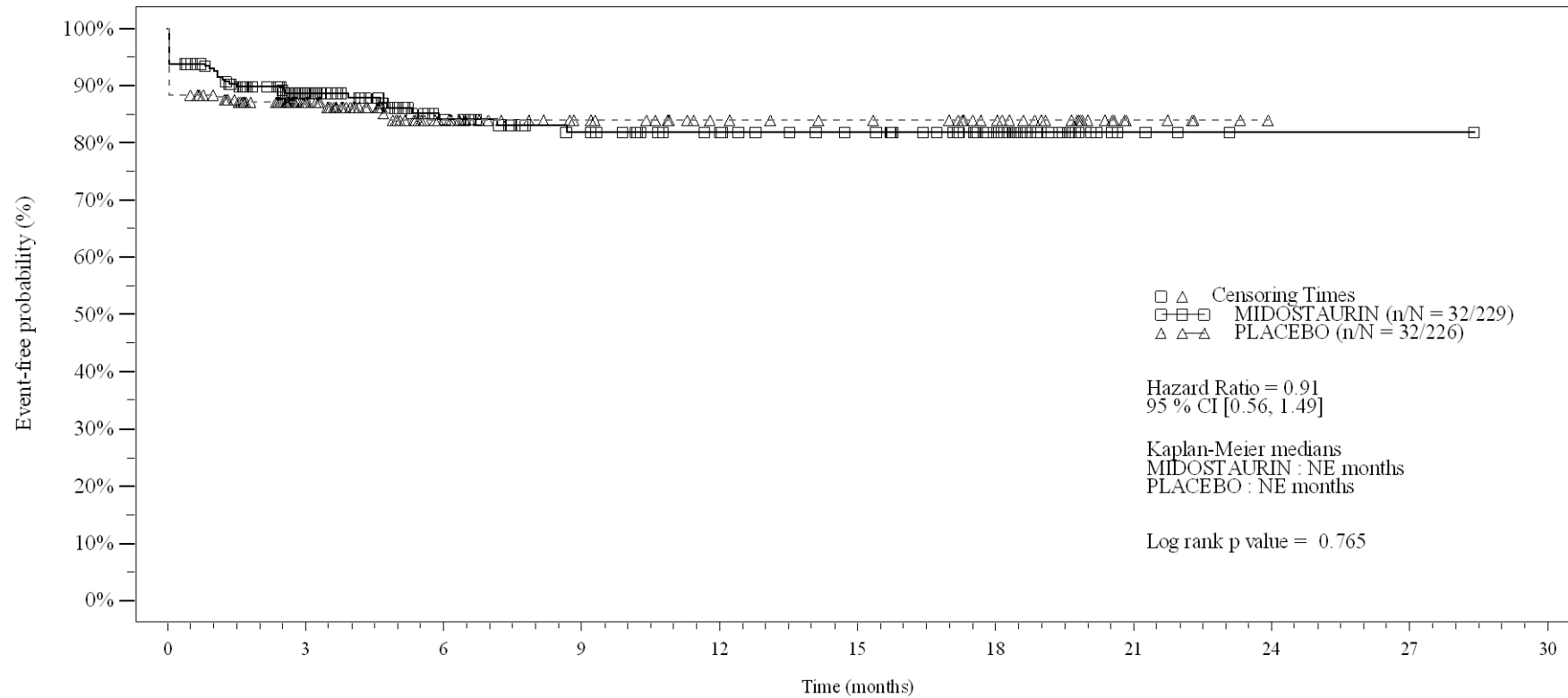
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	142	96	75	61	52	32	5	1	1	0
PLACEBO	226	122	71	53	41	38	27	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC: Investigations



No. of patients still at risk

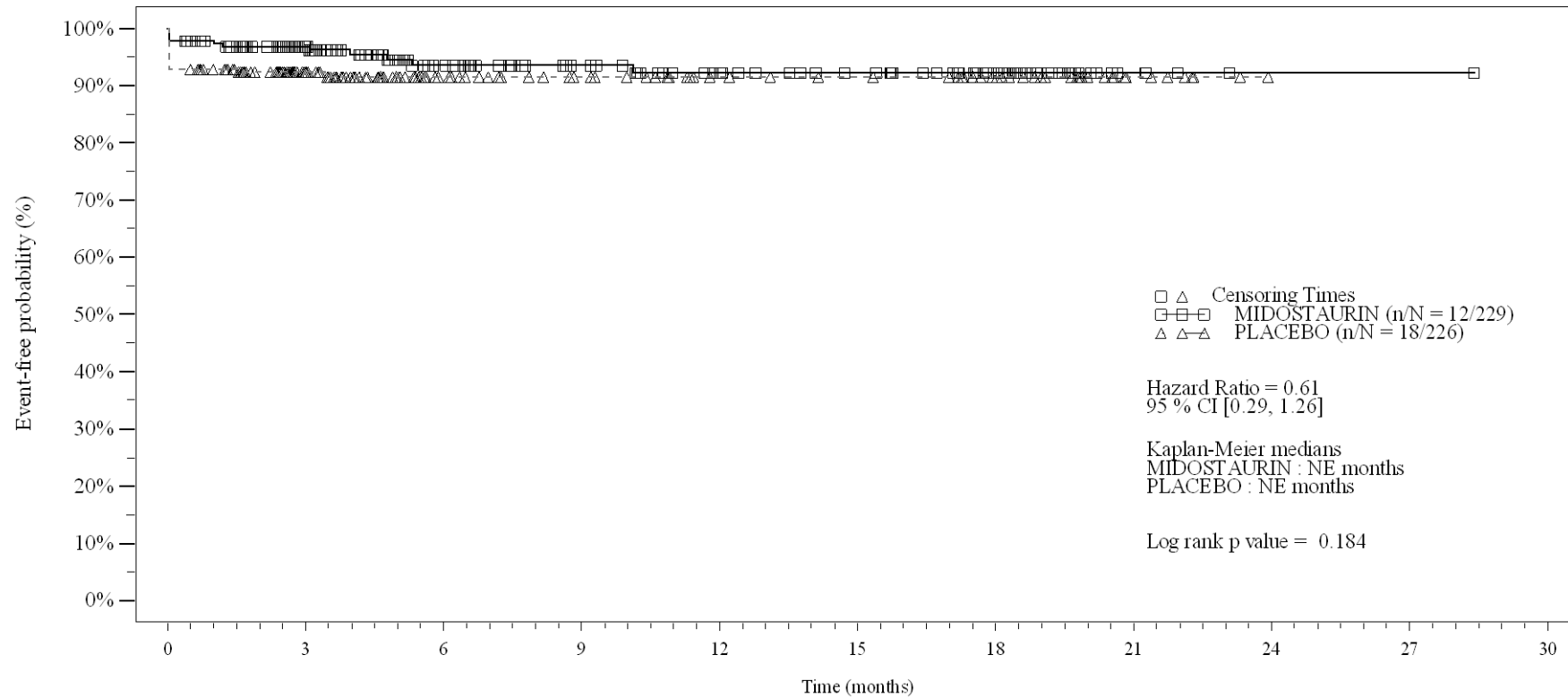
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	132	85	67	57	50	33	4	1	1	0
PLACEBO	226	109	58	43	34	31	24	5	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Platelet count decreased



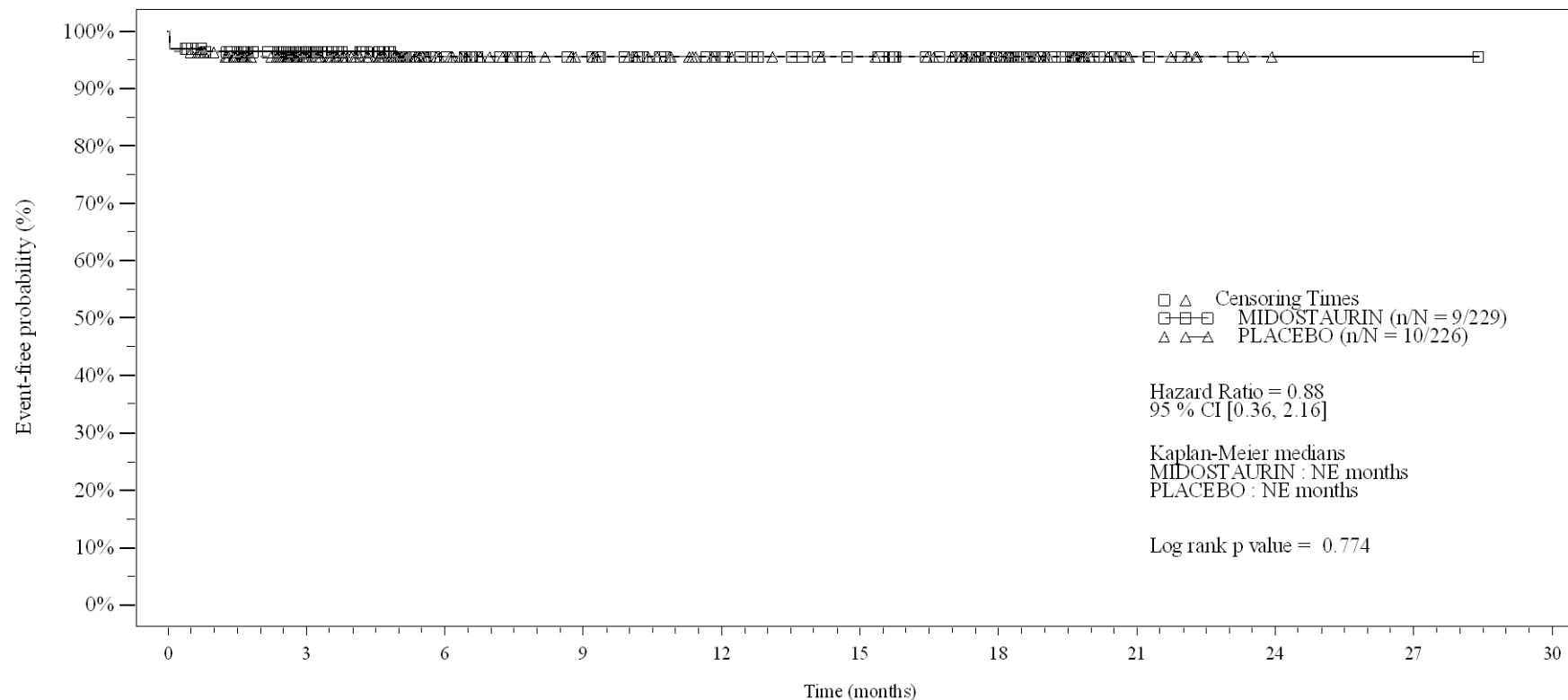
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	143	95	75	61	53	35	6	1	1	1	0
PLACEBO	226	114	64	48	37	34	26	7	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Neutrophil count decreased



No. of patients still at risk

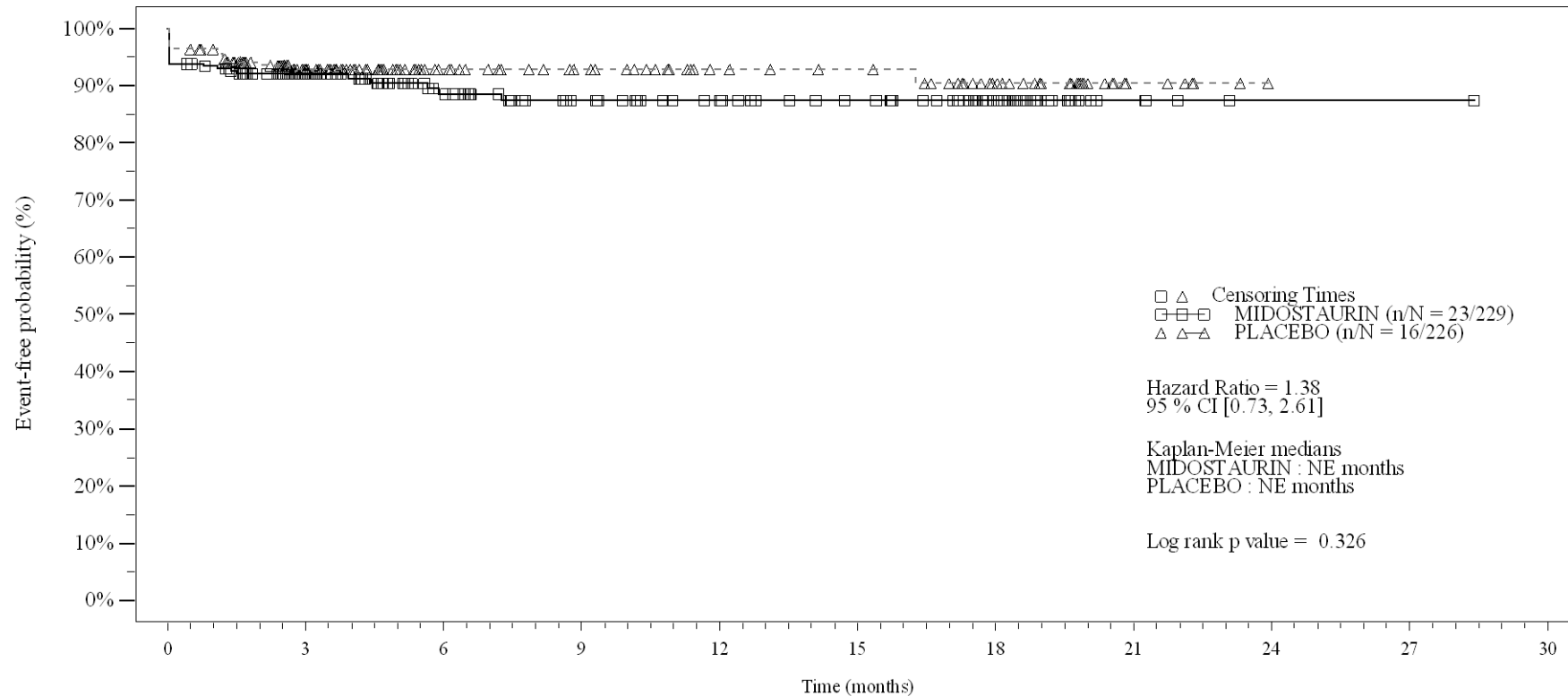
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	141	95	78	66	57	35	5	1	1	0
PLACEBO	226	119	69	53	41	38	28	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

SOC:Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



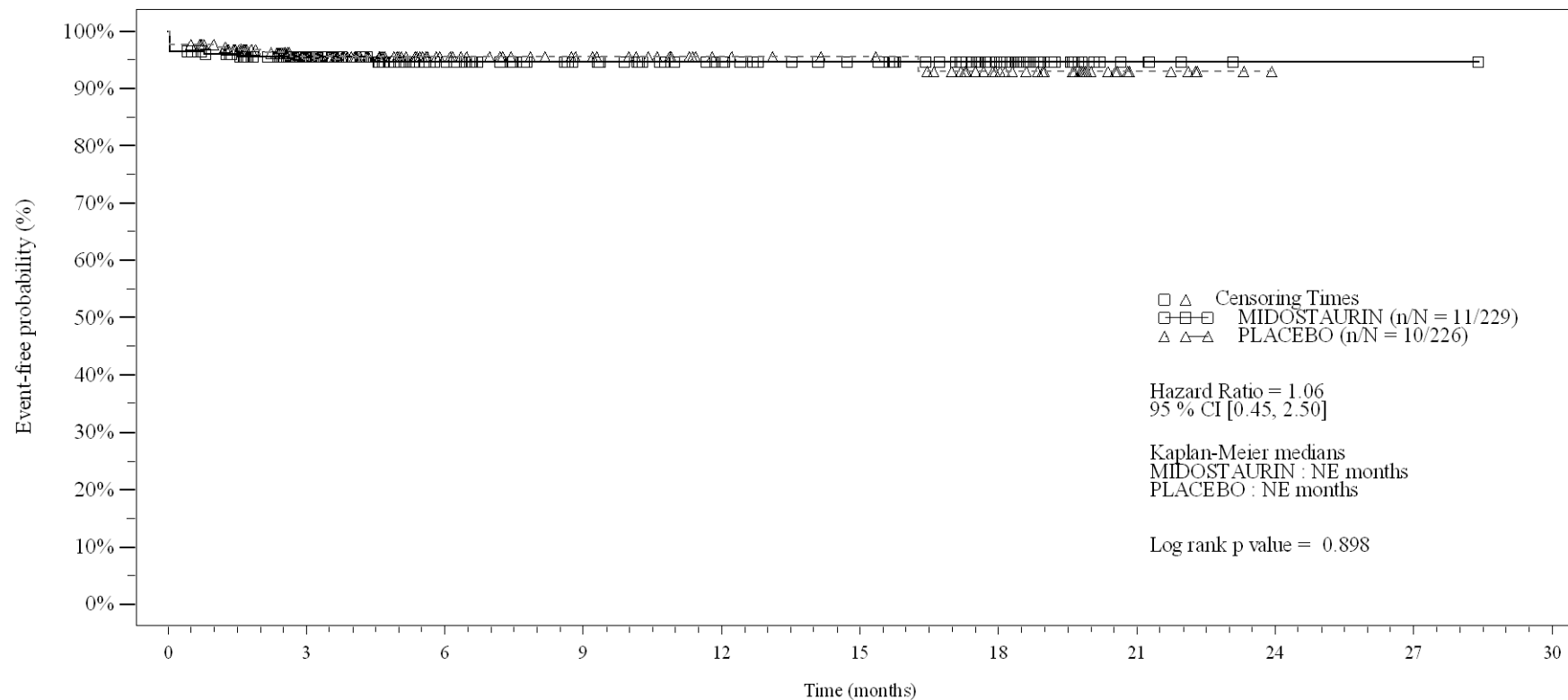
No. of patients still at risk											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOСТАURIN	229	137	91	71	60	52	33	6	1	1	0
PLACEBO	226	119	69	54	42	39	27	6	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2a
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (Non-North America)
(Safety Set)

PT:Pneumonitis



No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MIDOSTAURIN	229	141	95	75	62	54	34	6	1	1	1	0
PLACEBO	226	121	70	54	42	39	27	6	0	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Anhang 4-G.7.9: SUE (Nordamerika)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 1 of 11)
SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Blood and lymphatic system disorders							
Total	19 / 116 (16.4)	NE [NE, NE]	19 / 109 (17.4)	NE [NE, NE]	0.95	[0.50, 1.79]	0.852
Febrile neutropenia	16 / 116 (13.8)	NE [NE, NE]	17 / 109 (15.6)	NE [NE, NE]	0.90	[0.45, 1.78]	0.748

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 2 of 11)
 SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Cardiac disorders							
Total	12 / 116 (10.3)	NE [NE, NE]	7 / 109 (6.4)	NE [NE, NE]	1.60	[0.63, 4.06]	0.318

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 3 of 11)
SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Gastrointestinal disorders							
Total	10 / 116 (8.6)	NE [NE, NE]	15 / 109 (13.8)	NE [NE, NE]	0.62	[0.28, 1.37]	0.226

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_32b.sas@@/main/8 27JUN23:15:44

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 4 of 11)
SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
General disorders and administration site conditions							
Total	9 / 116 (7.8)	NE [NE, NE]	8 / 109 (7.3)	NE [NE, NE]	1.03	[0.40, 2.67]	0.950
Fatigue	6 / 116 (5.2)	NE [NE, NE]	4 / 109 (3.7)	NE [NE, NE]	1.35	[0.38, 4.79]	0.639

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 5 of 11)
SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Infections and infestations							
Total	41 / 116 (35.3)	6.4 [5.5, NE]	30 / 109 (27.5)	NE [5.3, NE]	1.27	[0.79, 2.04]	0.323
Neutropenic infection	10 / 116 (8.6)	NE [NE, NE]	7 / 109 (6.4)	NE [NE, NE]	1.33	[0.51, 3.51]	0.557
Sepsis	8 / 116 (6.9)	NE [NE, NE]	3 / 109 (2.8)	NE [NE, NE]	2.53	[0.67, 9.54]	0.156
Neutropenic sepsis	7 / 116 (6.0)	NE [NE, NE]	0 / 109 (0.0)	NE [NE, NE]	NE	[NE, NE]	0.009
Device related infection	6 / 116 (5.2)	NE [NE, NE]	1 / 109 (0.9)	NE [NE, NE]	5.70	[0.69, 47.35]	0.068
Pneumonia	6 / 116 (5.2)	NE [NE, NE]	6 / 109 (5.5)	NE [NE, NE]	0.94	[0.30, 2.93]	0.917

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 6 of 11)
SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Investigations							
Total	18 / 116 (15.5)	NE [NE, NE]	18 / 109 (16.5)	NE [NE, NE]	0.92	[0.48, 1.77]	0.797
Platelet count decreased	11 / 116 (9.5)	NE [NE, NE]	10 / 109 (9.2)	NE [NE, NE]	1.04	[0.44, 2.44]	0.937
Haemoglobin decreased	5 / 116 (4.3)	NE [NE, NE]	6 / 109 (5.5)	NE [NE, NE]	0.78	[0.24, 2.56]	0.682
Neutrophil count decreased	4 / 116 (3.4)	NE [NE, NE]	6 / 109 (5.5)	NE [NE, NE]	0.61	[0.17, 2.18]	0.447

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 7 of 11)
 SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Metabolism and nutrition disorders							
Total	11 / 116 (9.5)	NE [NE, NE]	10 / 109 (9.2)	NE [NE, NE]	0.96	[0.40, 2.26]	0.919

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 8 of 11)
 SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
 (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Nervous system disorders							
Total	6 / 116 (5.2)	NE [NE, NE]	5 / 109 (4.6)	NE [NE, NE]	1.11	[0.34, 3.63]	0.868

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 9 of 11)
SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders							
Total	16 / 116 (13.8)	NE [NE, NE]	8 / 109 (7.3)	NE [NE, NE]	1.82	[0.78, 4.26]	0.153

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 10 of 11)
SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Skin and subcutaneous tissue disorders							
Total	6 / 116 (5.2)	NE [NE, NE]	1 / 109 (0.9)	NE [NE, NE]	5.69	[0.68, 47.23]	0.069

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-3.2b (Page 11 of 11)
SAE by SOC and PT: Time to first event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Treatment groups				Comparison		
	MIDOSTAURIN N=116		PLACEBO N=109		Hazard ratio (1)	(95% CI)	p-value (2)
	n/N* (%)	Median [95% CI]	n/N* (%)	Median [95% CI]			
Vascular disorders							
Total	9 / 116 (7.8)	NE [NE, NE]	3 / 109 (2.8)	NE [NE, NE]	2.80	[0.76, 10.35]	0.106
Hypotension	8 / 116 (6.9)	NE [NE, NE]	2 / 109 (1.8)	NE [NE, NE]	3.70	[0.79, 17.44]	0.075

N* : Number of patients included in the analysis.

(1) Hazard ratio (HR) estimated using Cox regression model. CI: Wald Confidence Interval.

(2) p-value calculated using log-rank test. P-values are two-sided. Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

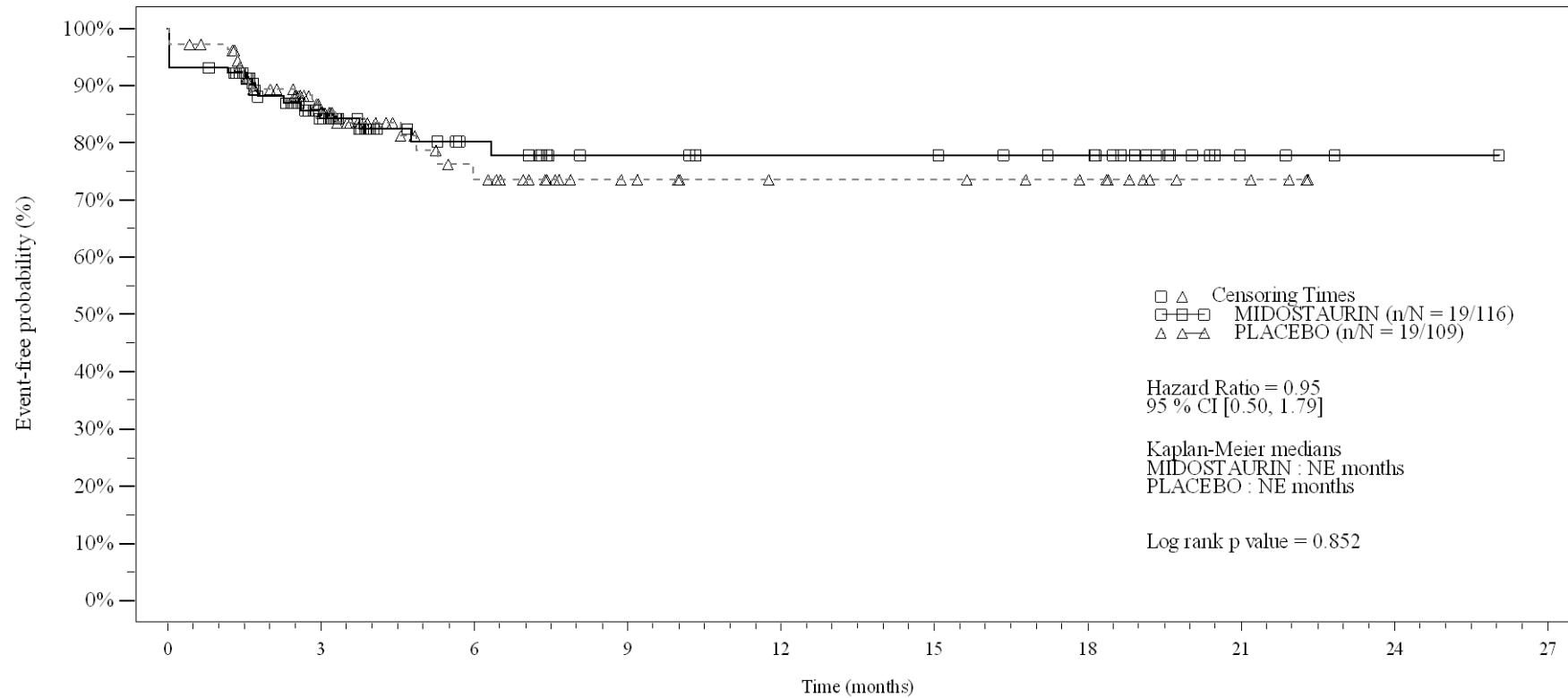
/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_32b.sas@@/main/8 27JUN23:15:44

Final version

Anhang 4-G.7.10: SUE (Nordamerika) – KMP

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC: Blood and lymphatic system disorders



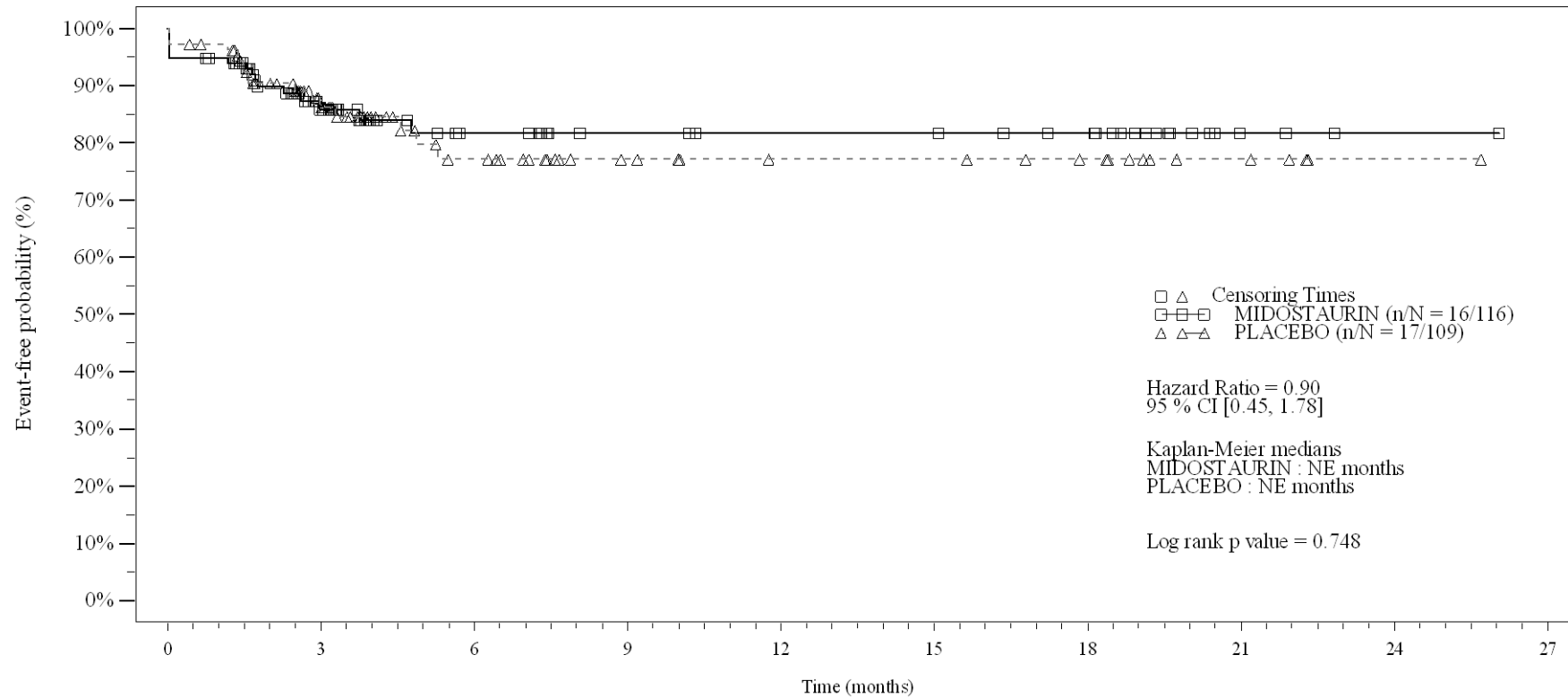
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	58	33	24	22	22	19	3	1	0	0
PLACEBO	109	57	28	17	13	13	10	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT: Febrile neutropenia



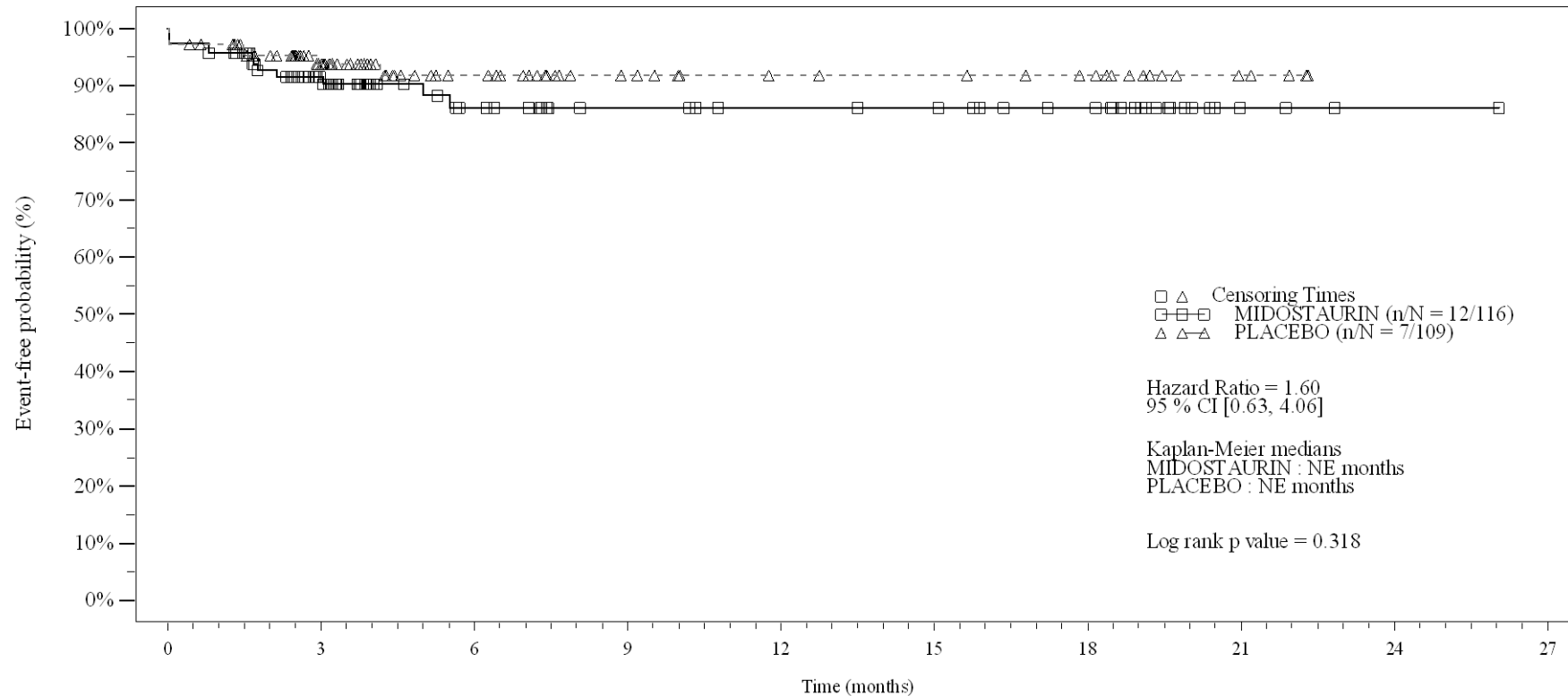
No. of patients still at risk										
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	58	33	25	23	23	20	3	1	0
PLACEBO	109	58	29	18	14	14	11	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC: Cardiac disorders



No. of patients still at risk

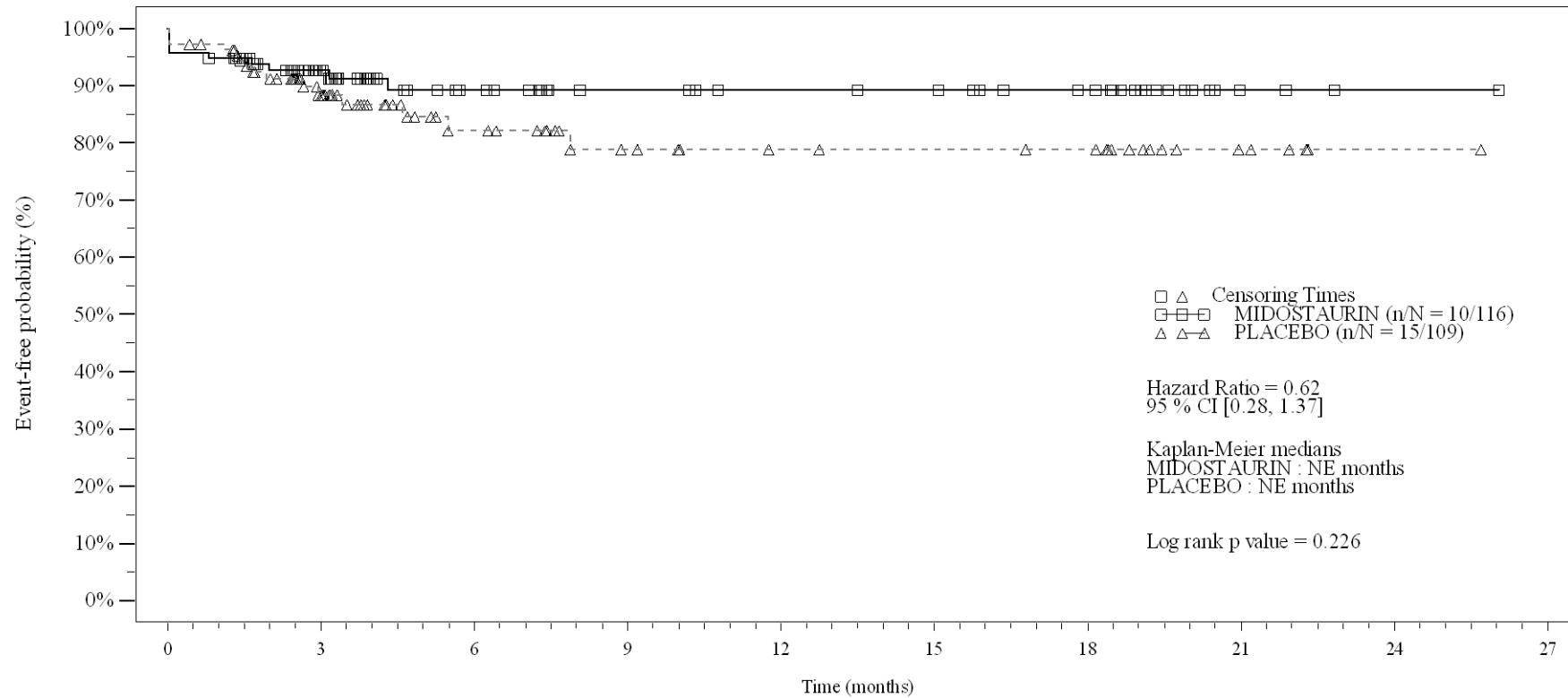
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	40	30	27	26	21	3	1	0
PLACEBO	109	64	36	22	17	16	13	4	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Gastrointestinal disorders



No. of patients still at risk

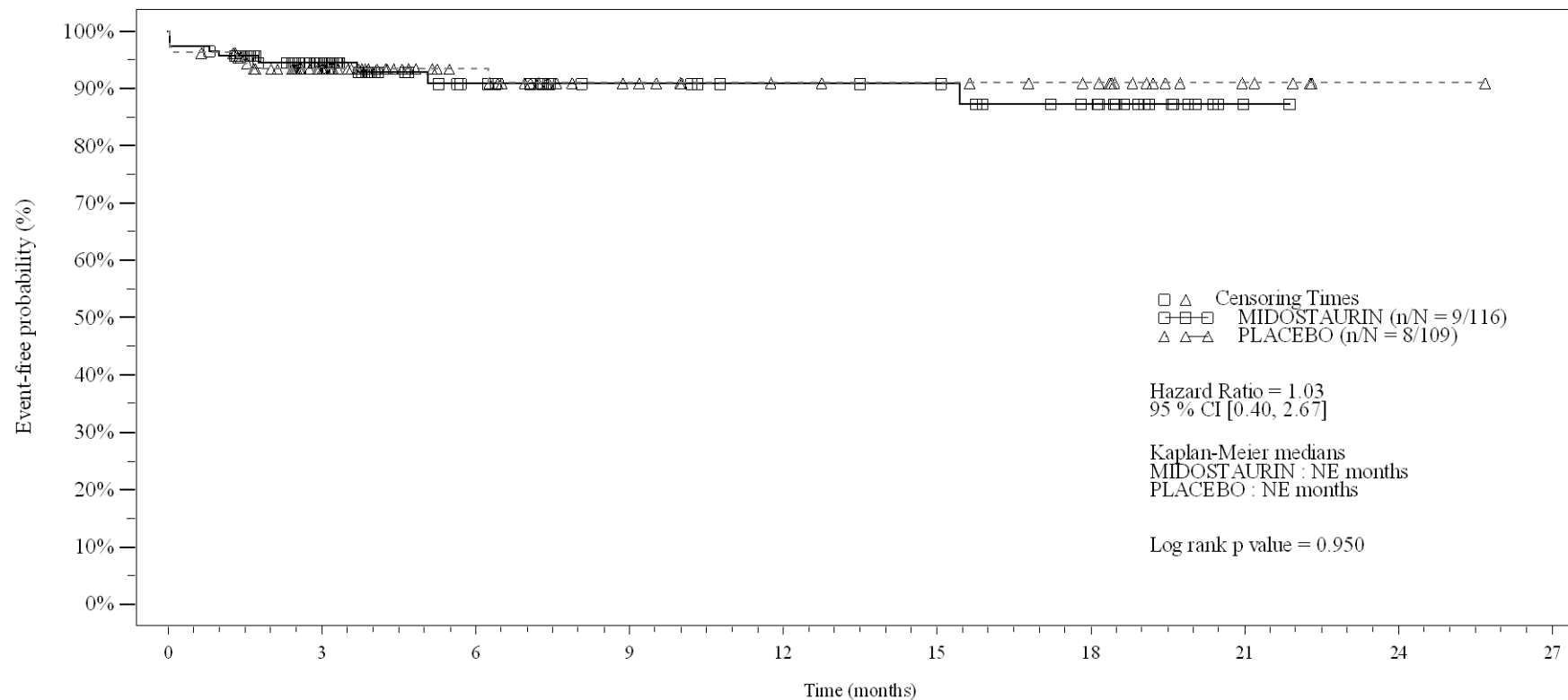
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	67	40	30	27	26	21	3	1	0
PLACEBO	109	61	33	21	17	16	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:General disorders and administration site conditions



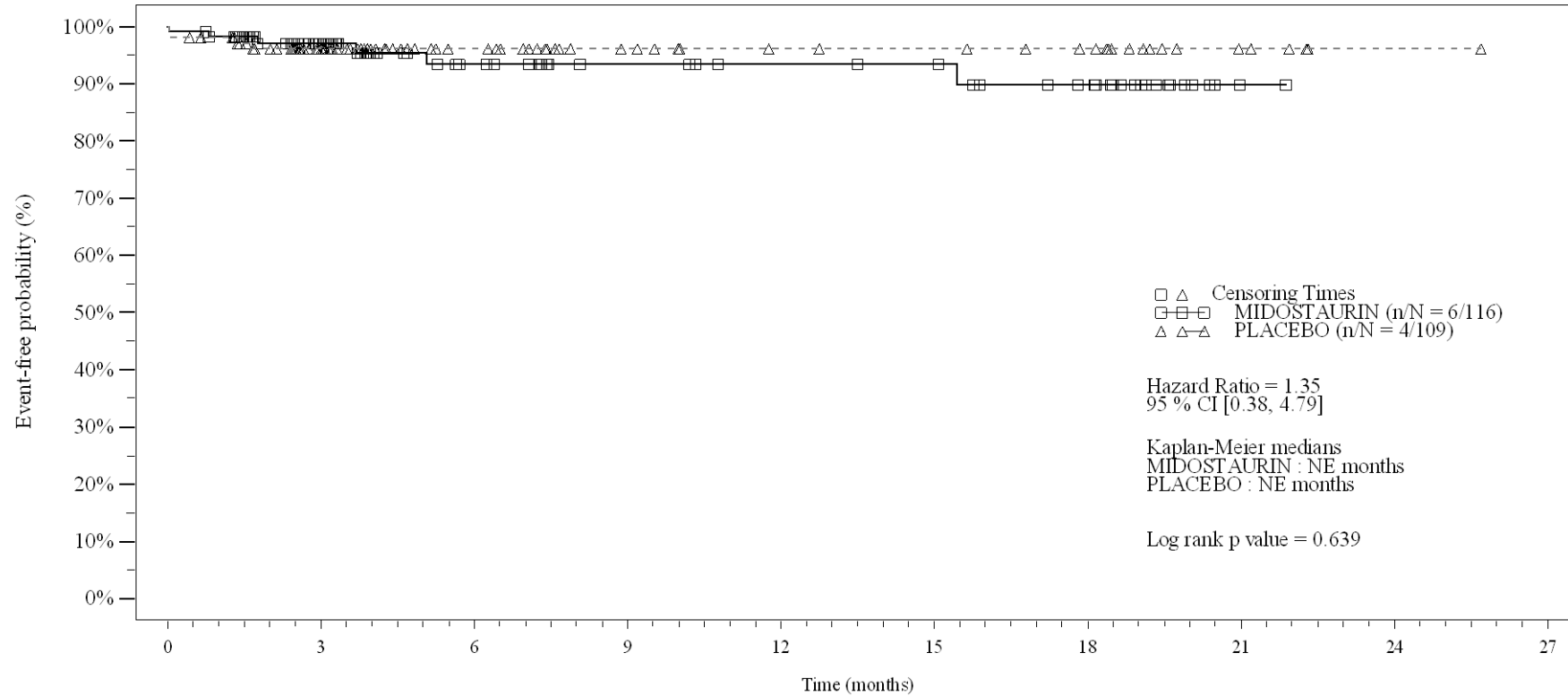
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	41	31	28	27	21	1	0	0
PLACEBO	109	65	38	24	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT: Fatigue



No. of patients still at risk

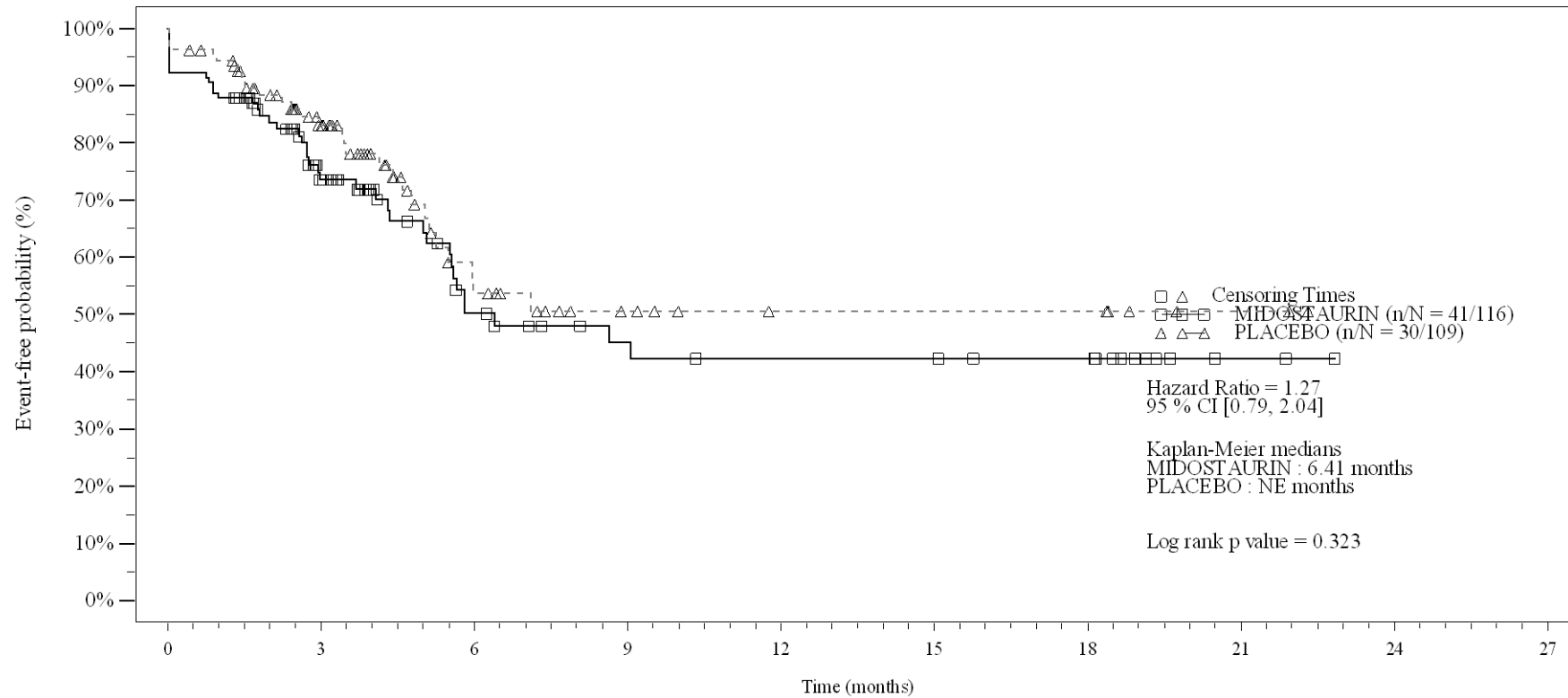
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	69	42	32	29	28	22	1	0	0
PLACEBO	109	66	38	24	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Infections and infestations



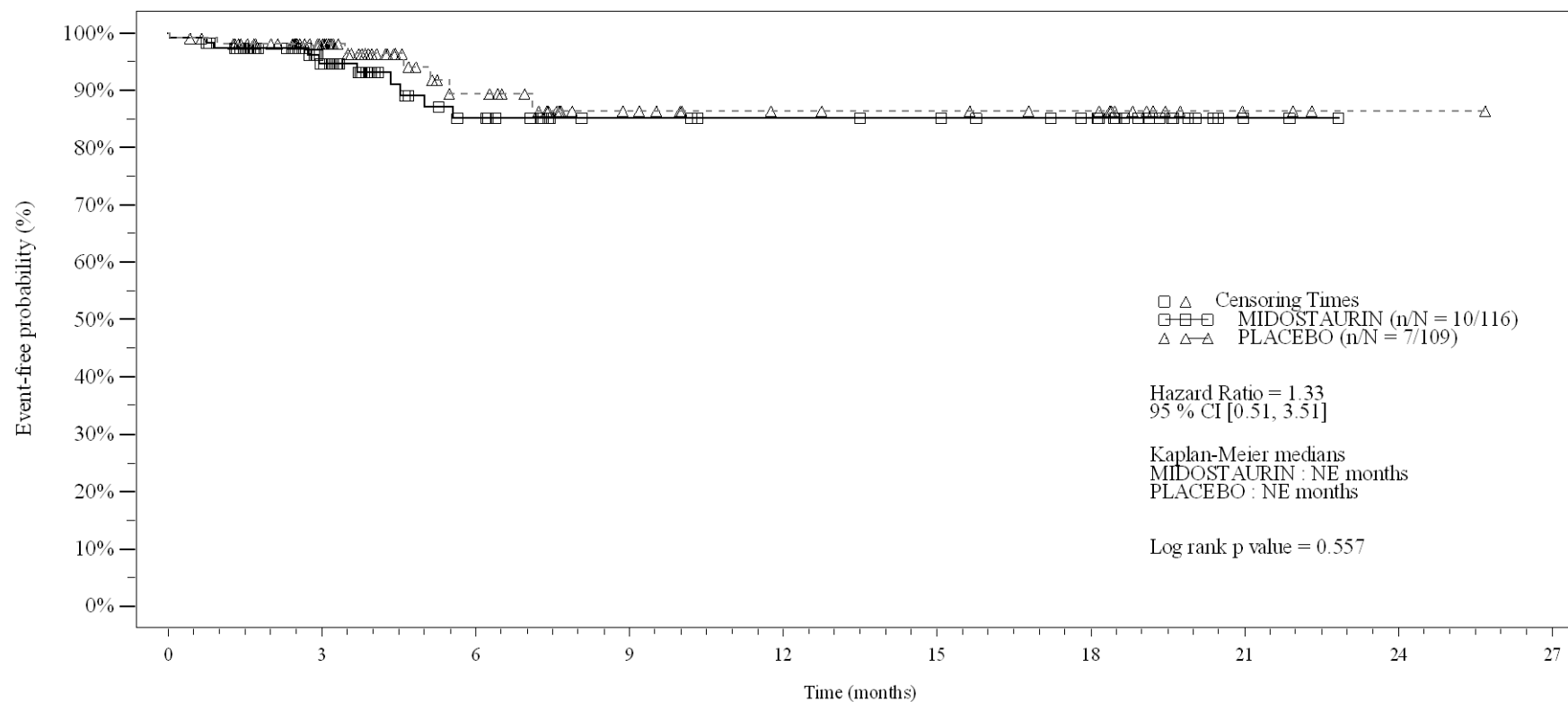
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
No. of patients still at risk										
MIDOSTAURIN	116	54	24	16	14	14	12	2	0	0
PLACEBO	109	58	20	10	6	6	6	2	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Neutropenic infection



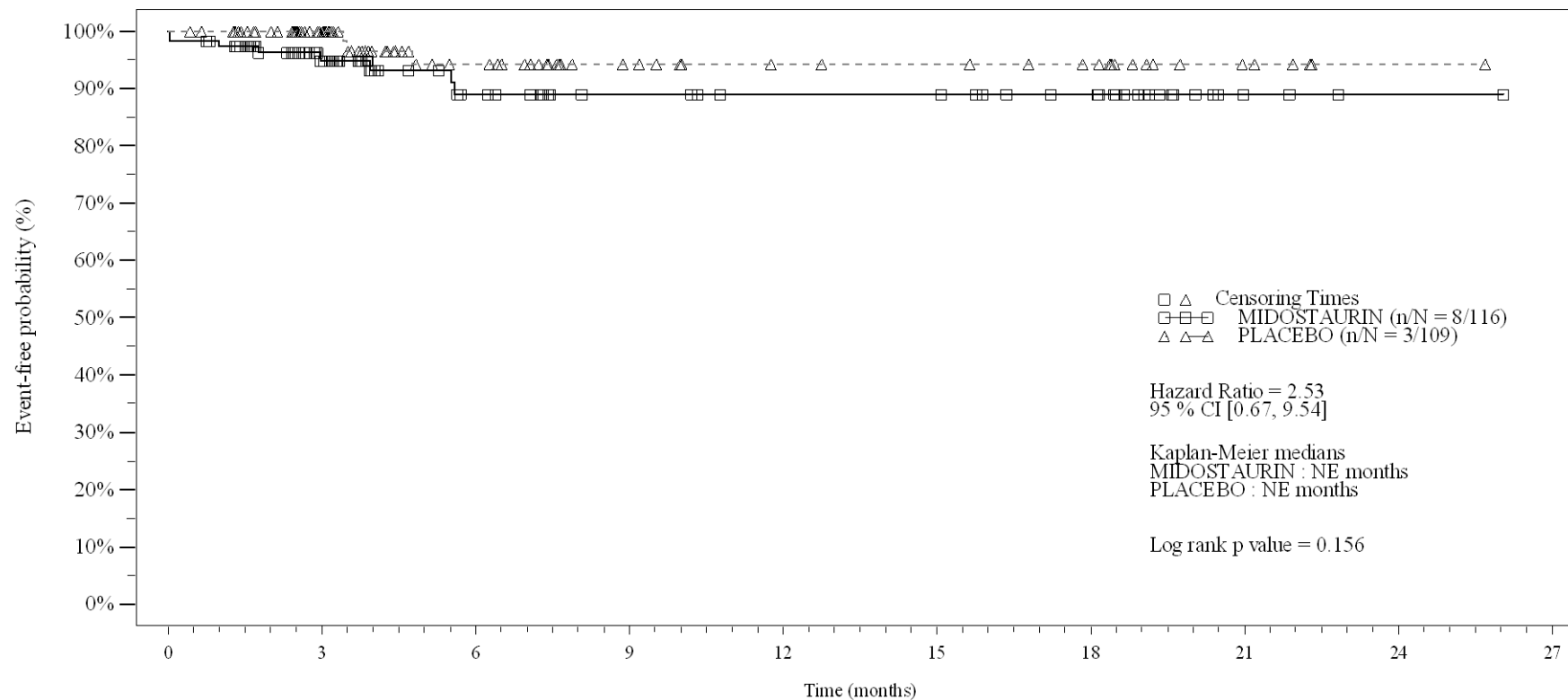
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	40	29	27	26	22	3	0	0	0
PLACEBO	109	69	35	21	16	15	13	3	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Sepsis



No. of patients still at risk										
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	69	41	31	28	28	23	4	1	0
PLACEBO	109	70	39	24	18	17	14	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

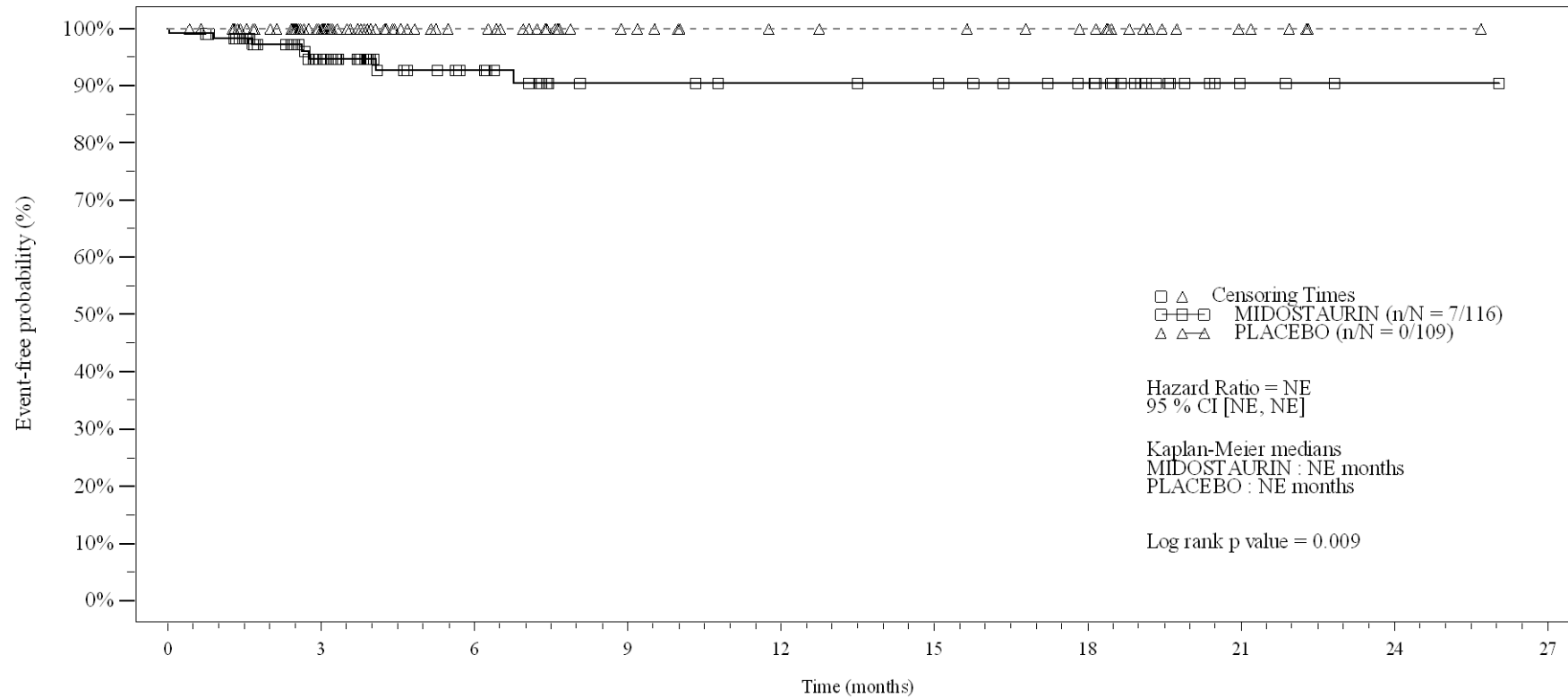
- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saff4_32b.sas - 27JUN2023 12:57

Final version

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Neutropenic sepsis



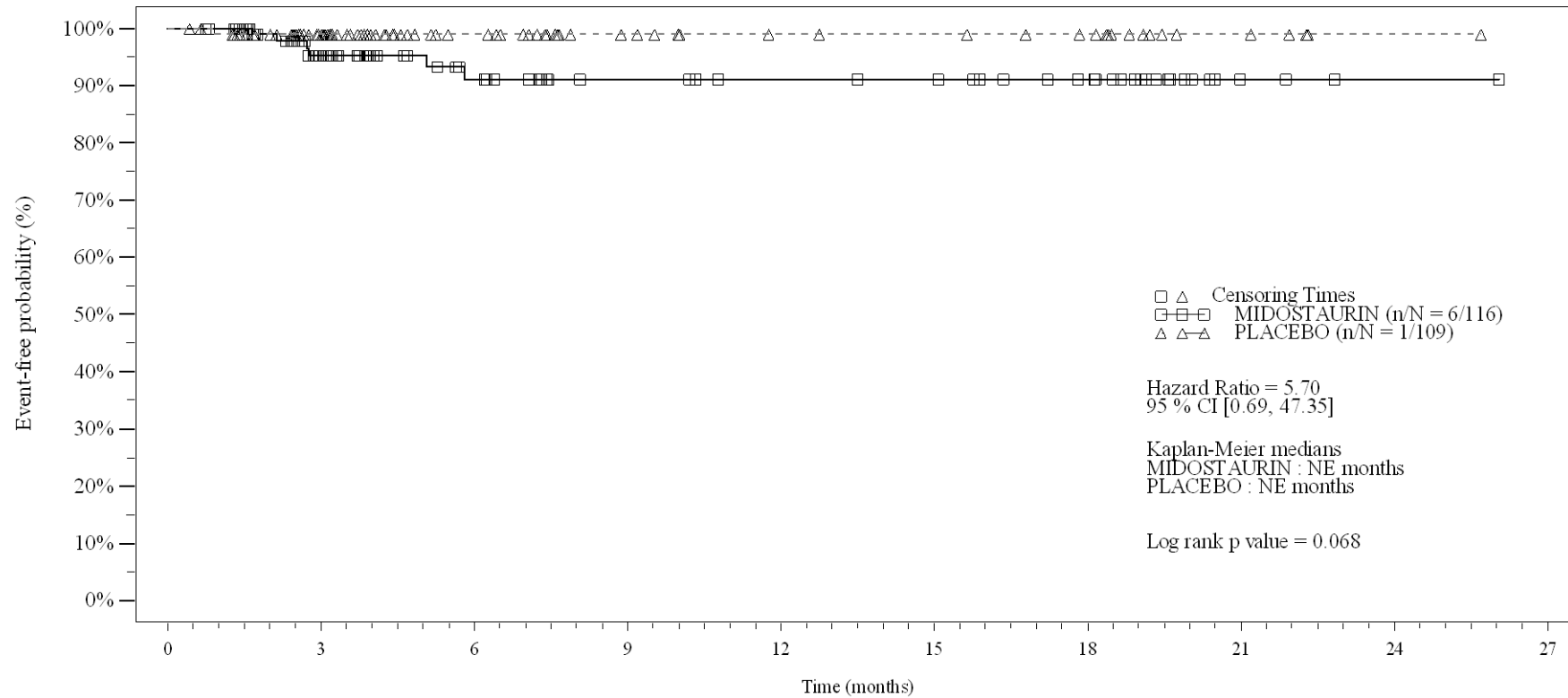
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	67	42	30	28	27	22	3	1	0	0
PLACEBO	109	70	40	25	19	18	15	5	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT: Device related infection



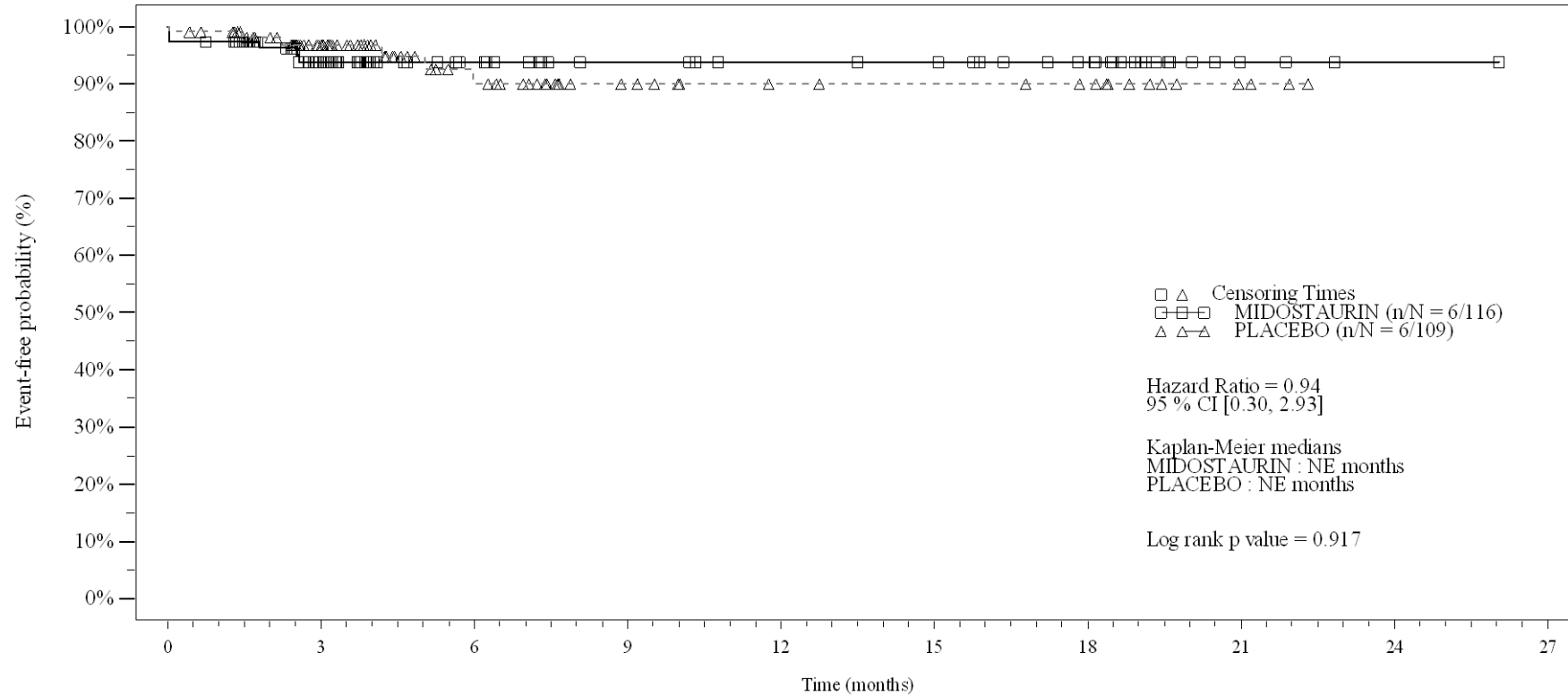
No. of patients still at risk										
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	42	32	29	28	22	3	1	0
PLACEBO	109	69	39	24	18	17	14	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Pneumonia



No. of patients still at risk

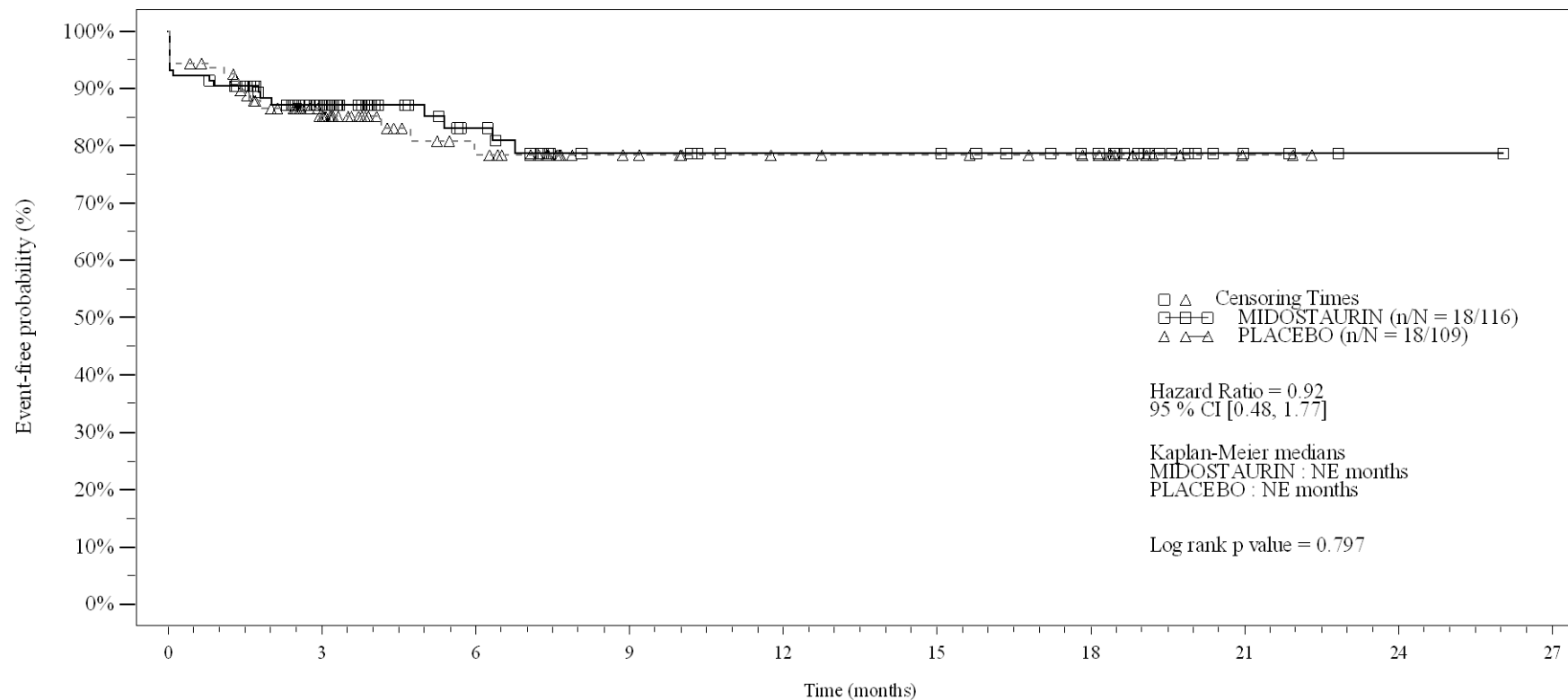
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOСТАURIN	116	69	43	33	30	29	23	4	1	0
PLACEBO	109	67	35	20	14	13	11	3	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC: Investigations



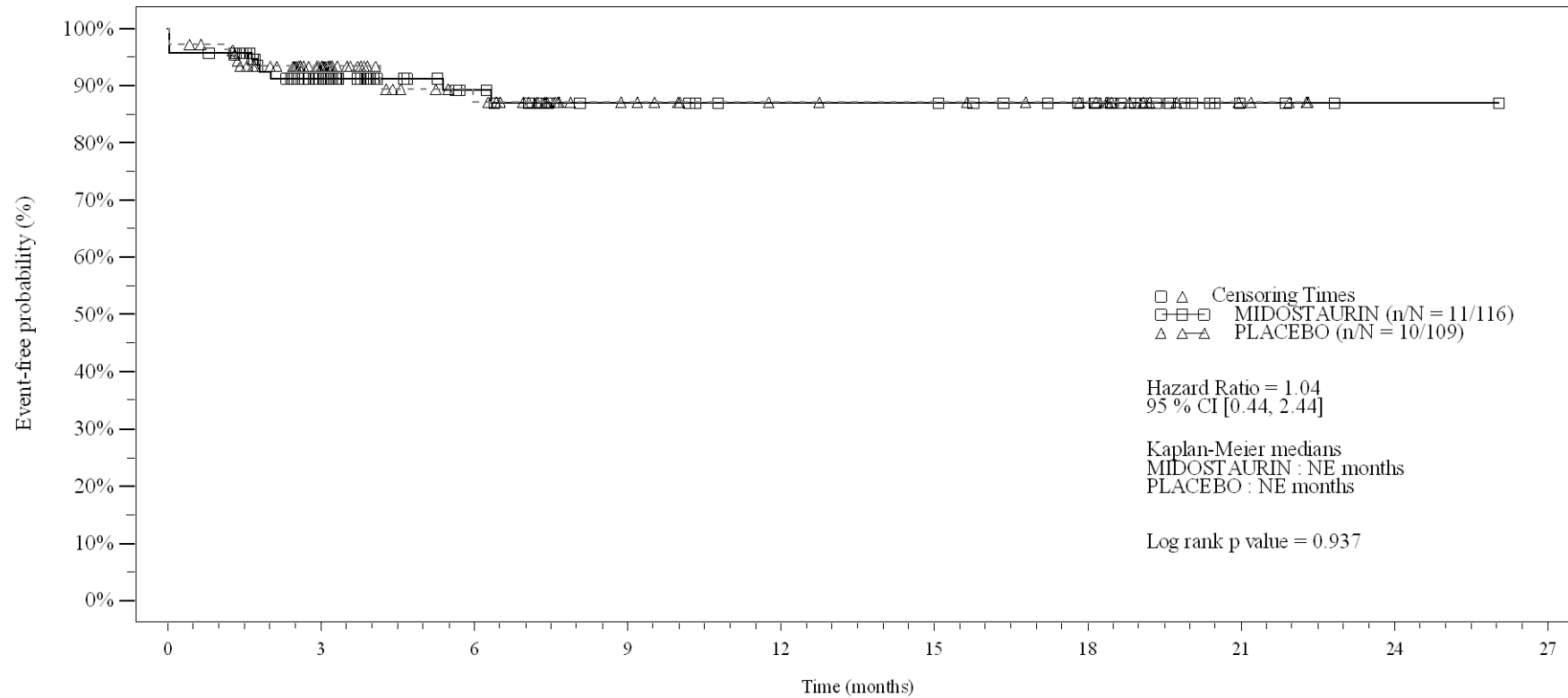
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	65	39	27	24	24	19	3	1	0	0
PLACEBO	109	58	33	19	15	14	11	2	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Platelet count decreased



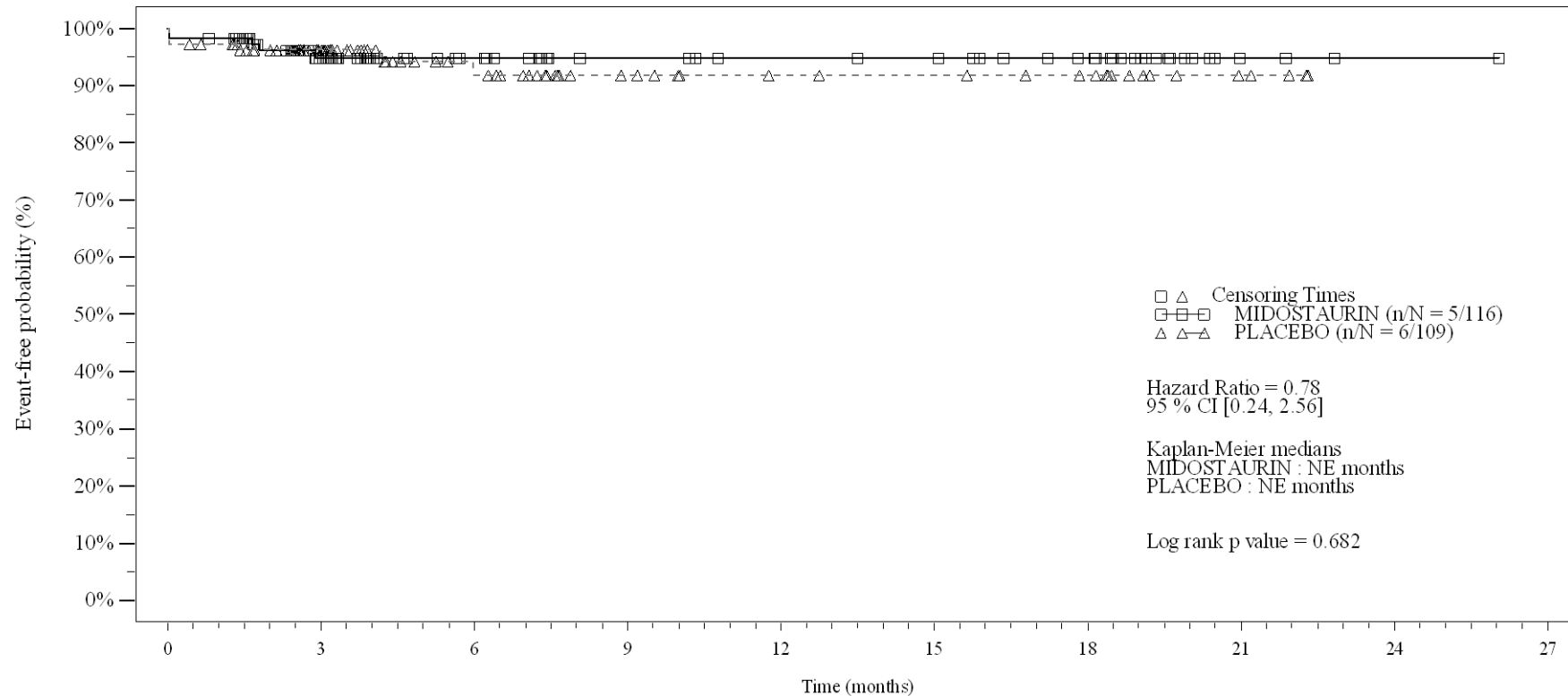
No. of patients still at risk										
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	67	41	30	27	27	22	3	1	0
PLACEBO	109	64	38	23	17	16	13	4	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Haemoglobin decreased



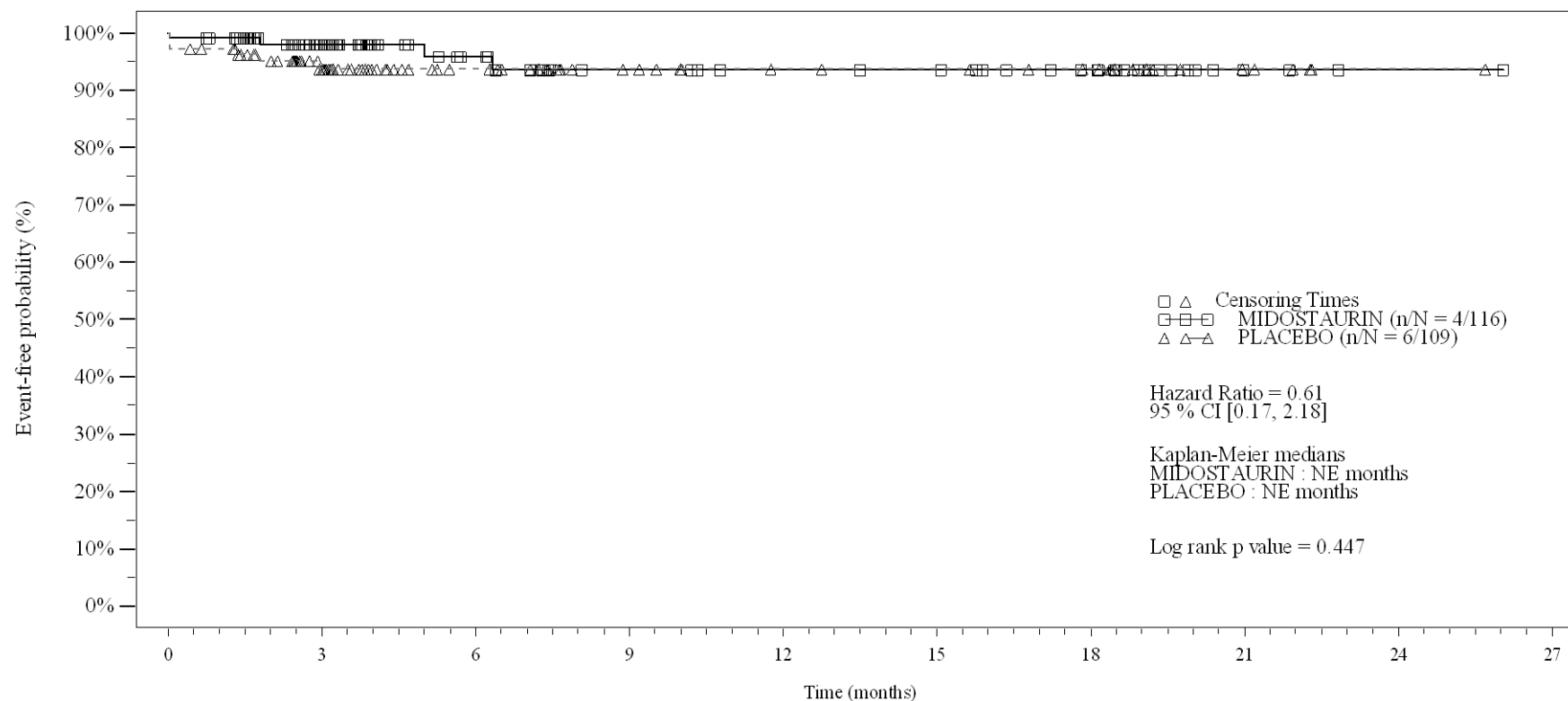
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	69	44	33	30	29	23	3	1	0	0
PLACEBO	109	66	38	23	17	16	13	4	0	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Neutrophil count decreased



No. of patients still at risk

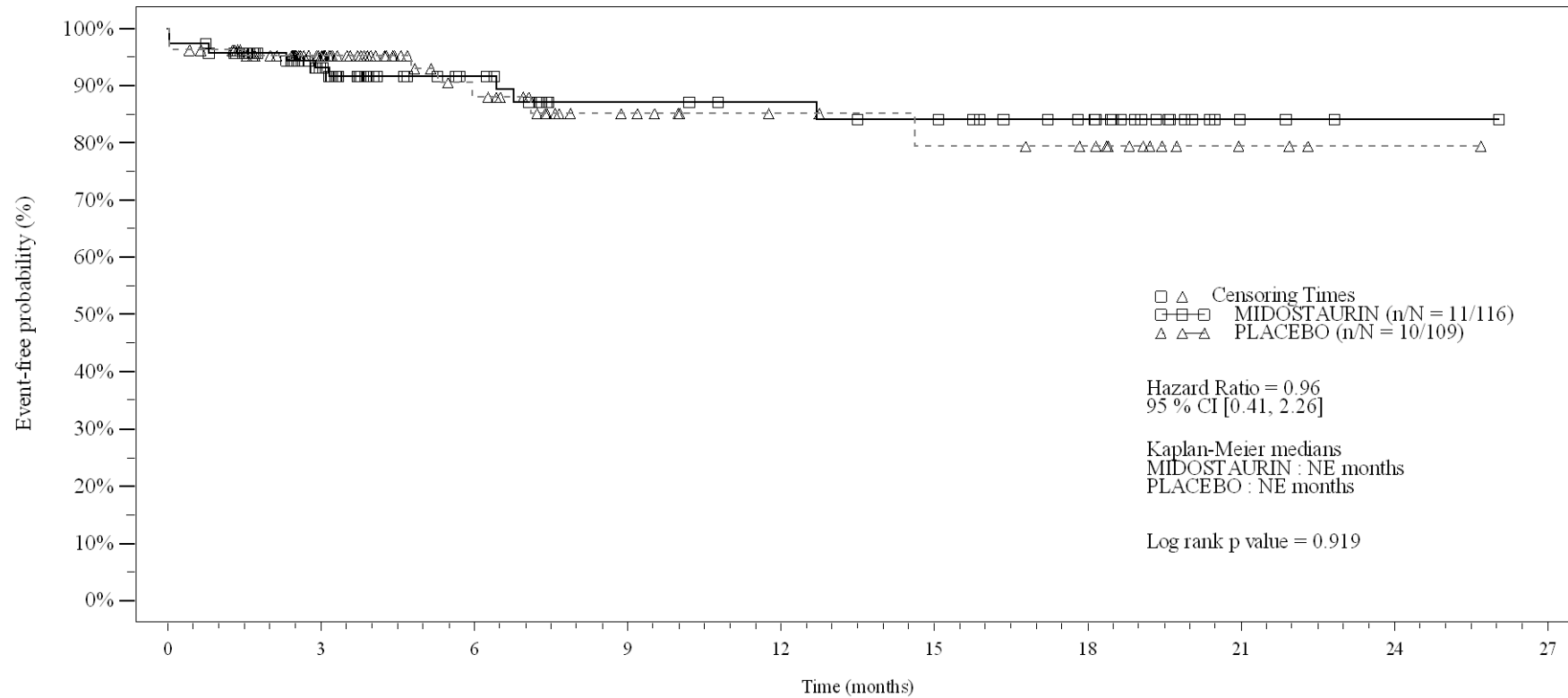
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	71	44	32	29	28	22	4	1	0
PLACEBO	109	65	37	23	18	17	14	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Metabolism and nutrition disorders



No. of patients still at risk

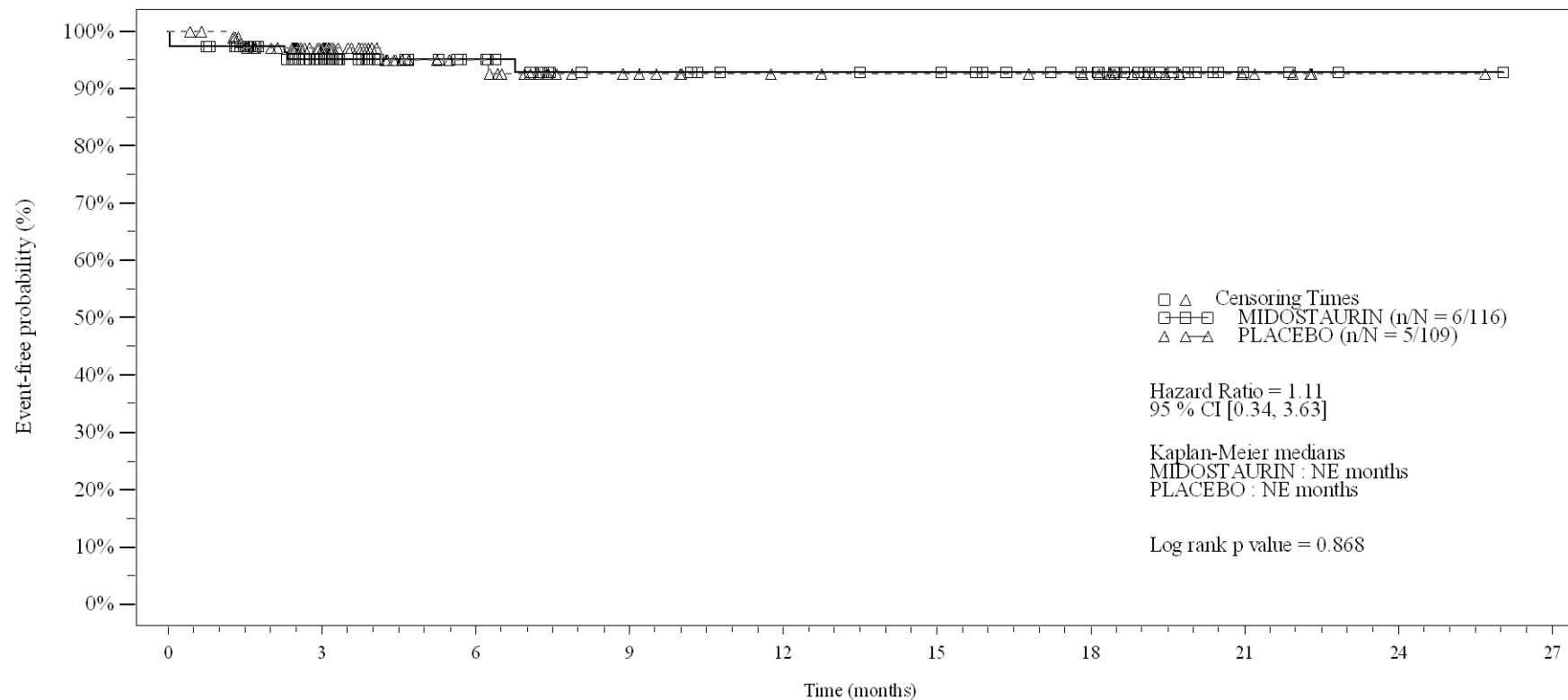
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	42	31	29	27	21	3	1	0
PLACEBO	109	66	35	21	16	14	12	3	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Nervous system disorders



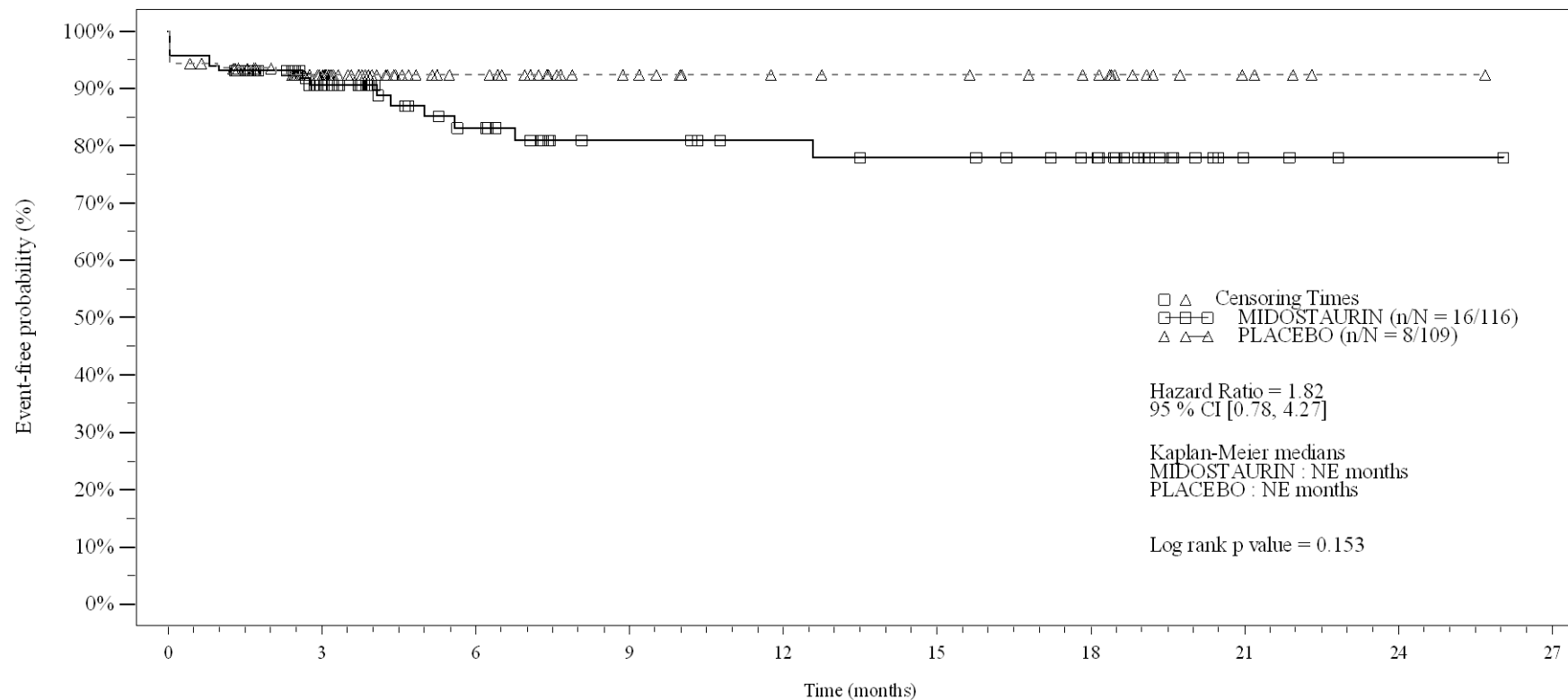
No. of patients still at risk										
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	69	46	34	31	30	24	3	1	0
PLACEBO	109	67	38	24	18	17	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



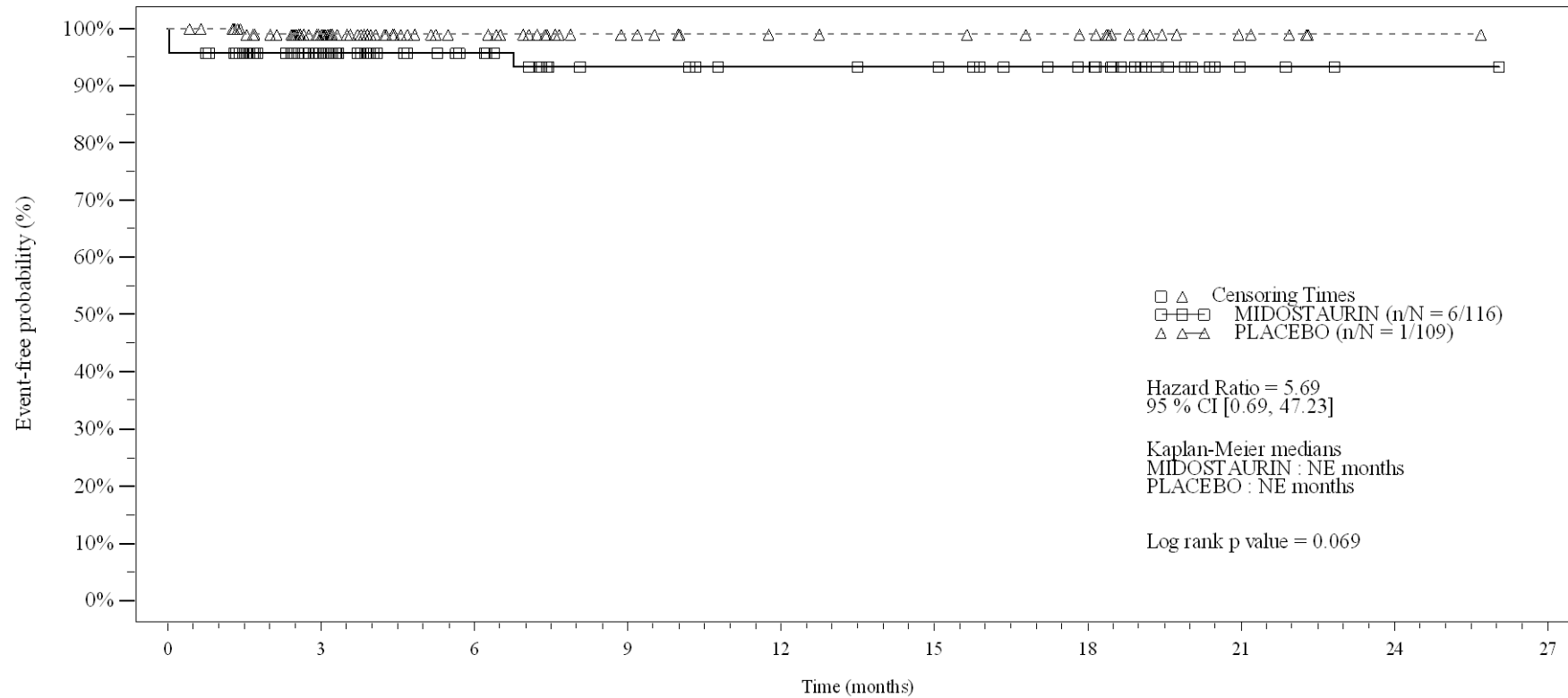
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	68	42	30	27	25	21	3	1	0	0
PLACEBO	109	67	37	23	17	16	13	4	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Skin and subcutaneous tissue disorders



No. of patients still at risk

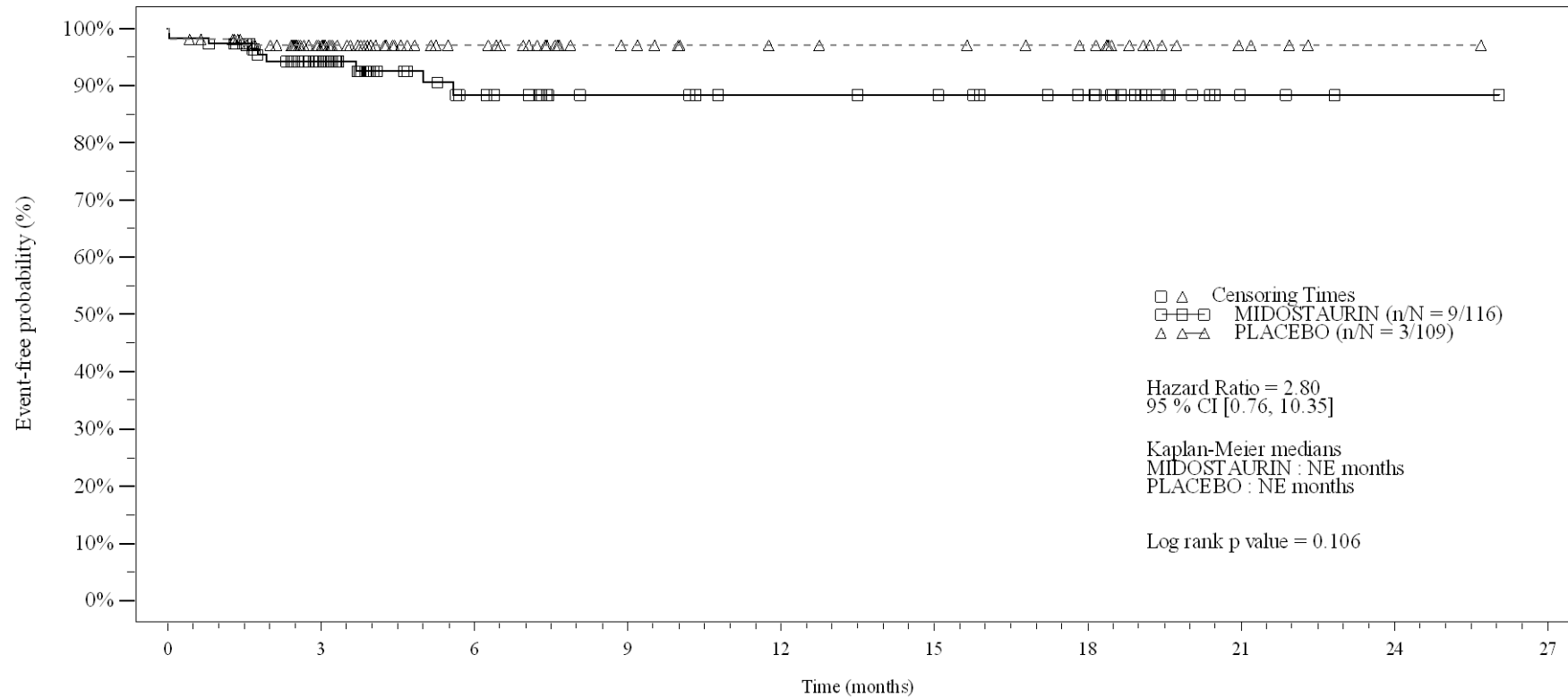
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	69	44	32	29	28	22	3	1	0
PLACEBO	109	69	39	25	19	18	15	5	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

SOC:Vascular disorders



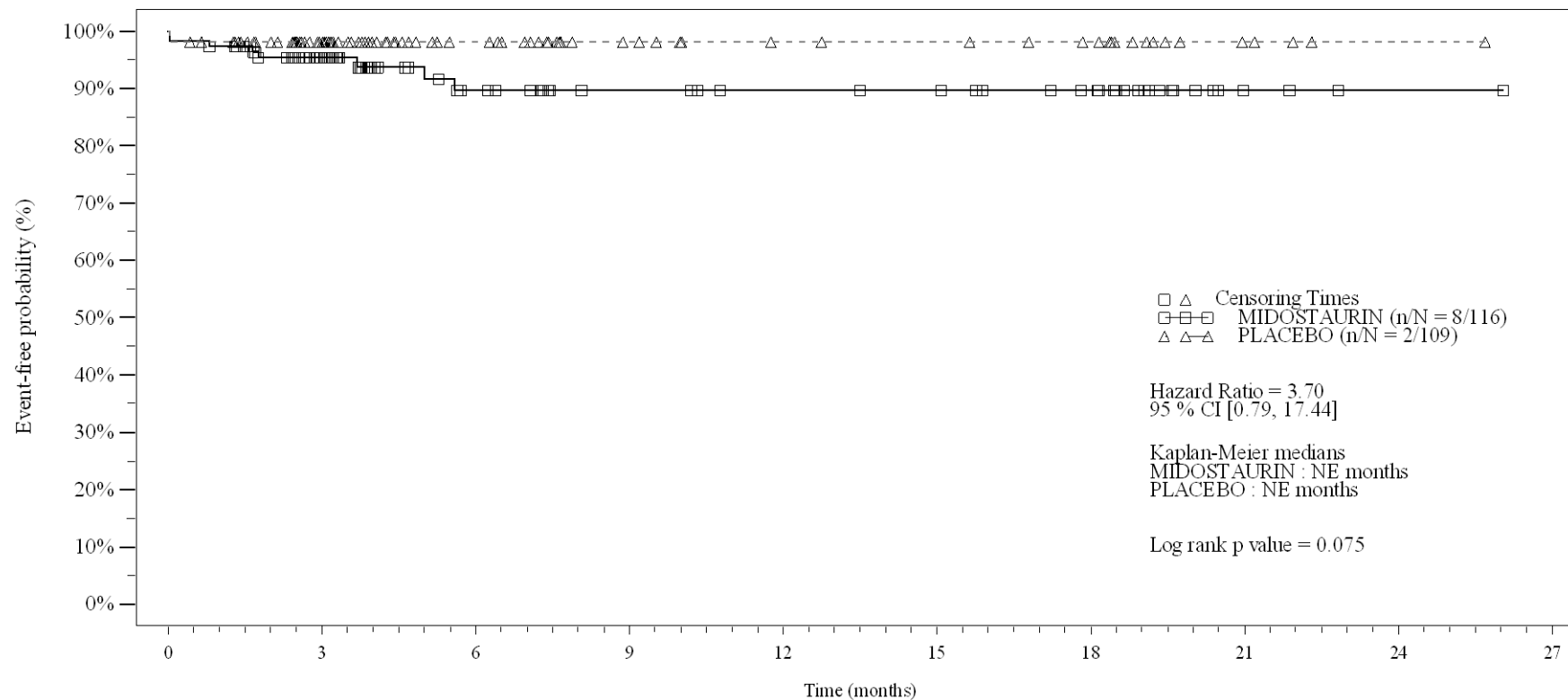
No. of patients still at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Time (months)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	69	40	31	28	27	22	3	1	0	0
PLACEBO	109	67	38	23	18	17	14	4	1	0	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Figure 4-3.2b
SAE by SOC and PT: Kaplan Meier plot (North America)
(Safety Set)

PT:Hypotension



No. of patients still at risk										
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MIDOSTAURIN	116	70	41	31	28	27	22	3	1	0
PLACEBO	109	68	38	23	18	17	14	4	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

- events in at least 5% of patients in at least one of the treatment arms OR events in at least 10 patients and in at least 1% of patients in one treatment arm.

Anhang 4-G.7.11: Therapieabbrüche wegen UE (Alle außer Nordamerika)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-4.2a (Page 1 of 3)

AE leading to discontinuation by SOC and PT: number and percentage of patients with event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	MIDOSTAURIN N=229 n (%)	PLACEBO N=226 n (%)	All Subjects N=455 n (%)
Number of subjects with at least one event	21 (9.2)	14 (6.2)	35 (7.7)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
Febrile neutropenia	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
Splenic haematoma	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Leukopenia	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Lymphopenia	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Cardiac disorders	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (1.1)
Angina pectoris	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Atrioventricular block	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Ventricular tachycardia	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Cardiac failure congestive	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Left ventricular dysfunction	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Ventricular fibrillation	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	4 (1.7)	1 (0.4)	5 (1.1)
Vomiting	3 (1.3)	0	3 (0.7)
Nausea	2 (0.9)	0	2 (0.4)
Abdominal distension	0	1 (0.4)	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Unevaluable event	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.7)
Hepatotoxicity	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Jaundice	1 (0.4)	0	1 (0.2)

N* : Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_42a.sas@@/main/6 18APR23:15:21

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-4.2a (Page 2 of 3)

AE leading to discontinuation by SOC and PT: number and percentage of patients with event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	MIDOSTAURIN N=229 n (%)	PLACEBO N=226 n (%)	All Subjects N=455 n (%)
Hyperbilirubinaemia	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Infections and infestations	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
Staphylococcal infection	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Bronchitis	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Infection	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Pneumonia	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Cervical vertebral fracture	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Jaw fracture	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Rib fracture	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Investigations	6 (2.6)	7 (3.1)	13 (2.9)
Alanine aminotransferase increased	4 (1.7)	1 (0.4)	5 (1.1)
Aspartate aminotransferase increased	4 (1.7)	1 (0.4)	5 (1.1)
Neutrophil count decreased	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
Troponin T increased	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Hepatic enzyme abnormal	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Platelet count decreased	0	2 (0.9)	2 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Hypercholesterolaemia	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Hypertriglyceridaemia	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Central nervous system leukaemia	1 (0.4)	0	1 (0.2)

N* : Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_42a.sas@@/main/6 18APR23:15:21

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-4.2a (Page 3 of 3)

AE leading to discontinuation by SOC and PT: number and percentage of patients with event (Non-North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	MIDOSTAURIN N=229 n (%)	PLACEBO N=226 n (%)	All Subjects N=455 n (%)
Chloroma	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Nervous system disorders	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Haemorrhagic stroke	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Renal failure	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
Dyspnoea	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Pneumonitis	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Pulmonary toxicity	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (1.3)	0	3 (0.7)
Dermatitis exfoliative	3 (1.3)	0	3 (0.7)
Pruritus	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Vascular disorders	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Hypotension	1 (0.4)	0	1 (0.2)

N* : Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_42a.sas@@/main/6 18APR23:15:21

Final version

Anhang 4-G.7.12: Therapieabbrüche wegen UE (Nordamerika)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-4.2b (Page 1 of 2)

AE leading to discontinuation by SOC and PT: number and percentage of patients with event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	MIDOSTAURIN N=116 n (%)	PLACEBO N=109 n (%)	All Subjects N=225 n (%)
Number of subjects with at least one event	10 (8.6)	7 (6.4)	17 (7.6)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Febrile neutropenia	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Cardiac disorders	2 (1.7)	0	2 (0.9)
Atrial fibrillation	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Myocardial ischaemia	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Gastrointestinal disorders	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Abdominal pain	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Nausea	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Vomiting	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Infections and infestations	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Device related infection	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Investigations	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (1.8)
Platelet count decreased	2 (1.7)	2 (1.8)	4 (1.8)
Haemoglobin decreased	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Neutrophil count decreased	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Pregnancy	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Renal and urinary disorders	1 (0.9)	0	1 (0.4)

N* : Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_42b.sas@@/main/6 27JUN23:15:46

Final version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier RATIFY CPKC412A2301 (Cut-off date:01-Apr-2015)

Table 4-4.2b (Page 2 of 2)

AE leading to discontinuation by SOC and PT: number and percentage of patients with event (North America)
(Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	MIDOSTAURIN N=116 n (%)	PLACEBO N=109 n (%)	All Subjects N=225 n (%)
Renal failure	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.3)
Pulmonary haemorrhage	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Acute respiratory distress syndrome	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Pneumonitis	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Dermatitis exfoliative	1 (0.9)	0	1 (0.4)

N* : Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412A/haq/haq_eu_1/pgm/saf/t4_42b.sas@@/main/6 27JUN23:15:46

Final version