

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Midostaurin (Rydapt[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 B

*Erwachsene Patienten mit fortgeschrittener
systemischer Mastozytose (advSM)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	35
4.2.3 Informationsbeschaffung	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	44
4.2.5.2.2 Endpunkte	45
4.2.5.2.2.1 Mortalität	47
4.2.5.2.2.2 Morbidität	47
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	55
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	56
4.2.5.2.3 Statistische Auswertung	58
4.2.5.2.3.1 Studie D2201	58
4.2.5.2.3.2 Studie A2213	60
4.2.5.2.3.3 Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	62
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.4.1 Studie D2201	64
4.2.5.4.2 Studie A2213.....	64
4.2.5.4.3 Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022.....	64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.5.1 Studie D2201	65
4.2.5.5.2 Studie A2213.....	66
4.2.5.5.3 Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022.....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69

4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	69
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	71
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	72
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	73
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	75
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	78
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	79
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	79
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	84
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	86
4.3.2	Weitere Unterlagen	87
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	87
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	87
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	87
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	88
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	88
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	91
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	91
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	91
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	91
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	92
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	93
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	93
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	95
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	95
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	97
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	100
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	101
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen	102
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	108
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	108
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	134
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	136

4.3.2.3.3.2	Therapieansprechen – weitere Untersuchungen	143
4.3.2.3.3.3	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.3.4	Leukämiefreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	160
4.3.2.3.3.5	Mediator-bedingte Symptome – weitere Untersuchungen	163
4.3.2.3.3.6	Krankheitssymptomatik mittels MSAS – weitere Untersuchungen	166
4.3.2.3.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 – weitere Untersuchungen	180
4.3.2.3.3.8	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	187
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	201
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	202
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	202
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	203
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	217
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	217
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	217
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	217
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	217
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	218
4.6	Referenzliste.....	220
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		228
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		235
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		238
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		240
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		266
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		278
Anhang 4-G :.....		298
Anhang 4-G.1 : SCE Appendix 2 (D2201).....		299
Anhang 4-G.2 : Case Retrieval Strategy		304
Anhang 4-G.3 : Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (A2213).....		312
Anhang 4-G.4 : Krankheitssymptomatik mittels MSAS (D2201).....		316
Anhang 4-G.4.1 : Mittlere Veränderung im Studienverlauf		317
Anhang 4-G.4.2 : Responderanalyse		322
Anhang 4-G.5 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12-Fragebogen (D2201).....		331
Anhang 4-G.5.1 : Mittlere Veränderung im Studienverlauf.....		332
Anhang 4-G.5.2 : Responderanalyse		335
Anhang 4-G.6 : UE von besonderem Interesse (D2201)		340
Anhang 4-G.7 : Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (D2201).....		348
Anhang 4-G.7.1 : UE.....		349

Anhang 4-G.7.2 : Schwere UE (CTCAE Grad 3/4).....	375
Anhang 4-G.7.3 : SUE.....	387
Anhang 4-G.7.4 : UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen.....	398
Anhang 4-G.8 : Subgruppenanalysen (D2201)	403
Anhang 4-G.8.1 : Mortalität.....	404
Anhang 4-G.8.2 : Morbidität.....	408
Anhang 4-G.8.3 : Gesundheitsbezogene Lebensqualität	836
Anhang 4-G.8.4 : Verträglichkeit	1034

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion von randomisierten Studien.....	19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion von nicht randomisierten Studien.....	19
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien D2201 und A2213 und der ergänzend dargestellten Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	27
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion von randomisierten Studien.....	35
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion von nicht randomisierten Studien.....	36
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studien D2201 , A2213 und der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	44
Tabelle 4-7: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-8: Ansprechkategorien in den Studien D2201 (gemäß Studienprotokoll ^a) und A2213 basierend auf den Kriterien von Valent.....	48
Tabelle 4-9: Ansprechkategorien auf Basis der IWG-Kriterien (angepasst zur Anwendung auf Studie D2201)	50
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	82

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	85
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	86
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	88
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	88
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	89
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	89
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	90
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	92
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	93
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	93
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-38: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien D2201 und A2213	115

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	117
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – C-Findings – Studie D2201	118
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – C-Findings – Studie A2213	119
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen – C-Findings und MARS-Score - Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	119
Tabelle 4-46: Übersicht über die geplante Nachbeobachtungsdauer	122
Tabelle 4-47: Übersicht über die Beobachtungsdauer je Endpunkt (FAS) – Studie D2201 ..	123
Tabelle 4-48: Antineoplastische Folgetherapien nach Abbruch der Behandlung mit Midostaurin	124
Tabelle 4-49: Übersicht über die Analysepopulationen – Studie D2201	127
Tabelle 4-50: Datenschnitte der Studie D2201	128
Tabelle 4-51: Übersicht über die Analysepopulationen – Studie A2213	130
Tabelle 4-52: Datenschnitte der Studie A2213	131
Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	135
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	137
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie A2213	139
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel vs. Cladribin – Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	140
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Therapieansprechen – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	146
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie A2213	147
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechdauer aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	148
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechdauer aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) - Studie A2213	150
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	151
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie A2213	152
Tabelle 4-66: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen	153

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	155
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt PFS (Zeit bis Progression oder Tod) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie A2213	157
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	159
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Leukämiefreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	160
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Leukämiefreies Überleben aus der Beobachtungsstudie mit dem zu bewertenden Arzneimittel vs. Cladribin – Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	160
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Mediator-bedingte Symptome – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Mediator-bedingte Symptome aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	165
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik mittels MSAS– weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für MSAS nach Erhebungszeitpunkt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	168
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitssymptomatik mittels MSAS-Gesamtscore aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	171
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitssymptomatik mittels MSAS-GDI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	173
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PHYS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	175
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PSYCH aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	177
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	180
Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für SF-12 nach Erhebungszeitpunkt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	181
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 PCS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	183
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 MCS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	185
Tabelle 4-84: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen	187
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set) – Studie D2201	190

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie A2213	190
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt AESI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set) – Studie D2201	192
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt AESI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie A2213	194
Tabelle 4-89: Matrix der Subgruppenanalysen der Studien D2201	198
Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	200
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien D2201 und A2213 und der ergänzend dargestellten Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	205
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	217
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D2201	267
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A2213	271
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	275
Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D2201	279
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A2213	283
Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Beobachtungsstudie Lübke et al. (2022)	287

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	72
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Abbildung 3: Design der Studie D2201	121
Abbildung 4: KM-Kurve für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) - Studie D2201	138
Abbildung 5: KM-Darstellung für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) - Studie A2213	140
Abbildung 6: KM-Kurve für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel vs. Cladribin - Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	141
Abbildung 7: KM-Darstellung für Endpunkt Ansprechdauer (gemäß den modifizierten IWG-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) - Studie D2201	149
Abbildung 8: KM-Darstellung für Endpunkt Ansprechdauer (gemäß den modifizierten Valent-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (A2213)	151
Abbildung 9: KM-Darstellung für Endpunkt PFS (gemäß den modifizierten IWG-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	156
Abbildung 10: KM-Darstellung für Endpunkt PFS (gemäß den modifizierten Valent-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (A2213)....	158
Abbildung 11: KM-Darstellung für Endpunkt Leukämiefreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel vs. Cladribin - Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	162
Abbildung 12: Änderung der Krankheitssymptomatik mittels MSAS-Gesamtscore im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	172
Abbildung 13: Änderung der Krankheitssymptomatik mittels MSAS-GDI im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	174
Abbildung 14: Änderung der Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PHYS im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	176
Abbildung 15: Änderung der Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PSYCH im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	178

Abbildung 16: Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12 PCS im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	184
Abbildung 17: Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12 MCS im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie D2201	186
Abbildung 18: Flussdiagramm der Studie D2201	270
Abbildung 19: Flussdiagramm der Studie A2213	274
Abbildung 20: Flussdiagramm der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 [3]	277

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
advSM	Advanced systemic mastocytosis [dt. fortgeschrittene systemische Mastozytose]
AESI	Adverse Event of Special Interest [dt. Unerwünschtes Ereignis von besonderer Bedeutung]
AHN	Assoziierte hämatologische Neoplasie
AHNMD	Assoziierte klonale hämatologische Nicht-Mastzellen-Krankheit
ALBVVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
bid	bis in die [dt. zweimal täglich]
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Bundessozialgericht
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use [dt. Ausschuss für Humanarzneimittel]
CI	Clinical improvement [dt. Klinische Verbesserung]
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products [dt. Komitee für seltene Leiden]
CR	Complete remission [dt. Komplettremission]
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events [dt. Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen]
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis [dt. Europäisches Mastozytose-Kompetenznetzwerk]
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency [dt. Europäische Arzneimittelagentur]
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register [dt. Europäisches Register für klinische Studien]
FAS	Full analysis set
FIR	First interpretable results [dt. erste interpretierbare Ergebnisse]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDI	Global Distress Index [dt. Gesamtbelastungsindex]

Abkürzung	Bedeutung
GPR	Good partial response [<i>dt. Gutes partielles Ansprechen</i>]
HLT	High Level Terms
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>]
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Incomplete remission [<i>dt. Unvollständige Remission</i>]
ITT	Intention to treat
IWG	International Working Group [<i>dt. Internationale Arbeitsgruppe</i>]
IWG-MRT	International Working Group on Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment [<i>dt. Internationale Arbeitsgruppe Myeloproliferative Neoplasmen - Forschung und Behandlung</i>]
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KIT	Rezeptor aus der Familie der Tyrosinkinase
KM	Kaplan-Meier
MAP	Managed Access Programm
MARS	Mutation-Adjusted Risk Score
MCID	Minimal clinically important difference [<i>dt. Minimal klinisch bedeutsamer Unterschied</i>]
MCL	Mast cell leukemia [<i>dt. Mastzelleukämie</i>]
MCS	Mental Component Summary (Bestandteil der Fragebögen SF-12 / SF-36)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>dt. Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]
mg	Milligramm
MinR	Minor response [<i>dt. Geringfügiges Ansprechen</i>]
MR	Major response [<i>dt. Beträchtliches Ansprechen</i>]
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAS	Memorial Symptom Assessment Scale (Fragebogen zur Erhebung von physischen und psychischen Symptomen)
MW	Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
n. b.	Nicht bestimmbar
NCT	National Clinical Trial
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development [dt. Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung]
ORR	Overall response rate [dt. Gesamtansprechrage]
OS	Overall Survival [dt. Gesamtüberleben]
PCR	Pure clinical response [dt. Klinisches Ansprechen]
PCS	Physical Component Summary (Bestandteil der Fragebögen SF-12 / SF-36)
PD	Progressive disease [dt. Fortschreitende Erkrankung]
PEP	Primary efficacy population [dt. Primäre Wirksamkeitspopulation]
PFS	Progression-free survival [dt. Progressionsfreies Überleben]
PHYS	Name der MSAS-Subskala zu physischen Symptomen
PR	Partial response/remission [dt. Partielles Ansprechen]
PRO	Patient-reported outcome [dt. patientenberichtete Endpunkte]
RCT	Randomized controlled trial [dt. Randomisierte kontrollierte Studie]
s. c.	subkutan
SAP	Statistical Analysis Plan
SAS	Safety set
SD	Standard deviation [dt. Standardabweichung]
SD [1]	Stable disease [dt. Stabile Erkrankung]
SF-12 / SF-36	12-Item Short Form Health Survey (Short Form 12) / 36-Item Short Form Health Survey (Short Form 36) (Namen der Fragebögen)
SM	Systemische Mastozytose
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SOC	System Organ Class [dt. Systemorganklasse]
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [dt. Verbesserung der Berichterstattung von Beobachtungsstudien in der Epidemiologie]
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design [dt. Transparente Berichterstattung von nicht-randomisierten Studien]
TTE	Time-to-Event

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization [<i>dt. Weltgesundheitsorganisation</i>]
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 aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierten hämatologischen Neoplasien (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (*Mast cell leukemia*, MCL) (*Patientenpopulation*). Die Erkrankungen ASM, SM-AHN und MCL werden zusammengefasst als fortgeschrittene systemische Mastozytose (*advanced systemic mastocytosis*, advSM) bezeichnet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie festgelegt (*Vergleichstherapie*). Die Nutzenbewertung basiert auf einarmigen Studien (*Studientypen*) mit patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der advSM als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen. Bei der advSM handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf (siehe Modul 3). Midostaurin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet einen therapeutischen Solisten dar. Durch die Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der einarmigen Zulassungsstudie **CPKC412D2201 (D2201)** und der supportiven Studie **CPKC412A2213 (A2213)** hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM dramatisch verbessert. Midostaurin hat sich im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und stellt auch heute nach wie vor das einzige zugelassene Arzneimittel in der Erstlinientherapie dar. Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Midostaurin auch vom G-BA als relevante Behandlungsoption eingeschätzt. Midostaurin wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet der advSM zugesprochen.

Für die Therapie dieser Erkrankung existiert seit 2017 auch zulassungsüberschreitend über Midostaurin hinaus keine andere Therapie mehr, die gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse noch als Therapiestandard angesehen werden kann. Das zu bewertende Arzneimittel Midostaurin stellt seit sechs Jahren den alleinigen Therapiestandard dar. Entsprechend der Entscheidung des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22. Februar 2023 (B 3 KR 14/21 R) zu Regadenoson unterliegt der Wirkstoff Midostaurin als therapeutischer Solist keiner Pflicht zur Nutzenbewertung. An diesem Umstand vermag nach der Rechtsauffassung der Novartis Pharma GmbH¹ auch die gesetzliche Anpassung durch das

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

Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) nichts zu ändern.

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.

In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute unmöglich, für Midostaurin nach der Zulassung im Jahr 2017 direkt vergleichende Evidenz gegenüber der definierten zVT zu generieren. Die Durchführung einer entsprechenden kontrollierten Studie ist nicht genehmigungsfähig und in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht durchführbar. Darüber hinaus demonstriert die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** die überlegene Wirksamkeit von Midostaurin im Vergleich zur Off-Label-Option Cladribin [28].

Sollte der G-BA, entgegen den im vorliegenden Abschnitt diskutierten Ausführungen zur besonderen Fallkonstellation und der Nichtumsetzbarkeit einer Bewertung von Midostaurin gegenüber der definierten zVT, eine Nutzenbewertung nach §35a SGB V als sachgerecht und angezeigt erachten, reicht Novartis vorsorglich das vorliegende Dossier ein.

Datenquellen

Aufgrund der therapeutischen Solistenstellung kann aus Sicht von Novartis der Zusatznutzen anhand der beiden einarmigen Studien **D2201** und **A2213** sowie anhand des indirekten Vergleichs von Midostaurin und Cladribin in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**, der bestverfügbaren Evidenz, abgeleitet werden. Die beiden einarmigen Studien wurden durch Novartis bereitgestellt und im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante Studien mit patientenrelevanten Endpunkten identifiziert. Ergänzend wird die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** 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 und Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion von randomisierten Studien

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Midostaurin 100 mg zweimal täglich	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Symptomatik des Patienten, des Subtyps der Mastozytose, des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und des Krankheitsverlaufs	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
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.			

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion von nicht randomisierten Studien

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Midostaurin 100 mg zweimal täglich	Intervention abweichend

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Symptomatik des Patienten, des Subtyps der Mastozytose, des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und des Krankheitsverlaufs	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	Klinische Studien	Dosisfindungsstudien, tierexperimentelle Studien, in-vitro Studien, Einzelfallberichte (Case Reports), MAP, Beobachtungsstudien, Retrospektive Analysen, Kostenanalysen
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 **D2201** und **A2213**. Die Studien entsprechen der Evidenzstufe IV. Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde der Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten ausgefüllt. Aufgrund des einarmigen Designs der Studien **D2201** und **A2213** ist eine Bewertung des Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene nicht angezeigt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In den einarmigen Interventionsstudien **D2201** und **A2213** wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin bei erwachsenen Patienten mit advSM klinisch untersucht. In der ergänzend eingeschlossenen und dargestellten **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurde die Wirksamkeit von Midostaurin mit Cladribin in der Versorgungsrealität auf Basis eines Patientenregisters verglichen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien **D2201** und **A2213** und der ergänzend eingeschlossenen und dargestellten **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei advSM zusammengefasst (siehe Tabelle 4-3).

Mortalität

Gesamtüberleben

Das *Gesamtüberleben* (*Overall survival*, OS) beträgt in der Studie **D2201** im Median 28,68 Monate [95%-KI: 20,30; 38,01]. Nach 24 Monaten sind noch 52,52% [95%-KI: 42,74; 61,39] der Patienten der Full Analysis Set (FAS)-Population am Leben, nach fünf bzw. acht Jahren sind es 28,17% [95%-KI: 19,91; 37,00] bzw. 23,25% [95%-KI: 15,04; 32,52].

Das OS beträgt in der Studie **A2213** im Median 40,0 Monate [95%-KI: 19,2; n. b.]. Eine spätere Auswertung der Studie **A2213** mit Datenschnitt zum 1. März 2017 bestätigt das Ergebnis (medianes OS 40,0 Monate [95%-KI: 27,3; 52,7]). Nach 24 Monaten sind noch 61,8% [95%-KI: 38,6; 78,5] der Patienten der FAS-Population am Leben.

Das OS beträgt in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** nach Midostaurin im Median 4,2 Jahre [95%-KI: 2,0; 6,3] im Vergleich zu 1,9 Jahren [95%-KI: 1,2; 2,5] nach Cladribin ($p=0,033$).

Morbidität

Therapieansprechen

In der Studie **D2201** liegt die *Gesamtansprechrates* (*Overall response rate*, ORR gemäß den modifizierten IWG-Kriterien) unter Midostaurin bei 28,4% [95%-KI: 20,46; 37,57]. Zwei Patienten (1,7%) erreichen eine Komplettremission (*Complete remission*, CR), 18 Patienten (15,5%) eine partielle Remission (*Partial remission*, PR) und 13 Patienten (11,2%) eine klinische Verbesserung (*Clinical improvement*, CI).

In der Studie **A2213** liegt die ORR (gemäß den modifizierten Valent-Kriterien) unter Midostaurin bei 69% [95%-KI: 50; 88]. Die Hälfte der Studienteilnehmer erreicht ein beträchtliches Ansprechen (*Major response*, MR) ($n=13/26$, 50%) und fünf Patienten (19%) ein partielles Ansprechen (*Partial response/remission*, PR).

Bei Betrachtung aller mit Midostaurin bzw. Cladribin behandelten Patienten (d. h. Patienten, die nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in

verschiedenen Therapielinien erhalten hatten) in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** liegt die *ORR* bei 35% (n=23/66) bzw. 40% (n=17/43).

Die mediane *Ansprechdauer* ist in der Studie **D2201** zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 24. August 2017 noch nicht erreicht. Nach 24 Monaten sind noch 84,75% [95%-KI: 64,15; 94,02] der Patienten der FAS-Population rezidivfrei und nicht an der advSM verstorben, nach fünf bzw. sieben Jahren sind es 78,70% [95%-KI: 55,07; 90,83] bzw. 78,70 [95%-KI: 55,07; 90,83].

Die mediane *Ansprechdauer* zum finalen Datenschnitt der Studie **A2213** (1. März 2017) liegt formell bei 132 Monaten. Dieses Ergebnis wird maßgeblich durch einen Patienten beeinflusst, der nach 11 Jahren Behandlung mit Midostaurin eine sekundäre AML entwickelt hatte. Nach 12 Monaten waren noch 77,0% [95%-KI: 43,5; 92,1] der Patienten der FAS-Population rezidivfrei und nicht an der advSM verstorben, nach 24 Monaten sind es 68,4% [95%-KI: 35,5; 87,0].

Progressionsfreies Überleben

Das *Progressionsfreie Überleben* (*Progression-free survival, PFS*) beträgt in der Studie **D2201** im Median 7,36 Monate [95%-KI: 5,32; 10,97]. Nach 24 Monaten sind noch 23,50% [95%-KI: 15,61; 32,33] der Patienten der FAS-Population am Leben und ohne Krankheitsprogression, nach fünf Jahren sind es 10,80% [95%-KI: 4,29; 20,73].

Das *PFS* beträgt in der Studie **A2213** im Median 41,0 Monate (Min – Max 4,4 - 77,6). Zehn Patienten (38,5%) sind bis zu diesem Zeitpunkt verstorben oder ihre Erkrankung war fortgeschritten [1]. Nach 24 Monaten sind noch 62,4% [95%-KI: 35,3; 80,7] der Patienten der FAS-Population am Leben und ohne Krankheitsprogression.

Das *PFS* liegt in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** bei 1,6 Jahren bzw. einem Jahr nach Midostaurin bzw. Cladribin. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zum Niveau von $p=0,047$ signifikant zugunsten von Midostaurin.

Leukämiefreies Überleben

Für den Endpunkt *Leukämiefreies Überleben* zeigt sich in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Midostaurin gegenüber Cladribin (Median in Jahren [95%-KI:]: 2,7 [1,1; 4,4] vs. 1,3 [0,4; 1,6]; $p=0,044$).

Mediator-bedingte Symptome

In der Studie **D2201** nimmt der Anteil an Patienten mit *Mediator-bedingten Symptomen* für fast alle Symptome bis zum Ende des 12. Zyklus ab (9/15 Symptomen) oder bleibt unverändert (2/15 Symptomen). Um mehr als 10% verringert sich die Häufigkeit von Bauchschmerzen/-krämpfen, Aszites, Hitzewallungen, Urtikaria pigmentosa und neurologischer Symptome. Zu Studienbeginn liegt bei 51,6% der auswertbaren Patienten ein Aszites vor; nach 12 Zyklen Midostaurin sind nur noch zwei Patienten (6,5%) davon betroffen. Hinsichtlich des Mediator-bedingten Symptoms des Muskel- und Skelettsystems zeigt eine Zunahme um ca. 10%. Alle übrigen Mediator-bedingten Symptome, deren Häufigkeit zugenommen hat, betrafen den

Gastrointestinaltrakt (hauptsächlich Übelkeit), was bekannte und sehr häufige Nebenwirkungen von Midostaurin und Symptome der Erkrankung sind. Dem gegenüber steht eine deutliche Abnahme des Anteils an Patienten mit Bauchschmerzen/-krämpfen von 35,5% auf 12,9%.

In der Gesamtschau nehmen die *Mediator-bedingten Symptome* bei der Mehrzahl der Patienten unter Behandlung mit Midostaurin ab und nur bei wenigen Patienten verschlechtern sich die Symptome.

Krankheitssymptomatik mittels MSAS

In der Studie **D2201** wurde der Endpunkt *Krankheitssymptomatik* mittels MSAS anhand der Skalen MSAS-Gesamtscore, MSAS-Global Distress Index (GDI) (Gesamtbelastung des Patienten durch die Symptome), MSAS-PHYS (körperliche Symptome) und MSAS-PSYCH (psychische Symptome) untersucht. In der Gesamtbetrachtung zeigt sich bereits zum Ende von Zyklus 1 mit Midostaurin bei rund 90% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik mittels MSAS-Gesamtscore um mindestens 0,6 Punkte, die im Studienverlauf erhalten blieb. Die Verbesserung der Krankheitssymptomatik unter Behandlung mit Midostaurin ist über alle Skalen des MSAS konsistent und dauerhaft. Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch, um mindestens bis zu diesem Erhebungszeitpunkt (Ende von Zyklus 54) valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Midostaurin auf die Krankheitssymptomatik mittels MSAS treffen zu können.

In der Gesamtschau zeigt sich bei der Mehrzahl der Patienten unter Behandlung mit Midostaurin eine dauerhafte und klinisch relevante Verbesserung der *Krankheitssymptomatik*.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12

In der Studie **D2201** wurde die *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* mittels Short Form 12 (SF-12) anhand der Skalen SF-12 physische Gesundheit (PCS) und SF-12 psychische Gesundheit (MCS) untersucht. Bereits zum Ende von Zyklus 1 mit Midostaurin zeigt sich bei 28,0% bzw. 24,2% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf die physische bzw. psychische Gesundheit um mindestens 8,7 bzw. 9,9 Punkte. Die erreichte Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12 bleibt unter Behandlung mit Midostaurin im Studienverlauf weitgehend erhalten. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12 PCS bzw. MCS schwankt bis zum Ende von Zyklus 36 zwischen 24,7% und 39,7% bzw. 24,2% und 44,4%. Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch, um mindestens bis zu diesem Erhebungszeitpunkt (Ende von Zyklus 39) valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Midostaurin auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 PCS und SF-12 MCS treffen zu können.

In der Gesamtschau zeigt sich bei einem relevanten Anteil an Patienten eine stabile und klinisch relevante Verbesserung der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität* unter Behandlung mit Midostaurin.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse

Bei allen Teilnehmern der Studie **D2201** trat mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Die Häufigkeit von Schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) bzw. Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUE) liegt in der Studie **D2201** bei 90,5% bzw. 75,9%. Insgesamt 30,2% der Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab.

Analog zur Studie **D2201** trat bei allen Patienten der Studie **A2213** bis zum Datenschnitt zum 3. Dezember 2012 mindestens ein UE auf. Die Häufigkeit von Schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) bzw. SUE liegt in der Studie **A2213** bei 61,5% bzw. 46,2%. Insgesamt 15,4% der Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab.

UE von besonderem Interesse

Mindestens ein UE von besonderem Interesse (Adverse event of special interest, AESI) der Kategorie Schwere Infektionen trat bei 66,4% der Patienten der Studie **D2201** auf. Rund die Hälfte der beobachteten Ereignisse war von CTCAE-Grad 1/2 und bei 31,9% bzw. 31,0% der Patienten waren die Ereignisse schwer (CTCAE-Grad 3/4) bzw. schwerwiegend.

Leukopenien traten bei 22,4% der Patienten der Studie **D2201** auf. Ein Großteil der beobachteten Ereignisse war von CTCAE-Grad 3/4 (18,1%), schwerwiegende Leukopenien traten jedoch seltener auf (6,9%).

Mindestens ein AESI der Kategorie Lungenerkrankungen (einschließlich Pleuraerguss und interstitielle Lungenerkrankung) trat bei 13,8% der Patienten der Studie **D2201** auf. Der Großteil der beobachteten Ereignisse war vom CTCAE-Grad 1/2, während schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4: 4,3%) und schwerwiegende Ereignisse (5,2%) seltener auftraten.

Die AESI Kardiale Dysfunktion und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität traten bei weniger als 10% bzw. weniger als 5% der Patienten der Studie **D2201** auf.

Mindestens ein AESI trat bei allen Patienten (100%) der Studie **A2213** auf. Die meisten AESI wurden innerhalb der AESI-Kategorien Gastrointestinale Erkrankungen (100%), Infektionen (61,5%), Hämatologische Ereignisse (57,7%) und Hepatische Ereignisse (34,6%) beobachtet. Die Häufigkeit von AESI lag bei den übrigen AESI-Kategorien bei höchstens 15,4% (Kardiale Ereignisse, QT-Verlängerung, Gastrointestinale Blutungen, Pulmonale und Renale Ereignisse und Reproduktionstoxizität).

In der Gesamtschau aus den Ergebnissen beider Studien sind gastrointestinale UE die häufigsten UE bzw. AESI, und hämatologische UE und Infektionen die häufigsten CTCAE-Grad 3/4 AESI, die unter Behandlung mit Midostaurin beobachtet werden. Es handelt sich um erwartbare und in der Regel handhabbare Nebenwirkungen von Midostaurin oder Symptome der Erkrankung, die sich unter Midostaurin verstärken können. In der Gesamtschau zeigt sich für Midostaurin ein erwartbares und handbares Nebenwirkungsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Midostaurin ist aufgrund der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit seit bereits über fünf Jahren der Therapiestandard in einer seltenen Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Einführung von Midostaurin hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM dramatisch verbessert. Aufgrund der therapeutischen Solistenstellung kann aus Sicht von Novartis der Zusatznutzen anhand der beiden einarmigen Studien **D2201** und **A2213** sowie anhand des indirekten Vergleichs von Midostaurin und Cladribin in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**, der bestverfügbaren Evidenz, abgeleitet werden.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens sind die Ergebnisse bezogen auf die Endpunkte *OS* (Mortalität), *PFS* und *Therapieansprechen* (Morbidität), sowie die Abnahme der meisten *Mediator-bedingten Symptome* und eine nachhaltige Verbesserung der *Krankheitssymptomatik* (Morbidität) und *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität* maßgeblich. Je nach Subtyp und Risikoprofil verläuft die Erkrankung der advSM innerhalb weniger Monate oder Jahre tödlich. Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit advSM lag ohne Midostaurin bei 19,5 Monaten. Die progressiven Verlaufsformen der systemischen Mastozytose (SM), speziell die ASM und MCL, führen ohne entsprechende Behandlung innerhalb weniger Monate zum Tod. Ebenso ist die Lebenserwartung von Patienten mit SM-AHN kurz und liegt im Median bei 2-3 Jahren. Zum Vergleich betrug das mediane OS unter Midostaurin in der Studie **A2213** 40 Monate bei Patienten mit advSM sowie der Subgruppe SM-AHN, 18,5 Monate bei MCL und war zum 10-Jahres-Datenschnitt bei den Patienten mit ASM noch nicht erreicht. Die advSM zeigt häufig einen progredienten, aggressiven und deterministischen Verlauf. Die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** bestätigt die Ergebnisse der Zulassungsstudien **D2201** und **A2213** und zeigt die Überlegenheit von Midostaurin gegenüber der Off-Label-Option Cladribin, insbesondere hinsichtlich des Endpunkts OS. Die *UE*, die unter Midostaurin auftreten, sind bei Patienten mit advSM erwartbare und bekannte Nebenwirkungen von Midostaurin und werden seit der Zulassung im Jahr 2017 im Versorgungsalltag routiniert behandelt. Die Aussicht auf ein längeres Überleben und langfristige Krankheitsfreiheit überwiegt die möglichen Nachteile auf Ebene der *UE*. Für Midostaurin ergibt sich somit aufgrund der dramatischen Verbesserung für die Versorgung laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht-quantifizierbar.

Aufgrund des einarmigen Designs der bewertungsrelevanten Studien **D2201** und **A2213** ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt mit einem „Anhaltspunkt“ 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 advSM und einzigem für die Erstlinientherapie zugelassenen Medikament (therapeutischer Solist), der advSM als schwerwiegender, potenziell lebensbedrohlicher Erkrankung und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigt sich für Midostaurin ein nicht quantifizierbarer

Zusatznutzen. Es ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet.

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

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien **D2201** und **A2213** und der ergänzend dargestellten **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
Endpunkt Mortalität					
Gesamtüberleben, Median	Monate [95%-KI]	28,68	40,0 [27,3; 52,7]	-	-
	Jahre [95%-KI]	[20,30; 38,01]		4,2 [2,0; 6,3]	1,9 [1,2; 2,5]
	p-Wert			0,033 ^b	
Anteil Patienten ohne Ereignis	KM-Schätzer [95%-KI]	Nach 60 Monaten: 28,17 [19,91; 37,00] Nach 96 Monaten: 23,25 [15,04; 32,52]	Nach 24 Monaten: 61,8 [38,6; 78,5]	-	-
Endpunkt Morbidität					
Therapieansprechen					
Gesamtansprechrates	n/N (%) [95%-KI]	33/116 (28,4) [20,46; 37,57] ^c	18/26 (69) [50; 88] ^d	23/66 (35) [k. A] ^{d,e}	17/43 (40%) [k. A] ^{d,e}
Ansprechdauer, Median	Monate [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.] ^c	132 [k. A] ^d	-	-
Anteil Patienten ohne Ereignis	KM-Schätzer [95%-KI]	Nach 60 Monaten: 78,70 [55,07; 90,83] ^c Nach 84 Monaten: 78,70 [55,07; 90,83] ^c	Nach 24 Monaten: 68,4 [35,5; 87,0] ^d	-	-
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Median	Monate [95%-KI] Monate (Min – Max)	33,12 [6,70; n. b.] ^c	0,95 (0,85 - 1,87) ^d	-	-
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben, Median	Monate [95%-KI]	7,36 [5,32; 10,97] ^c	41,0 (4,4 - 77,6) ^d		
	Monate (Min – Max)			1,6	1,0
	Jahre			0,047 ^b	
	p-Wert				
Anteil Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod)	KM-Schätzer [95%-KI]	Nach 60 Monaten: 10,80 [4,29; 20,73] ^c	Nach 24 Monaten: 62,4 [35,3; 80,7] ^d	-	-

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

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
Leukämiefreies Überleben					
Leukämiefreies Überleben, Median	Jahre [95%-KI] p-Wert	-	-	2,7 [1,1; 4,4]	1,3 [0,4; 1,6]
				0,044 ^b	
Mediator-bedingte Symptome					
		Studienbeginn	Tag 28 von Zyklus 12	-	-
Aszites	n/N ^c (%) ^f	16/31 (51,6)	2/31 (6,5)	-	-
Diarrhö	n/N ^c (%) ^f	8/31 (25,8)	9/31 (29,0)	-	-
Bauchschmerzen/-krämpfe	n/N ^c (%) ^f	11/31 (35,5)	4/31 (12,9)	-	-
Urtikaria pigmentosa	n/N ^c (%) ^{e,f}	14/31 (45,2)	9/31 (29,0)	-	-
Übelkeit	n/N ^c (%) ^f	8/31 (25,8)	15/31 (48,4)	-	-
Schmerzen im Bewegungsapparat	n/N ^c (%) ^f	7/31 (22,6)	10/31 (32,3)	-	-
Erbrechen	n/N ^c (%) ^f	7/31 (22,6)	8/31 (25,8)	-	-
Hitzewallungen	n/N ^c (%) ^f	11/31 (35,5)	5/31 (16,1)	-	-
Neurologische Symptome	n/N ^c (%) ^f	7/31 (22,6)	2/31 (6,5)	-	-
Pruritus/Quaddelbildung	n/N ^c (%) ^f	10/31 (32,3)	9/31 (29,0)	-	-
Schwere Osteopenie/Osteoporose	n/N ^c (%) ^f	5/31 (16,1)	2/31 (6,5)	-	-
Psychiatrische/psychologische Symptome	n/N ^c (%) ^f	5/31 (16,1)	5/31 (16,1)	-	-
Schmerzen	n/N ^c (%) ^f	4/31 (12,9)	3/31 (9,7)	-	-
Peptische Ulzera mit und ohne Blutungen	n/N ^c (%) ^f	2/31 (6,5)	2/31 (6,5)	-	-
Episodische Anaphylaxie/ (Beinahe-)Ohnmacht mit Hitzewallungen und Tachykardie	n/N ^c (%) ^f	2/31 (6,5)	1/31 (3,2)	-	-

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

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
Krankheitssymptomatik mittels MSAS					
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte ^d					
MSAS-Gesamtscore			-		
Ende von Zyklus 1	n/N´ (%) ^g	87/97 (89,7)			
Ende von Zyklus 6		68/70 (97,1)			
Ende von Zyklus 12		54/56 (96,4)			
Ende von Zyklus 24		33/35 (94,3)			
Ende von Zyklus 36		20/21 (95,2)			
Ende von Zyklus 48		13/14 (92,9)			
MSAS-Global Distress Score			-		
Ende von Zyklus 1	n/N´ (%) ^g	84/97 (86,6)			
Ende von Zyklus 6		66/69 (95,7)			
Ende von Zyklus 12		51/56 (91,1)			
Ende von Zyklus 24		32/35 (91,4)			
Ende von Zyklus 36		18/21 (85,7)			
Ende von Zyklus 48		12/14 (85,7)			
MSAS-PHYS			-		
Ende von Zyklus 1	n/N´ (%) ^g	83/97 (85,6)			
Ende von Zyklus 6		67/70 (95,7)			
Ende von Zyklus 12		54/56 (96,4)			
Ende von Zyklus 24		31/35 (88,6)			
Ende von Zyklus 36		19/21 (90,5)			
Ende von Zyklus 48		12/14 (85,7)			
MSAS-PYSCH			-		
Ende von Zyklus 1	n/N´ (%) ^g	87/96 (90,6)			
Ende von Zyklus 6		67/69 (97,1)			
Ende von Zyklus 12		51/55 (92,7)			
Ende von Zyklus 24		31/35 (88,6)			
Ende von Zyklus 36		20/21 (95,2)			
Ende von Zyklus 48		13/14 (92,9)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12					
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 8,7 Punkte ^d					

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

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
SF-12 PCS					
Ende von Zyklus 1	n/N´ (%) ^h	28/100 (28,0)	-		-
Ende von Zyklus 6		20/69 (29,0)			
Ende von Zyklus 12		17/54 (31,5)			
Ende von Zyklus 24		12/35 (34,3)			
Ende von Zyklus 36		6/18 (33,3)			
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 9,9 Punkte ^d					
SF-12 MCS					
Ende von Zyklus 1	n/N´ (%) ^h	24/99 (24,2) 22/69	-		-
Ende von Zyklus 6		(31,9)			
Ende von Zyklus 12		16/54 (29,6)			
Ende von Zyklus 24		13/35 (37,1)			
Ende von Zyklus 36		5/18 (27,8)			
UE					
Gesamtraten UE					
Patienten mit UE	n/N (%)	116/116 (100)	26/26 (100)		-
Patienten mit UE CTCAE Grad 3/4	n/N (%)	105/116 (90,5)	16/26 (61,5)		-
Patienten mit SUE	n/N (%)	88/116 (75,9)	12/26 (46,2)		-
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	n/N (%)	35/116 (30,2)	4/26 (15,4)		-
AESI					
Schwere Infektionen (D2201) / Infektionen (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	77/116 (66,4)	16/26 (61,5)		-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	37/116 (31,9)	7/26 (26,9)		-
SUE	n/N (%)	36/116 (31,0)	-		-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	1/26 (3,8)		-
Hämatologische Ereignisse (Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie) (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	15/26 (57,7)		-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	8/26 (30,8)		-

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

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	1/26 (3,8)		-
Leukopenie (D2201)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	26/116 (22,4)	-		-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	21/116 (18,1)	-		-
SUE	n/N (%)	8/116 (6,9)	-		-
Lungenerkrankungen einschließlich Pleuraerguss und interstitielle Lungenerkrankung (D2201) / Pulmonale Ereignisse (pulmonale Infiltrate, Lungenödem und Lungenversagen; A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	16/116 (13,8)	2/26 (7,7)		-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	5/116 (4,3)	0		-
SUE	n/N (%)	6/116 (5,2)	-		-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0		-
Kardiale Dysfunktion (D2201) / Kardiale Ereignisse (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	11/116 (9,5)	4/26 (15,4)		-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	6/116 (5,2)	0		-
SUE	n/N (%)	5/116 (4,3)	-		-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0		-
QT-Verlängerung (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	3/26 (11,5)		-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	1/116 (3,8)		-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	1/116 (3,8)		-
Gastrointestinale Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	26/26 (100,0)		-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	0		-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0		-
Gastrointestinale Blutungen (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	3/26 (11,5)		-

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

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	0	-	-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0	-	-
Hepatische Ereignisse (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	9/26 (34,6)	-	-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	2/26 (7,7)	-	-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	1/26 (3,8)	-	-
Renale Ereignisse (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	1/26 (3,8)	-	-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	0	-	-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0	-	-
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (D2201) / Reproduktionstoxizität (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	4/116 (3,4)	1/26 (3,8)	-	-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	2/116 (1,7)	0	-	-
SUE	n/N (%)	1/116 (0,9)	-	-	-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0	-	-

a: Die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wird ergänzend dargestellt.

b: Die Patienten hatten nur Midostaurin oder nur Cladribin erhalten.

c: Gemäß den modifizierten IWG-Kriterien

d: Gemäß den modifizierten Valent-Kriterien

e: Alle mit Midostaurin bzw. Cladribin behandelten Patienten, unabhängig davon, ob sie nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten hatten.

f: n: Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Symptom; N': Anzahl Patienten, bei denen Angaben zu Baseline sowie an Tag 28 des zwölften Zyklus vorlagen (Vorher-Nachher-Vergleich)

g: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage

h: n: Anzahl der Patienten mit Verbesserung um den angegebenen Schwellenwert; N': Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten: Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen hatten oder nicht gestorben waren

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 ASM, SM-AHN oder MCL (*Patientenpopulation*). Die Erkrankungen ASM, SM-AHN und MCL werden zusammengefasst als advSM bezeichnet.

Der G-BA hat als zVT eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie festgelegt (*Vergleichstherapie*) [2]. Midostaurin wird von Fachgesellschaften als die einzige für die Erstlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoption empfohlen. Der G-BA legt jedoch dar, dass für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff, hier Midostaurin, ausscheidet [2]. Die Nutzenbewertung basiert auf einarmigen Studien (*Studientypen*) mit patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (*Endpunkte*).

Zur Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Zulassungsstudien **D2201** und **A2213** herangezogen. Die Studien wurden durch Novartis

bereitgestellt und im Rahmen der systematischen Informationsbeschaffung als relevante Studien mit patientenrelevanten Endpunkten identifiziert. Ergänzend wird die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** [3] dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5).

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der advSM als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen. Bei der advSM handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf (siehe Modul 3). Midostaurin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet einen therapeutischen Solisten dar. Durch die Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der einarmigen Zulassungsstudie **CPKC412D2201 (D2201)** und der supportiven Studie **CPKC412A2213 (A2213)** hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM dramatisch verbessert. Midostaurin hat sich im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und stellt auch heute nach wie vor das einzige zugelassene Arzneimittel in der Erstlinientherapie dar [4]. Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Midostaurin auch vom G-BA als relevante Behandlungsoption eingeschätzt [2]. Midostaurin wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet der advSM zugesprochen [5].

Für die Therapie dieser Erkrankung existiert seit 2017 auch zulassungsüberschreitend über Midostaurin hinaus keine andere Therapie mehr, die gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse noch als Therapiestandard angesehen werden kann [4]. Das zu bewertende Arzneimittel Midostaurin stellt seit sechs Jahren den alleinigen Therapiestandard dar. Entsprechend der Entscheidung des BSG vom 22. Februar 2023 (B 3 KR 14/21 R) zu Regadenoson unterliegt der Wirkstoff Midostaurin als therapeutischer Solist keiner Pflicht zur Nutzenbewertung. An diesem Umstand vermag nach der Rechtsauffassung der Novartis auch die gesetzliche Anpassung durch das ALBVVG nichts zu ändern.

Nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze und Aufforderung durch den G-BA [6] 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 [7–9].

In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute unmöglich, für Midostaurin nach der Zulassung im Jahr 2017 direkt vergleichende Evidenz gegenüber der definierten zVT zu generieren. Die Durchführung einer entsprechenden kontrollierten Studie ist nicht genehmigungsfähig und in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht durchführbar. Darüber hinaus demonstriert die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** die überlegene Wirksamkeit von Midostaurin im Vergleich zur Off-Label-Option Cladribin [28].

Sollte der G-BA, entgegen den im vorliegenden Abschnitt diskutierten Ausführungen zur besonderen Fallkonstellation und der nicht-Umsetzbarkeit einer Bewertung von Midostaurin

gegenüber der definierten zVT, eine Nutzenbewertung nach §35a SGB V als sachgerecht und angezeigt erachten, reicht Novartis vorsorglich das vorliegende Dossier ein.

Midostaurin ist aufgrund der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit seit bereits über fünf Jahren der Therapiestandard in einer seltenen Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Einführung von Midostaurin hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM dramatisch verbessert. Aufgrund der therapeutischen Solistenstellung kann aus Sicht von Novartis der Zusatznutzen anhand der beiden einarmigen Studien **D2201** und **A2213** sowie anhand des indirekten Vergleichs von Midostaurin und Cladribin in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**, der bestverfügbaren Evidenz, abgeleitet werden.

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 4-4 zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselktion von randomisierten Studien

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Midostaurin 100 mg zweimal täglich	Intervention abweichend

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Symptomatik des Patienten, des Subtyps der Mastozytose, des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und des Krankheitsverlaufs	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
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.			

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion von nicht randomisierten Studien

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Midostaurin 100 mg zweimal täglich	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Symptomatik des Patienten, des Subtyps der Mastozytose, des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und des Krankheitsverlaufs	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	Klinische Studien	Dosisfindungsstudien, tierexperimentelle Studien, in-vitro Studien, Einzelfallberichte (Case Reports), MAP, Beobachtungsstudien, Retrospektive Analysen, Kostenanalysen
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 den oben genannten 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 nach randomisierten Studien 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/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Recherchen wurden gemäß Vorgaben am 16.08.2023 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, Europäisches Register für klinische Studien (*European Union Clinical Trials Register*, EU-CTR) und Internationale Registerplattform für klinische Studien (*International Clinical Trials Registry Platform*, 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, EU-CTR und ICTRP Search Portal der WHO sind in Anhang 4-B dargestellt.

Für das Suchportal Clinical Data der Europäischen 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

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

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.

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.

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 4-1). 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 Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte auf Grundlage der oben beschriebenen Methodik anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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 Studien **D2201** und **A2213** erfolgte anhand der Kriterien des TREND-Statements. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht, den Registereinträgen und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen [1, 10–19]. Das Design und die Methodik der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** [3] wurden anhand des STROBE-Statements für Beobachtungsstudien beschrieben. Zu der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** liegen eine Publikation und ein Appendix mit zusätzlichen Auswertungen vor [3]. Die ausführliche Darstellung findet sich in Anhang 4-F.

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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika werden im Dossier für die eingeschlossenen Studien dargestellt:

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Studien **D2201**, **A2213** und der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Charakteristikum	D2201	A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022
Alter	Ja	Ja	Ja
Geschlecht	Ja	Ja	Ja
BMI	Ja	Ja	Ja
ECOG/Zubrod Performance-Status	Ja	Ja	Ja
advSM-Subtyp	Ja	Ja	Ja
AHN-Subtyp	Ja	Ja	Ja
Immunhistochemie	Ja	Ja	Nein
KITD816-Mutationsstatus im SM-Kompartiment	Ja	Ja	Nein

Charakteristikum	D2201	A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022
KITD816-Mutationsstatus im AHN-Kompartiment	Ja	Ja	Nein
Mastzell-Infiltrate im Knochenmark	Ja	Ja	Ja
Serumtrypsin-Spiegel	Ja	Ja	Ja
Organomegalie	Ja	Nein	Ja
Knochenläsionen in Zusammenhang mit der systemischen Mastozytose	Ja	Ja	Nein
C-Findings (C-Kriterien)	Ja	Ja	Ja
MARS-Score	Nein	Nein	Ja
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 4-7 zu entnehmen. Die im Folgenden näher beschriebenen Endpunkte wurden als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 4-7: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt-überleben	Therapieansprechen	Progressionsfreies Überleben	Leukämie-freies Überleben	Mediatorbedingte Symptome	Krankheitssymptomatik mittels MSAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12	Unerwünschte Ereignisse
D2201	Ja	Ja ^{a,b,c}	Ja ^c	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
A2213	Ja	Ja ^{a,b}	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Ja	Ja ^d	Ja ^e	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

a: Der Endpunkt umfasst die ORR, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen.

b: In die Bewertung des Therapieansprechens fließen Daten zur Mastzellinfiltration, zum Serumtrypsin-Spiegel und zur Organomegalie ein. Diese Aspekte werden im Dossier aber nicht dargestellt, da sie über das Therapieansprechen bereits ausreichend abgebildet werden. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind die Ergebnisse dieser separaten Endpunkte nicht relevant. Die Ergebnisse zu diesen separaten Endpunkten können dem jeweiligen Studienbericht entnommen werden [10, 11].

c: Das Therapieansprechen und die Krankheitsprogression wurden in der Studie **D2201** anhand der zu jener Zeit etablierten Kriterien nach Valent bewertet [20]. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind diese Auswertungen nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [10]. Das Therapieansprechen und die Krankheitsprogression wurde gemäß den heute international etablierten IWG-Kriterien nachträglich ausgewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2) [21].

d: Der Endpunkt umfasst die ORR.

e: In der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurde das Ereignisfreie Überleben erhoben. Die Endpunktdefinition entspricht weitestgehend der Definition des Endpunkts PFS der Studien **D2201** und **A2213** (siehe Tabelle 4-66). Daher werden zur besseren Lesbarkeit das PFS in den Studien **D2201** und **A2213** sowie das Ereignisfreie Überleben in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** nachfolgend vereinheitlicht als PFS bezeichnet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Das OS stellt gemäß AM-NutzenV [22] und G-BA VerfO [23] im vorliegenden Anwendungsgebiet einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Das OS gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report das OS als herausragendes Therapieziel in der Onkologie [24].

Operationalisierung und Validität

Das OS ist definiert als die Zeitspanne vom Studienbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache (für Details siehe Tabelle 4-55).

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

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Therapieansprechen

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Endpunkts *Therapieansprechen* leitet sich aus den Ergebnissen der Studie **D2201** ab. Gemäß einer Post-hoc-Analyse war das mediane OS bei Patienten, die ein Therapieansprechen (MR oder PR) erreicht hatten, signifikant länger (44,4 Monate) als bei Patienten, die kein Therapieansprechen erreicht hatten (15,4 Monate; HR 0,42; p=0,005) [25]. Ein Therapieansprechen ist damit mit einer günstigeren Prognose verbunden und verringert das Sterberisiko. Der Endpunkt *Therapieansprechen* kann folglich als unmittelbar patientenrelevant eingestuft werden.

Operationalisierung und Validität

Der primäre Endpunkt der Studien **D2201** und **A2213** war die *ORR*.

Die prädefinierte Ansprechrate wurden in der Studie **D2201** basierend auf modifizierten Kriterien nach Valent et al. [20] bzw. Cheson et al. [26, 27] durch den jeweiligen Prüfarzt ermittelt. Das Ansprechen am Ende jedes Zyklus wurde zusätzlich von einem Study Steering Committee beurteilt. Diese adjudizierten Ansprechraten wurden zur Auswertung des primären Endpunkts *Gesamtansprechen* herangezogen. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind diese Auswertungen nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [10]. Das Therapieansprechen und die Krankheitsprogression gemäß den heute international etablierten Internationalen Arbeitsgruppen (*International Working Group, IWG*)-Kriterien (siehe unten) nachträglich ausgewertet [21]. In der Studie **A2213** erfolgte die Bewertung ebenfalls anhand der modifizierten Kriterien nach Valent et al. [20]. Dabei wurden messbare und nicht messbare C-Findings betrachtet und die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt während der ersten zwei Zyklen. In der zugehörigen Publikation zum finalen Datenschnitt

(1. März 2017) der Studie **A2213** wurde der Endpunkt als bestätigtes Therapieansprechen während der ersten 12 Zyklen operationalisiert. Hinsichtlich dieser Operationalisierung ist zu berücksichtigen, dass Patienten, die nicht während der ersten zwei Zyklen auf die Therapie angesprochen hatten, protokollgemäß aus der Studie ausgeschlossen wurden [1]. In der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurde die Ansprechrate ebenfalls auf Basis der modifizierten Valent-Kriterien operationalisiert [25, 28].

Die Wirksamkeit von Midostaurin in der Studie **D2201** wurde für das vorliegende Nutzendossier nachträglich anhand der IWG-Kriterien bewertet [21]. Im März 2013 wurden von der International Working Group on Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) und dem Europäischen Mastozytose-Kompetenznetzwerk (*European Competence Network on Mastocytosis*, ECNM) neue Konsenskriterien für die Eignung und das Ansprechen der advSM veröffentlicht [21]. Mitglieder des Studienkomitees zur Studie **D2201** waren maßgeblich an der Entwicklung dieser neuen Ansprechkriterien beteiligt, die damit auch auf den Erfahrungen aus dieser Studie beruhen [21]. Gemäß IWG gelten nur solche Patienten als auswertbar, die vor Behandlungsbeginn einen oder mehrere Organschäden (C-Findings) aufweisen [21] (für Details bzgl. der Eignungskriterien siehe Anhang 4-G.1). Die IWG-Definition der C-Findings stellt sicher, dass Laborwertabweichungen nur bei klinischer Relevanz in die Bewertung eingehen. Die IWG MRT/ECNM-Kriterien waren zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht veröffentlicht und konnten daher bei der Studienplanung nicht berücksichtigt werden [21]. Die Datenerhebung der Studie **D2201** war nicht auf die IWG-Kriterien ausgelegt, dennoch konnten die meisten der IWG-Eignungskriterien sowie IWG-Kriterien für das Therapieansprechen erfüllt werden. Nur bei einigen wenigen der IWG-Kriterien waren leichte Anpassungen erforderlich. Bereits im Rahmen der Zulassung von Midostaurin wurde das Therapieansprechen in enger Abstimmung mit der EMA post hoc nach den modifizierten IWG-Kriterien ausgewertet [29]. Im Zuge der Zulassung wurden diese Auswertungen auch in die Fachinformation von Midostaurin aufgenommen [30]. Daher wurde das Therapieansprechen für die vorliegende Nutzenbewertung für die Studie **D2201** auf Basis der modifizierten IWG-Kriterien ausgewertet.

Die Ansprechkategorien gemäß den (modifizierten) Valent-Kriterien sowie die Ansprechkategorien gemäß den IWG-Kriterien werden nachfolgend beschrieben.

Ansprechkategorien gemäß den (modifizierten) Valent-Kriterien

Die *ORR* war in den Studien **D2201** und **A2213** protokollgemäß als der Anteil der Patienten operationalisiert, die als bestes Ansprechen ein MR oder ein PR erreichten. In der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurde die Ansprechrate ebenfalls auf Basis der modifizierten Valent-Kriterien operationalisiert [25, 28].

Tabelle 4-8: Ansprechkategorien in den Studien **D2201** (gemäß Studienprotokoll^a) und **A2213** basierend auf den Kriterien von Valent

Ansprechkategorie	Operationalisierung
Gesamtansprechen	Zusammengesetzte Ansprechrate unter Berücksichtigung aller Patienten, die ein beträchtliches Ansprechen oder ein partielles Ansprechen erreicht haben.

Ansprechkategorie	Operationalisierung
Beträchtliches Ansprechen	<p>Vollständiger Rückgang mindestens eines C-Findings^b und keine Progression in den anderen C-Findings. Das C-Finding mit dem besten Ansprechen ist maßgeblich. Ein MR wird in folgende Subkategorien aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettemission: Freisein von Mastzellinfiltraten; Verringerung des Serumtryptase-Spiegels unter 20 ng/ml; Freisein von SM-bedingter Organomegalie. • Unvollständige Remission: Rückgang von Mastzellinfiltraten oder Rückgang des Serumtryptase-Spiegels um mehr als 50 %; sichtbarer Rückgang SM-bedingter Organomegalie. • Klinisches Ansprechen: Kein deutliches Ansprechen der Mastzellinfiltrate, der Serumtryptase-Spiegel oder der Organomegalie entsprechend eines CR oder IR.
Partielles Ansprechen	<p>Messbare Verbesserung in mindestens einem C-Finding^c und keine Progression in den anderen C-Findings. Das C-Finding mit dem besten Ansprechen ist maßgeblich. Eine PR wird in folgende Subkategorien aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gutes partielles Ansprechen: Rückgang eines oder mehrerer C-Findings um mehr als 50 %. • Geringfügiges Ansprechen: Rückgang eines oder mehrerer C-Findings um höchstens 50 %.
Kein Therapieansprechen	<p>Keine Veränderung oder Progression^d der C-Findings. Kein Therapieansprechen wird in folgende Subkategorien aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stabile Erkrankung: C-Findings ohne Veränderung. • Fortschreitende Erkrankung: Progression in einem oder mehreren C-Findings.
<p>a: Das Therapieansprechen und die Krankheitsprogression wurden in der Studie D2201 anhand der zu jener Zeit etablierten Kriterien nach Valent bewertet [20]. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind diese Auswertungen nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [10]. Das Therapieansprechen und die Krankheitsprogression wurde gemäß den heute international etablierten IWG-Kriterien nachträglich ausgewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2) [21]. Die dargestellten Ergebnisse der Studie A2213 basieren auf den Valent-Kriterien, dabei wurde ein Pleuraerguss als zusätzliches C-Finding berücksichtigt.</p> <p>b: Die C-Findings kennzeichnen das Ausmaß der typischerweise bei advSM auftretenden Organschäden.</p> <p>c: Eine gleichzeitige Abnahme der Mastzellinfiltrate, des Serum-Tryptasespiegels und der Organomegalie waren nicht erforderlich.</p> <p>d: Die Erkrankung wurde auch dann als progredient bewertet, wenn sich ein oder mehrere andere C-Findings verbessert hatten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Ansprechkategorien gemäß den IWG-Kriterien

Gemäß den IWG-Kriterien ist die *ORR* definiert als der Anteil der Patienten, die als bestes Ansprechen eine CR, PR oder eine CI erreichen. Ein Ansprechen benötigte gemäß Definition eine Bestätigung nach zwölf Wochen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Algorithmus ohne Adjudikation. Tabelle 4-9 gibt einen Überblick der modifizierten IWG-Kriterien in der Studie **D2201**.

Tabelle 4-9: Ansprechkategorien auf Basis der IWG-Kriterien (angepasst zur Anwendung auf Studie **D2201**)

Ansprechkategorie	Operationalisierung
Gesamtansprechen ^a	Zusammengesetzte Ansprechrate unter Berücksichtigung aller Patienten, die eine Komplettremission, eine Partielle Remission oder eine Klinische Verbesserung erreicht haben.
Komplettremission	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Organschäden^b in Komplettremission • Serum-Tryptase-Spiegel^c <20 ng/ml für mehr als 12 Wochen • Keine kompakten neoplastischen Mastzell-Aggregate
Partielle Remission	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens einer der Organschäden^b in Partieller Remission und keine Progression in den übrigen. • Abnahme des Serum-Tryptase-Spiegels^c um mindestens 50% für mehr als 12 Wochen • Abnahme der leukämischen Mastzellen um mindestens 50%
Klinische Verbesserung	Klinische Verbesserung in mindestens einem der Organschäden ^b , sofern die Kriterien für CR und PR nicht erfüllt waren. Für den Fall, dass die Krankheit vor Bestätigung des CI fortgeschritten war, galt dies nicht als CI.
Krankheitsprogression	Verschlechterung in mindestens einem der Organschäden (ausgenommen Pleuraerguss/Aszites)
<p>a: Patienten, die die IWG-Eignungskriterien nicht erfüllten, wurden als Therapieversager (Non-Responder) gewertet.</p> <p>b: Alle Organschäden (C-Findings) ausgenommen Aszites.</p> <p>c: Nur gültig, wenn der Serum-Tryptase-Spiegel vor der Behandlung mindestens 40 ng/ml betrug</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Die angewendeten leicht modifizierten Kriterien für die Eignung und das Ansprechen werden im advSM SCE Appendix 2 zur Analyse der Daten der Studie **D2201** anhand der IWG-Kriterien beschrieben (siehe Anhang 4-G.1) [31].

Weitere Operationalisierungen zum *Therapieansprechen* umfassen in den Studien **D2201** und **A2213** die *Ansprechdauer* und die *Zeit bis zum Ansprechen*. Die *Ansprechdauer* war dabei definiert als die Zeit vom ersten bestätigten *Therapieansprechen* bis zur ersten bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum ASM- bzw. MCL-bedingten Tod. Die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Beginn des ersten bestätigten Ansprechens gemäß den modifizierten Valent-Kriterien (**A2213**) bzw. IWG-Kriterien (**D2201**).

Die Valent-Kriterien [20] waren zum Zeitpunkt der Planung der Studien **A2213** und **D2201** die einzigen im gegenständlichen Anwendungsgebiet verfügbaren Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens bei Patienten mit advSM [32]. In der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurde das Therapieansprechen analog zur präspezifizierten Analyse der Studie **D2201** anhand der modifizierten Valent-Kriterien ermittelt, da im Rahmen dieser registerbasierten Studie die IWG-Kriterien nicht umsetzbar waren. Die Kriterien gemäß Valent erlauben eine strukturierte Bewertung des Therapieansprechens anhand festgelegter Kriterien und sind

aussagekräftig. Die in der Studie **D2201** eingesetzten, modifizierten IWG-Kriterien entsprechen weitgehend den etablierten IWG-Kriterien, dem Standard bei der Beurteilung des Therapieansprechens bei Patienten mit advSM. Auch die EMA hat die Auswertungen der Studie **D2201** gemäß den modifizierten IWG-Kriterien als angemessen und aussagekräftig erachtet [29]. Daher wurden diese Auswertungen im Zuge der Zulassung auch in die Fachinformation von Midostaurin aufgenommen [30]. Die Empfehlungen der IWG sind national und international anerkannt, daher ist der Endpunkt *Therapieansprechen* in der Studie **D2201** als valide einzustufen. Es wird davon ausgegangen, dass die Umsetzung des Endpunkts *Therapieansprechen* auch in der Studie **A2213** und der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** valide ist.

Progressionsfreies Überleben

Patientenrelevanz

Der Endpunkt *PFS* setzt sich aus den Komponenten Krankheitsprogression und Tod des Patienten zusammen. Eine Verlängerung des Überlebens ist unmittelbar patientenrelevant. Eine Progression der advSM bedeutet ein Versagen der Therapie verbunden mit der Notwendigkeit von Folgetherapien. Ohne wirksame Behandlung schreitet die Erkrankung weiter fort und kann innerhalb weniger Monate bis Jahre zum Tod führen [33]. Entsprechend hatten Patienten mit advSM, die nicht auf die Therapie ansprachen (stabile Erkrankung (*Stable disease*, SD) oder Progredienz der Erkrankung), ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko (HR 0,42; p=0,005 zugunsten der Patienten mit Therapieansprechen) [25]. Die Progression der Erkrankung ist daher mit einer ungünstigen Prognose und einem erhöhtem Sterberisiko assoziiert. Zusätzlich zeigt sich bei Patienten mit advSM eine enge Korrelation zwischen der Ansprechdauer und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität [33]. Somit ist anzunehmen, dass sich die Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit advSM nach einer Progression noch weiter verschlechtert [33]. Der Endpunkt *PFS* ist damit als patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierung und Validität

Das *PFS* war in der Studie **D2201** und in der Studie **A2213** definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten bestätigten Progression oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Komponente Krankheitsprogression wurde in der Studie **A2213** anhand der modifizierten Valent-Kriterien und in der Studie **D2201** gemäß den modifizierten IWG-Kriterien operationalisiert. Eine Progression lag definitionsgemäß vor, wenn die in Tabelle 4-8 bzw. Tabelle 4-9 aufgeführten Kriterien für ein Fortschreiten der Erkrankung erfüllt waren (für Details siehe Tabelle 4-66 und Anhang 4-G.1) [31].

In der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** war das *PFS*⁶ definiert als der Zeitraum zwischen Diagnose/Behandlungsbeginn und einem neu aufgetretenen Progressionsereignis

⁶ In der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 wurde das Ereignisfreie Überleben erhoben. Die Endpunktdefinition entspricht weitestgehend der Definition des Endpunkts *PFS* der Studien **D2201** und **A2213**

gemäß den modifizierten Valent-Kriterien, dem Tod des Patienten oder dem Zeitpunkt der letzten Untersuchung, vorausgesetzt, die Erkrankung war nicht fortgeschritten [25].

Der Endpunkt *PFS* wird von der EMA als wichtiger, eigenständiger Endpunkt in onkologischen Studien angesehen [34]. In der Studie **A2213** und der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurde ein zu diesem Zeitpunkt etabliertes und häufig eingesetztes Instrument zur Bewertung der Krankheitsprogression bei advSM eingesetzt, die modifizierten Valent-Kriterien [32]. Die in der pivotalen Studie **D2201** eingesetzten, modifizierten IWG-Kriterien zur Bewertung einer Krankheitsprogression entsprechen weitgehend den etablierten IWG-Kriterien, dem derzeitigen Standard bei der Beurteilung des Therapieansprechens bzw. einer Progression bei Patienten mit advSM. Auch die EMA hat die Auswertungen der Studie **D2201** gemäß den modifizierten IWG-Kriterien als angemessen und aussagekräftig erachtet. Die Auswertungen zum Therapieansprechen und der Krankheitsprogression einschließlich PFS wurden im Rahmen der Zulassung von Midostaurin mit der EMA abgestimmt [29]. Die Empfehlungen der IWG sind national und international anerkannt, daher ist die Komponente Krankheitsprogression in der Studie **D2201** als valide einzustufen. Die Komponente Mortalität des Endpunkts unterliegt aufgrund der klaren Operationalisierung keiner subjektiven Interpretation und ist daher valide. Der Endpunkt *PFS* anhand der modifizierten IWG-Kriterien in der pivotalen Studie **D2201** wird somit in der Gesamtsicht als valide erachtet. Es wird davon ausgegangen, dass die Umsetzung des Endpunkts *PFS* auch in der Studie **A2213** und der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** valide ist.

Leukämiefreies Überleben

Patientenrelevanz

Der Endpunkt *Leukämiefreies Überleben* erfasst ein Fortschreiten der Erkrankung im Sinne einer leukämischen Transformation zu einer sekundären MCL oder sekundären AML bzw. Tod des Patienten [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit advSM ist kurz und liegt im Bereich von Monaten bis wenigen Jahren. Diesbezüglich weisen Patienten mit MCL die schlechteste Prognose auf [4]. Auch die Prognose von Patienten mit systemischer Mastrozytose und sekundärer AML ist besonders ungünstig [35], weshalb die SM-AML als Hochrisiko-AML gilt. Ein Übergang der advSM in eine aggressive sekundäre MCL oder AML wird bei bis zu 30% der Patienten beobachtet [4]. Wie bereits oben dargelegt, ist bei einer Progression der Erkrankung, insbesondere einem Übergang der advSM in eine sehr aggressive sekundäre MCL oder sekundäre AML [4], von einer deutlich verschlechterten Prognose und einem erhöhten Sterberisiko auszugehen. Die Verhinderung einer leukämischen Transformation ist daher ein wichtiges Therapieziel und somit patientenrelevant.

(siehe Tabelle 4 66). Daher werden zur besseren Lesbarkeit das PFS in den Studien D2201 und A2213 sowie das Ereignisfreie Überleben in der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 nachfolgend vereinheitlicht als PFS bezeichnet.

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt *Leukämiefreies Überleben* wurde in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** erhoben und war definiert als Zeitraum zwischen der Diagnosestellung oder dem Behandlungsbeginn bis zum Auftreten einer sekundären MCL oder sekundären AML bzw. Tod des Patienten oder dem Zeitpunkt der letzten Untersuchung, vorausgesetzt, der Patient war bis zu diesem Zeitpunkt leukämiefrei [25]. In der Gesamtsicht ist davon auszugehen, dass der Endpunkt *Leukämiefreies Überleben* valide ist.

Mediator-bedingte Symptome

Patientenrelevanz

Mediator-bedingte Symptome bei advSM betreffen zahlreiche Organe. Es handelt sich dabei häufig, aber nicht ausschließlich um Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden oder allergische Reaktionen. Die Symptome können chronisch oder akut auftreten, wobei Phasen mit akuter Symptomatik Minuten bis Stunden andauern können. Die Schwere der Symptome reicht dabei von mild bis lebensbedrohlich mit Kreislaufkollaps oder Schock, sodass Notfallmaßnahmen erforderlich sind [36]. Die unten genannten Mediator-bedingten Symptome sind für den Patienten fühlbar und können das Wohlbefinden und die Lebensqualität massiv beeinträchtigen [33]. Der Endpunkt *Mediator-bedingte Symptome* wird daher als patientenrelevant betrachtet. Der G-BA hat die Patientenrelevanz des Endpunkts *Mediator-bedingte Symptome* bereits im Rahmen der Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 bestätigt [37].

Operationalisierung und Validität

In der Studie **D2201** wurden die Anzahl bzw. der Anteil der Patienten mit den entsprechenden Symptomen ausgewertet. Die Erfassung der Mediator-bedingten Symptome wurde erst mit Protokoll-Amendment 2 eingeführt. Angaben zu Studienbeginn liegen daher nur für einen Teil der Studienpopulation vor. In Anlehnung an die von Valent et al. veröffentlichten Standards zur Bewertung der Mastozytose [36] wurden die folgenden Mediator-bedingten Symptome berücksichtigt:

- Aszites
- Diarrhö
- Urtikaria pigmentosa
- Bauchschmerzen/-krämpfe
- Übelkeit
- Hitzewallungen
- Schmerzen im Bewegungsapparat
- Erbrechen
- Neurologische Symptome
- Pruritus / Quaddelbildung
- Schwere Osteopenie / Osteoporose
- Psychiatrische und psychologische Symptome
- Schmerzen

- Peptische Ulzera (mit oder ohne Blutungen)
- Episodische Anaphylaxie / (Beinahe-)Ohnmacht mit Hitzewallung und Tachykardie

Gemäß Valent [36] bewerteten die Prüfarzte die Symptome jeweils auf einer 5-Punkteskala von 0-4, wobei ein Wert von Vier der schwersten möglichen Ausprägung entspricht.

Die Bewertung der Mediator-bedingten Symptome basiert in der Studie **D2201** auf den Empfehlungen eines internationalen Expertenkomitees und einer Konsenskonferenz. Ziel der Konferenz war es u. a. Standards für die regelhafte Erfassung Mediator-bedingter Symptome bei Patienten mit Mastozytose zu entwickeln [36]. Diese wurden in der Studie **D2201** aufgegriffen und spezifiziert bzw. ergänzt, um die Mediator-bedingten Symptome möglichst vollständig und strukturiert zu erfassen. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes, der durch das Auftreten Mediator-bedingter Symptome beeinträchtigt wird, ist laut G-BA als valide anzusehen [37].

Krankheitssymptomatik mittels MSAS (Memorial Symptom Assessment Scale)

Patientenrelevanz

Patienten mit advSM leiden unter einer Vielzahl an Symptomen, die einerseits direkte Folge der Mastzellinfiltration und dadurch bedingter Organschäden sind; andererseits werden sie, wie oben beschrieben, durch Mastzell-Mediatoren verursacht. Typische Symptome bei Patienten mit advSM sind u. a. Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Diarrhö, Kopfschmerzen, Flush und Hypotonie bis zum Kreislaufschock [4]. Hinzu kommen bei der Mehrzahl der Patienten mit advSM allgemeine Symptome, insbesondere Fatigue/Ermüdung und Schmerzen, und teils schwere psychische Symptome wie Angst, Sorgen und Depressionen. Dementsprechend berichten rund 90% der Patienten mit advSM, dass sie durch ihre Erkrankung in nahezu allen Lebensbereichen etwas oder teilweise sehr stark eingeschränkt sind [38, 39]. Der Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS) erfasst die Belastung der Patienten durch körperliche und psychische Symptome, die auf Beurteilungen der Symptommhäufigkeit und der dadurch bedingten Belastung basiert. Die Symptome werden von den Patienten direkt wahrgenommen und beeinträchtigen ihren Gesundheitszustand. Damit gibt der MSAS-Fragebogen Auskunft über die Veränderung des Gesundheitszustandes aus Sicht der Patienten und ist somit patientenrelevant. Der G-BA hat die Patientenrelevanz des Endpunkts bereits im Rahmen der Nutzenbewertung von Midostaurin im Jahr 2018 bestätigt [37].

Operationalisierung und Validität

Mit dem MSAS in seiner überarbeiteten Version werden 32 physische und psychische Symptome und die dadurch hervorgerufene Belastung für den Patienten bewertet. 24 Symptome werden hinsichtlich der Schwere, Häufigkeit und Belastung für den Patienten bewertet, acht weitere Symptome nur hinsichtlich der Schwere und Belastung. Schwere und Häufigkeit werden auf einer Vierpunkte-Skala, welche Belastung auf einer Fünfpunkte-Skala bewertet. Die Antworten des MSAS werden zusammengefasst im MSAS-Gesamtscore (*Total MSAS Score*) und den Subskalen MSAS-PHYS (physische Symptome), MSAS-PSYCH (psychische Symptome) und MSAS-GDI (Gesamtbelastung des Patienten durch die Symptome):

- Der GDI (MSAS-GDI) ist der Durchschnitt der Scores für die Häufigkeit von 10 Symptomen: sich traurig, beunruhigt, gereizt und nervös zu fühlen, und der Distress Score für mangelnden Appetit, fehlende Energie, Schmerz, sich schläfrig fühlen, Verstopfung und trockenen Mund.
- Der PHYS Score (MSAS-PHYS) ist der Durchschnitt der Symptom-Scores für 12 körperliche Symptome: mangelnder Appetit, fehlende Energie, Schmerz, sich schläfrig fühlen, Verstopfung, trockener Mund, Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderung, Gewichtsverlust, sich aufgedunsen fühlen und Schwindel.
- Der PSYCH Score (MSAS-PSYCH) ist der Durchschnitt der Symptom-Scores für 6 Symptome: sich traurig, beunruhigt, gereizt, nervös fühlen, schlechtes Schlafen und Schwierigkeiten bei der Konzentration.

Im Dossier dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen der Skalen PSYCH und PHYS sowie des Total MSAS Score und des GDI im Studienverlauf. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine Verbesserung in den Skalenwerten der PSYCH, der PHYS, des Total MSAS und des GDI um mindestens 0,6 Punkte erreicht hatten (post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage). Nach Literaturangaben liegt der minimal klinisch bedeutsame Unterschied (*minimal clinically important difference, MCID*) für den MSAS-Gesamtscore bei 0,20 – 0,45, für den MSAS-PHYS bei 0,31 – 0,42, für den MSAS-PSYCH bei 0,45 – 0,66 und für den MSAS-GDI bei 0,36 – 0,59 [33]. Das bei den Berechnungen zugrunde gelegte Responsekriterium liegt somit im Bereich der Literaturangaben.

Der MSAS wurde in einer Population aus Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen validiert [40]. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes, der durch das Auftreten von Symptomen beeinträchtigt wird, ist laut G-BA als valide anzusehen [37].

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12-Fragebogen

Patientenrelevanz

Patienten mit advSM leiden unter multiplen Symptomen, die nicht nur belastend sind, sondern die Patienten in ihrem Alltag und Berufsleben behindern und soziale Kontakte erschweren. Insbesondere die Mediator-bedingten Symptome beeinträchtigen die Patienten zum Teil erheblich [38, 39]. Die Patienten empfinden es als besonders belastend, dass die Symptome teils völlig unvorhersehbar auftreten [39]. Zudem berichten Patienten mit advSM sehr häufig über allgemeine Ermüdung, Energiemangel, Konzentrationsprobleme, Schlafstörungen, Angst sowie Depressionen. Nahezu alle Patienten empfinden Angst, dass die Erkrankung fortschreiten könnte [39]. Patienten mit advSM sind somit aufgrund der vielfältigen physischen und psychischen Symptome der Erkrankung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Die Erfassung

der Lebensqualität mithilfe des SF-12 wurde bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant bewertet [41].

Operationalisierung und Validität

Bei dem SF-12-Fragebogen handelt es sich um ein generisches Instrument, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität krankheitsübergreifend zu erfassen. Mit dem Fragebogen SF-12 werden die Symptome, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten bewertet. Er ist eine Kurzform des SF-36-Fragebogens und besteht aus physischen Domänen (physische Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand) und psychischen (mentalen) Domänen (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale und mentale Gesundheit). Die Antworten auf die einzelnen Fragen werden auf Basis einer Fünfpunkte-Likert-Skala gegeben. Die Werte werden in einen normbasierten Wert umgerechnet. Werte unter 50 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Lebensqualität, Werte über 50 einer überdurchschnittlichen Lebensqualität. Aus den Antworten können Summenwerte für die physische Gesundheit (Physical Component Summary, PCS) und die psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS) abgeleitet werden. PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 die schlechteste und ein Wert von 100 die höchste Lebensqualität kennzeichnet.

Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen der Summenskalen PCS und MCS im Studienverlauf. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine Verbesserung in den Skalenwerten des PCS bzw. MCS um mindestens 8,7 bzw. 9,9 Punkte erreicht hatten (post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage).

Der SF-12 wurde in verschiedenen Populationen validiert [42]. Die Validität des SF-12 wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet und das Instrument wurde vom G-BA als valide eingestuft [41].

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Ein Arzneimittel kann neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch Nebenwirkungen 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 [23] und AM-NutzenV [22] einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung und Validität

Im Dossier werden folgende Auswertungen für die Studie **D2201** und Studie **A2213** dargestellt.

- Gesamtraten:

- UE
- Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)
- SUE
- UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führt
- AESI
- UE nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) unabhängig von der Ereignisrate für die Studie **D2201**
- UE nach SOC und PT für die Studie **A2213**:
 - UE und schwere UE (CTCAE-Grad 3/4), die jeweils bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten sind
 - SUE, die bei mindestens 5% der Patienten aufgetreten sind

In der Studie **D2201** wurden UE bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit Midostaurin berücksichtigt.

In der Studie **A2213** wurden alle UE erfasst, die bis zu 28 Tage nach der letzten Behandlung aufgetreten sind. In der zugehörigen Publikation von DeAngelo et al. (2018) zum finalen Datenschnitt (1. März 2017) werden UE berichtet, welche während der ersten 12 Behandlungszyklen aufgetreten sind, sowie SUE während der Extensionsphase (nach Abschluss von 12 Zyklen) [1].

Für weitere Details siehe Tabelle 4-84.

Auf eine separate Auswertung unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen wurde verzichtet. Im Rahmen einer nicht Placebo-kontrollierten, einarmigen Studie und bei einer komplexen Erkrankung wie der advSM ist es nicht möglich, zwischen Ereignissen zu unterscheiden, die auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen sind und solchen, die durch die Studienbehandlung bedingt sind.

Im Rahmen der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurden keine Daten zu UE berichtet.

UE wurden in beiden Studien (**D2201** und **A2313**) gemäß internationalem Standard nach MedDRA kodiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE von den Prüfarzten bewertet. Die Erhebung der UE ist daher als valide zu betrachten.

4.2.5.2.3 Statistische Auswertung

4.2.5.2.3.1 Studie D2201

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der Studie **D2201** wie nachfolgend beschrieben durchgeführt.

Alle Analysen basierten auf der FAS-Population mit Ausnahme der Analysen für die Verträglichkeitsendpunkte, diese Analysen basierten auf dem Safety Set (siehe Tabelle 4-49). Um Unklarheiten bzgl. der Diagnose der advSM zu adressieren, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung die Wirksamkeitsanalyse basierend auf dem FAS sowie den modifizierten IWG-Kriterien⁷ durchgeführt, abweichend zur protokollgemäß geplanten primären Wirksamkeitsanalyse der primären Wirksamkeitspopulation (Primary efficacy population, PEP); u. a. mindestens ein C-Finding und/oder eine transfusionsabhängige Anämie). In der Studie **D2201** hatten von 116 Patienten insgesamt 113 Patienten (97%) C-Findings, definiert durch die IWG-Kriterien (Aszites war als C-Finding ausgenommen).

Auswertungsmethoden

Der Studienbericht mit Datenschnitt zum 1. Dezember 2014 [10] bildete die Grundlage der Zulassung von Midostaurin bei erwachsenen Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL. Der finale Studienbericht mit Datenschnitt zum 24. August 2017 [43] bildet die Ergebnisse zum Endpunkt *OS* sowie die Sicherheitsdaten ab. Detaillierte Angaben zu den statistischen Auswertungen finden sich im SAP in Appendix 16.1.9 [10] des Studienberichts. Für das vorliegende Dossier wurden weitere statistische Analysen durchgeführt. Alle in dem vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 24. August 2017.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wurden kontinuierliche und binäre oder kategoriale Endpunkte deskriptiv ausgewertet; weitere Angaben zur statistischen Methodik werden im Folgenden beschrieben. Die Ansprechraten und damit in Verbindung stehende Endpunkte basieren auf den neuen IWG-Kriterien für die Eignung und das Ansprechen der advSM [21] (siehe auch Operationalisierung der Endpunkte).

Time-to-Event (TTE) Analysen

Die Überlebenszeiten wurden nach der Methode von Kaplan-Meier (KM) unter Einsatz der SAS-Prozedur PROC LIFETEST bestimmt. Das mediane Überleben mit zugehörigem 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet. Zudem wurden die KM-Schätzer zu den festgelegten Zeitpunkten kalkuliert; die zugehörigen 95%-KI basieren auf der Greenwood-Formel. Im vorliegenden Dossier wurden die entsprechenden Auswertungen für die Endpunkte *OS*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum ersten Therapieansprechen* und das *PFS* dargestellt. Zusätzlich wurden KM-Kurven inklusive der Anzahl Patienten, die zu den jeweiligen Zeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt.

⁷ >80% der FAS Population erfüllen die IWG-Kriterien

*Statistische Auswertungen einzelner Endpunkte:**Gesamtansprechrates*

Bei der Analyse des primären Endpunktes *ORR* gemäß den IWG-Kriterien [21] wurden die Häufigkeiten und Anteile ermittelt. Das zugehörige zweiseitige 95%-KI wurde anhand der Clopper-Pearson-Methode auf Basis der FAS-Population berechnet. Für die Nullhypothese wurde eine Ansprechrates von 30% angenommen und ein zweiseitiger p-Wert berechnet.

Mediator-bedingte Symptome

Der Endpunkt wurde mittels deskriptiver Methoden ausgewertet, inkl. Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten. Berücksichtigt wurden Patienten, bei denen Angaben zu Baseline sowie an Tag 28 des zwölften Zyklus vorlagen (Vorher-Nachher-Vergleich).

Patientenberichtete Endpunkte

Die Rücklaufquoten bezogen auf die patientenberichteten (PRO)-Endpunkte *MSAS* und *SF-12* wurden einerseits anhand des Anteils an Patienten berechnet, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Analyse noch am Leben waren und weiterhin an der Studie teilnahmen. Es wurden für jeden PRO-Endpunkt die Rücklaufquoten pro Zyklus berechnet.

Es wurden die Veränderungen gegenüber Baseline der Skalenwerte für jeden Zyklus getrennt und für jede Subskala analysiert und mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Zusätzlich wurden Responder-Analysen präsentiert, ausgedrückt als Anteile an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage).

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

UE wurden unter Angabe der Anzahl der Patienten in der Analyse sowie Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis deskriptiv beschrieben. Die Gesamtraten bezogen auf alle UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4), SUE und UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, wurden dargestellt. Zusätzlich wurden UE nach SOC und PT unabhängig von der Ereignisrate ausgewertet und im Anhang 4-G.7 dargestellt.

Für die prädefinierten AESI wurden folgende Auswertungen dargestellt (für Details siehe Tabelle 4-84):

- AESI getrennt nach AESI-Kategorie
- Schwere AESI (CTCAE-Grad 3/4) getrennt nach AESI-Kategorie
- Schwerwiegende AESI getrennt nach AESI-Kategorie

Subgruppenanalysen

Für die pivotale Studie **D2201** wurden deskriptiv Subgruppenanalysen für alle vordefinierten Subgruppen der Studie zu allen relevanten Endpunkten vorgenommen (siehe Tabelle 4-89 Matrix der Subgruppenanalysen), wenn folgende Voraussetzungen erfüllt waren:

- Die Analyse einzelner Merkmale wurde nur durchgeführt, sofern mindestens eine der resultierenden Subgruppen mindestens 10 Patienten umfasste.
- Die Analyse binärer Endpunkte wurde nur durchgeführt, sofern mindestens eine der resultierenden Subgruppen mindestens 10 Ereignisse enthielt.

Eine Untersuchung der Effektmodifikation ist bei einarmigen Studien nicht möglich. Alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie **D2201** sind dem Anhang 4-G.8 zu entnehmen.

4.2.5.2.3.2 Studie A2213

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Analysen der Studie **A2213** wie nachfolgend beschrieben durchgeführt.

Die Analysen zur Wirksamkeit wurden basierend auf dem FAS durchgeführt mit Ausnahme des Safety Set für die Verträglichkeitsendpunkte und der PEP-Population für den primären Endpunkt Ansprechrate im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse (siehe Tabelle 4-51).

Auswertungsmethoden

Der Studienbericht der Studie **A2213** mit Datenschnitt zum 3. Dezember 2012 war Teil der Zulassung von Midostaurin im vorliegenden Anwendungsgebiet durch die EMA. Zu diesem Zeitpunkt betrug das mediane Follow-up bereits über sechs Jahre, was als ausreichend erachtet wurde, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Midostaurin bewerten zu können. Angaben zu den statistischen Methoden finden sich im Anhang 16.1.1 (Studienprotokoll) und Anhang 16.1.9 (Statistische Methoden) des Studienberichts [11]. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zu den Endpunkten basieren auf dem primären Datenschnitt vom 3. Dezember 2012. Weiterhin wurden Daten aus einem späteren, nicht geplanten Datenschnitt vom 1. März 2017 im Rahmen einer Publikation dargestellt [1].

Die Studie wurde anhand eines Zweistufendesigns nach Simon mit 25 Patienten konzipiert. Der Einschluss in Phase II begann erst, nachdem mindestens einer der ersten zehn Patienten ein Therapieansprechen erreicht hatte. In Phase II sollten weitere 15 Patienten eingeschlossen werden.

Time-to-Event Endpunkte

Die Überlebenszeiten wurden nach der Methode von KM bestimmt. Es wurden die KM-Schätzer und der Median in Monaten mit den zugehörigen 95-% KI berechnet. Im vorliegenden Dossier wurden die entsprechenden Auswertungen für die Endpunkte *OS*, *Ansprechdauer* in Bezug auf diejenigen Patienten, die während der ersten beiden Zyklen auf Midostaurin angesprochen hatten, und das *PFS* dargestellt. Das *OS* war als Endpunkt prädefiniert, während es sich bei den Endpunkten *Ansprechdauer* und *PFS* um nachträgliche, nicht im

Studienprotokoll festgelegte Auswertungen handelte. Zusätzlich wurden KM-Kurven dargestellt.

Der Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen wurde nachträglich deskriptiv ausgewertet.

Statistische Auswertungen einzelner Endpunkte:

Gesamtansprechrates

Bei der Analyse des primären Endpunktes *ORR* gemäß den modifizierten Kriterien nach Valent [20, 21, 44] wurden Anzahl/Anteile der Patienten mit Ereignis ermittelt. Für die primäre Analyse wurde das *ORR* mit dem 95%-KI nach Clopper-Pearson berichtet. Die Ansprechrates für die Nullhypothese lag bei 10% und die Ansprechrates für die alternative Hypothese bei 30%.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

UE wurden unter Angabe der Anzahl der Patienten in der Analyse sowie Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ergebnis deskriptiv beschrieben. Die Gesamtrates bezogen auf alle UE, UE getrennt nach Schweregrad, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, wurden dargestellt. Zusätzlich wurden UE nach SOC/PT berichtet, die nachfolgende Kriterien erfüllten (siehe Anhang 4-G.3):

- UE und schwere UE (CTCAE-Grad 3/4), die bei jeweils mindestens 10% der Patienten auftraten
- SUE, die bei mindestens 5% der Patienten auftraten

Außerdem wurden AESI berichtet (für Details siehe Tabelle 4-84). Im Dossier wurden folgende Auswertungen zu AESI dargestellt, jeweils getrennt nach AESI-Kategorie und PT:

- AESI getrennt nach AESI-Kategorie
- Schwere AESI (CTCAE-Grad 3/4) getrennt nach AESI-Kategorie
- AESI, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, getrennt nach AESI-Kategorie

Subgruppenanalysen

Aufgrund der geringen Fallzahl sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie **A2213** für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant [37]. Informationen zu den geplanten bzw. durchgeführten Subgruppenanalysen und deren Ergebnisse sind daher dem klinischen Studienbericht zu entnehmen [11].

4.2.5.2.3.3 Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022

Auswertungspopulation

Es handelt sich um eine Studie auf Basis des deutschen Patientenregisters „Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen“. Es wurden alle zwischen 2003 und 2020 registrierten Patienten mit advSM, die Midostaurin und/oder Cladribin erhalten hatten, mit auswertbaren Daten analysiert.

Auswertungsmethoden

Alle p-Werte sind zweiseitig zum Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Time-to-Event Analysen

Die Behandlungsgruppen wurden mithilfe der KM-Methode und dem Log-Rank-Test verglichen. Es wurde für die Endpunkte *OS* und *Ereignisfreies- sowie Leukämiefreies Überleben* der Median in Jahren und die zugehörigen 95%-KI angegeben, soweit vorhanden. Zusätzlich wurden KM-Kurven inklusive der Anzahl Patienten, die zu den ausgewählten Zeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt. Um strukturelle Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich bekannter Risikofaktoren zu untersuchen, wurden Propensity-Scores gebildet. Zusätzlich wurden für den Endpunkt *OS* prognostisch relevante Faktoren mithilfe eines Cox-Regressionsmodells untersucht.

Auswertung des Endpunkts Gesamtansprechrate

Es wurde die Anzahl der Patienten mit Therapieansprechen und die ORR angegeben. Für kategoriale Endpunkte wurden die p-Werte mittels Fishers exaktem Test berechnet.

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 Heterogenitätsschätzung⁸ 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

⁸ 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.

qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ 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^{10, 8} 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.

Zwischen den beiden Studien **D2201** und **A2213** zeigen sich laut der ersten Nutzenbewertung des G-BA von Midostaurin im Jahr 2018 nach Markteinführung signifikante Unterschiede, die ein Poolen für eine metaanalytische Zusammenfassung nicht zulassen [37]. Die beiden Studien **D2201** und **A2213** werden daher nicht metaanalytisch zusammengefasst.

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

⁹ 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.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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 Studie D2201

Auf eine zusätzliche Auswertung der PEP-Population gemäß Studienprotokoll wurde für den aktuellen Datenschnitt verzichtet, da diese für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant ist (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.1). Die entsprechenden Auswertungen und die Ergebnisse weiterer Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt sind daher dem Studienbericht mit Datenschnitt vom 1. Dezember 2014 zu entnehmen [10]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden für die Studie **D2201** zum finalen Datenschnitt keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.4.2 Studie A2213

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse der protokollgemäßen Sensitivitätsanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [11].

4.2.5.4.3 Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022

Die Endpunkte *OS* und *Leukämiefreies Überleben* wurden bezogen auf den Behandlungsbeginn und zusätzlich unter Bezug auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung ausgewertet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

4.2.5.5.1 Studie D2201

Für die Studie **D2201** wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten durchgeführt. Die durchgeführten Subgruppenanalysen inklusive der Übersicht zu gemäß Studienprotokoll bzw. SAP [10] geplanten sowie die für das vorliegende Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie **D2201** sind in Tabelle 4-89 zusammengestellt. Für die Subgruppenanalysen wurden die folgenden Subgruppenmerkmale herangezogen:

- Subtyp: ASM- vs. MCL-Patienten
- Subtyp assoziierte klonale hämatologische Nicht-Mastzellen-Krankheit (AHNMD):
Ja vs. Nein
- Subtyp: ASM- ohne AHN-Patienten vs. SM-AHN-Patienten vs. MCL-Patienten
- Vortherapie einschließlich antineoplastischer Therapien bei SM und/oder AHNMD:
Ja vs. Nein
- Ausmaß der Mastzellinfiltration im Knochenmark in %: <5% vs. 5 - 30% vs. 31 - 50% vs. 51 - 75% vs. 76 - 100%
- Alter: <65 Jahre vs. ≥65 Jahre
- Geschlecht: männlich vs. weiblich

- ECOG-Status: 0 vs. 1 vs. ≥ 2
- KITD816V-Mutationsstatus bei SM-Patienten: Ja vs. Nein
- KITD816-Mutationsstatus bei SM-Patienten: Ja vs. Nein
- KITD816V-Mutationsstatus bei AHNMD-Patienten: Ja vs. Nein

Auf eine Analyse des präspezifizierten Subgruppenmerkmals Ethnie (Kaukasier vs. Andere) wurde verzichtet, da nahezu alle Patienten kaukasischer Herkunft waren (95,7 %).

Begründung für die Wahl der Trennpunkte

Ausmaß der Mastzellinfiltration im Knochenmark in Prozent (<5%, 5-30%, 31-50%, 51-75%, 76-100%)

In der Studie **D2201** wurde in Bezug auf die Mastzellinfiltration in das Knochenmark eine Kategorisierung in <5%, 5-30%, 31-50%, 51-75% und 76-100% vorgenommen, um die gesamte Spannbreite dieses prognostisch wichtigen Faktors abzubilden [3, 4, 45–48].

Alter (<65 Jahre / ≥ 65 Jahre)

In der Studie **D2201** wurde basierend auf den Angaben der ICH Leitlinie zur Berücksichtigung geriatrischer Patienten in klinischen Studien der Trennpunkt 65 Jahre gewählt [49].

4.2.5.5.2 Studie A2213

Aufgrund der geringen Fallzahl werden keine Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie **A2213** berichtet [37]. Die Subgruppenanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und Informationen zu den geplanten bzw. durchgeführten Subgruppenanalysen sind daher dem klinischen Studienbericht zu entnehmen [11].

4.2.5.5.3 Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022

Da die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** ergänzend eingeschlossen und dargestellt wird, werden keine Subgruppenanalysen der Studie dargestellt. Informationen zu den geplanten bzw. durchgeführten Subgruppenanalysen sind der Publikation zu entnehmen [3].

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 darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

¹¹ 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.

adjustierte indirekte Vergleiche¹² oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ 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 ist¹⁵.

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^{16, 17, 18}

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 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.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

- *Genauere 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.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-10: 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
Keine					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Es wurden keine relevanten randomisierten kontrollierten Studien (*Randomized controlled trial*, RCT) identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 Status zum 16.08.2023 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	
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.

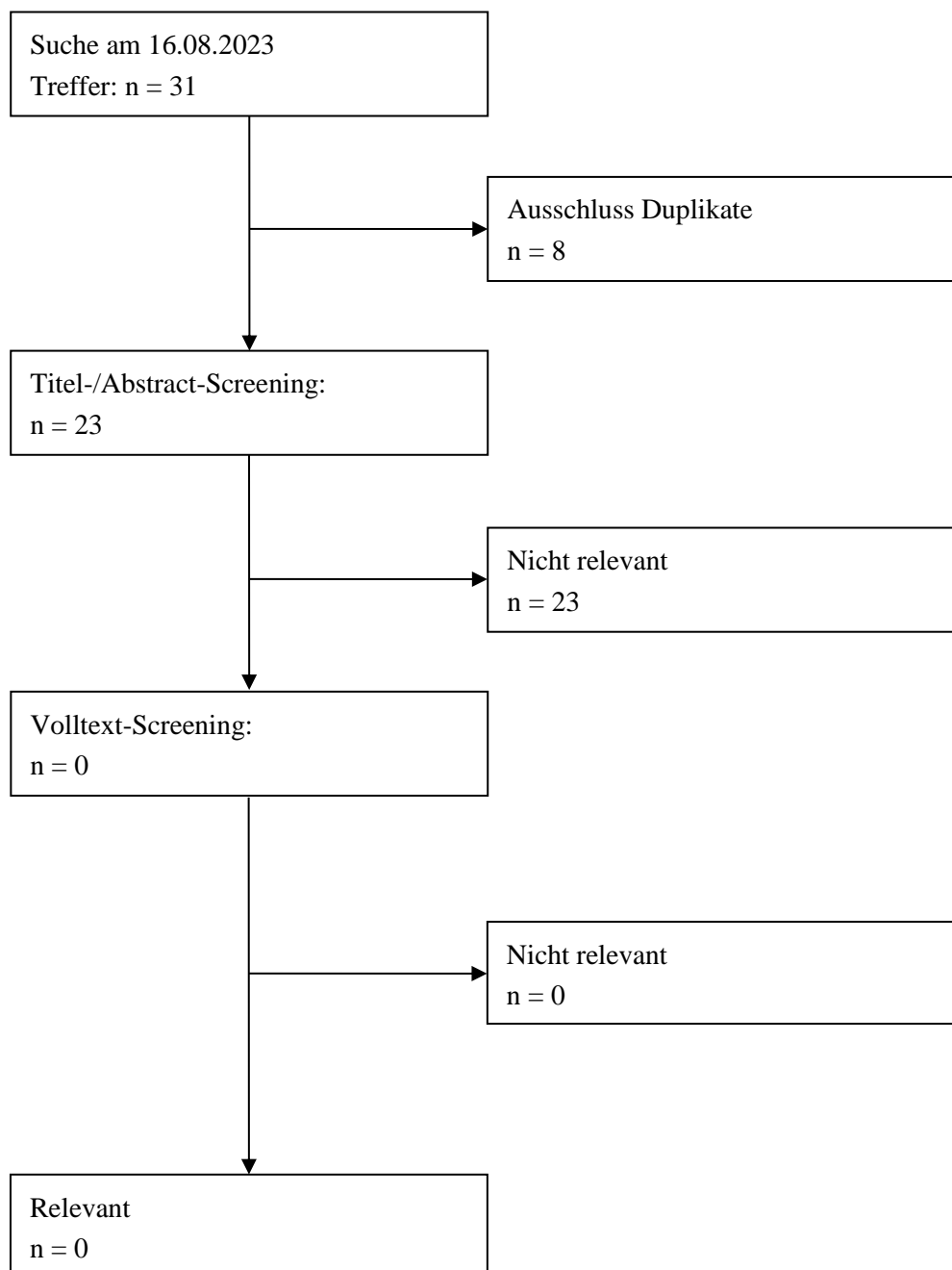


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

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 4-10) 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 4-12: 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)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 Status 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 4-10) 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 4-13: 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)
<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 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert, sodass auf eine Suche nach RCT auf der Internetseite des G-BA verzichtet wurde.

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 4-14: 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])
Keine						
<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 4.3.1.4 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>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-15: 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 <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				
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.

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

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 4-18: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). 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 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

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 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

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.

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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

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

Tabelle 4-23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 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 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k. A.	k. A.	k. A.
<Endpunkt 2>						
...						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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.

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend, da keine relevante RCT identifiziert wurde.

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 4-25: 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
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 4-26: 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>		●	●	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse, ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
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 4-28: 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>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-29: 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>	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.20 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 4-30: 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>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-31: 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
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-33: 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>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie^a	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CPKC412D2201	Ja	Ja	Abgeschlossen	6. Januar 2009 bis 24. August 2017	Midostaurin 100 mg bid in Zyklen zu je 28 Tagen ^b
CPKC412A2213	Ja	Ja	Abgeschlossen	17. Juni 2005 bis 1. März 2017	Midostaurin 100 mg bid in Zyklen zu je 28 Tagen, bis zu 12 Zyklen ^c
CKPC412DDE03	Nein	Ja	Abgeschlossen	27. September 2013 bis 14. Dezember 2017	Midostaurin 100 mg bid
CPKC412AIT03	Nein	Ja	Laufend	Start Datenerhebung: 15. Januar 2020 Ende Datenerhebung: 15. Januar 2028 Interimsbericht 1: 15. Februar 2022 Interimsbericht 2: 15. September 2023 Finaler Studienbericht: 15. Dezember 2028	Midostaurin gemäß Fachinformation Kontrolle: Kein Midostaurin
CPKC412AFR04	Nein	Ja	Abgeschlossen	2012 bis 2018	Midostaurin
CPKC412A2407I	Nein	Ja	Abgeschlossen	21. April 2016 bis 18. Dezember 2017	Midostaurin

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

Studie ^a	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<p>a: Zu Midostaurin gibt es über 80 Härtefallprogramme in beiden Indikationen in verschiedenen Ländern [50]. Bei einem Härtefallprogramm handelt es sich nicht um eine klinische Studie und die Teilnahme an einem Härtefallprogramm ist ausgeschlossen, wenn die Teilnahme an einer klinischen Studie möglich ist („Compassionate use is a treatment option that allows the use of an unauthorised medicine. Under strict conditions, products in development can be made available to groups of patients who have a disease with no satisfactory authorised therapies and who cannot enter clinical trials[51].“). Daher werden Härtefallprogramme in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers nicht gelistet.</p> <p>b: Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Abbruch der Behandlung fortgeführt, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst auftrat.</p> <p>c: Die Patienten konnten im Rahmen eines Extensionsprotokolls nach Abschluss von zwölf 28-Tage-Zyklen mit Midostaurin weiterbehandelt werden, vorausgesetzt, die Erkrankung war nicht fortgeschritten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 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 16.08.2023 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CKPC412DDE03	A5 Studientyp nicht zutreffend
CPKC412AIT03	A5 Studientyp nicht zutreffend
CPKC412AFR04	A5 Studientyp nicht zutreffend
CPKC412A2407I	A5 Studientyp nicht zutreffend
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

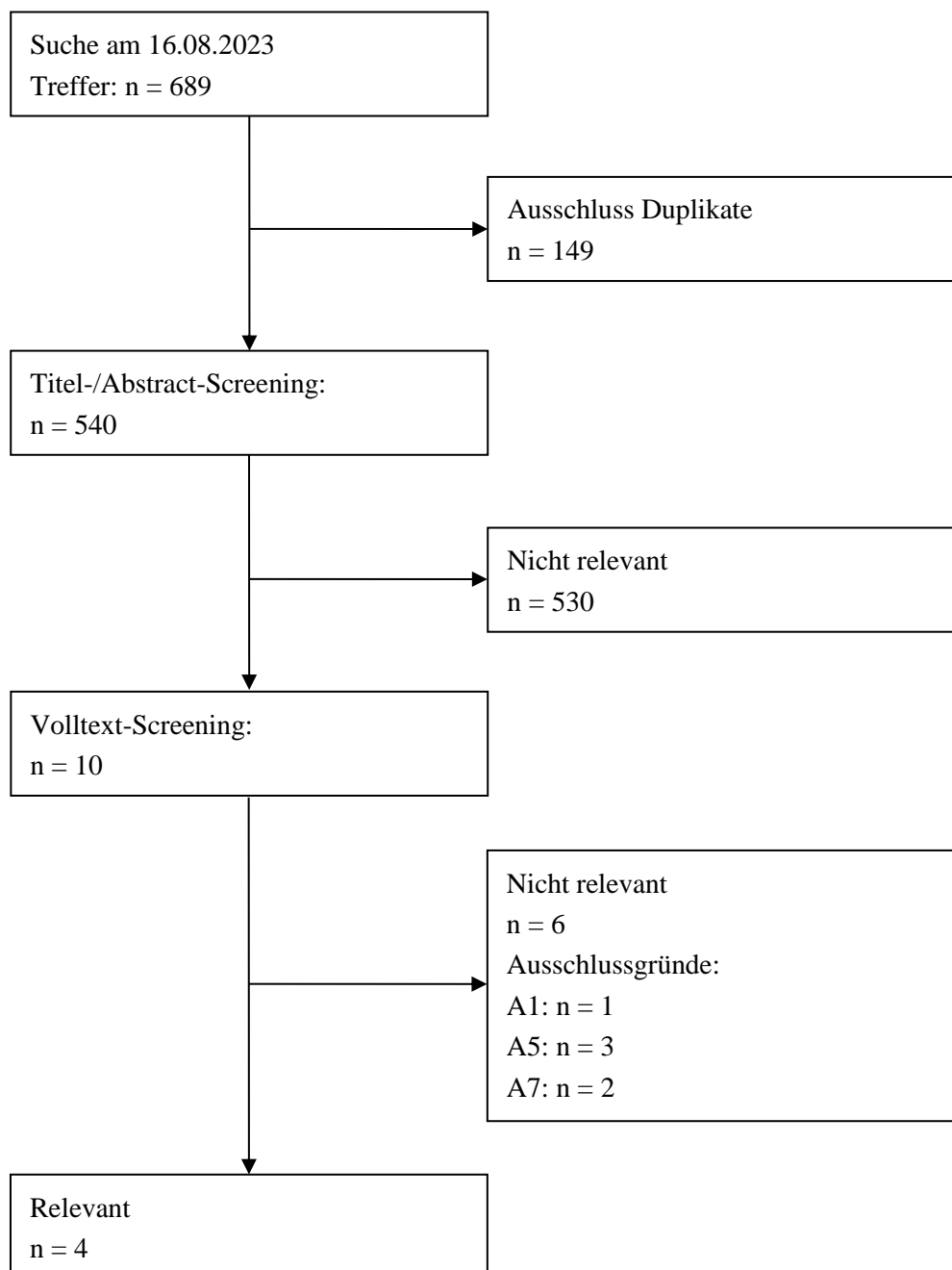


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 16.08.2023. Die Suche in MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 689 Treffer, davon waren 149 Dubletten. Die verbleibenden 540 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. Die Studien **D2201** [25, 33, 52] und **A2213** [1] wurde als relevante Studie identifiziert, die übrigen Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen (Ausschlussgründe

siehe Tabelle 4-35). Die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurde ergänzend eingeschlossen [3].

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 4-10) 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 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)
D2201	ClinicalTrials.gov [14, 17] ICTRP [16] EUCTR [15, 18]	ja	ja [25, 33, 52]	abgeschlossen
A2213	ClinicalTrials.gov [12, 19] ICTRP [13]	ja	ja [1]	abgeschlossen
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. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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.

4.3.2.3.1.4 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 4-10) 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 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen 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)
D2201	Dossier, Modul 4B Midostaurin (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-319) [53] G-BA Nutzenbewertung Teil B Midostaurin [37] Dossier, Modul 4 Avapritinib (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-798) [54] G-BA Nutzenbewertung Avapritinib (nAWG) [55]	ja	ja	ja
A2213	Dossier, Modul 4B Midostaurin (Vorgangsnummer 2017-10-15-D-319) [53] G-BA Nutzenbewertung	ja	ja	ja

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)
	Teil B Midostaurin [37] Dossier, Modul 4 Avapritinib (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-798) [54] G-BA Nutzenbewertung Avapritinib (nAWG) [55]			

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 4-13 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 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 22.08.2023 ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierten Studien **D2201** und **A2213**.

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, 0, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) 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 4.3.2.3.4 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 4-38: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
D2201	ja	ja	nein	ja [10, 43]	ja [14–18]	ja [25, 33, 52]
A2213	ja	nein	ja	ja [11]	ja [12, 13, 19]	ja [1]
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	nein	nein	ja	nein	nein	ja [3, 56]

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 4.3.2.3.4 (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.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Midostaurin ist das einzige zur Erstlinientherapie der advSM zugelassene Medikament und hat sich auf Basis der Zulassungsstudien **D2201** und **A2213** seit der Zulassung im Jahr 2017 als Therapiestandard in Deutschland etabliert. Der therapeutische Stellenwert von Midostaurin bei advSM ist vor dem Hintergrund einzuordnen, dass es sich bei der advSM um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung handelt.

Je nach Subtyp und Risikoprofil verläuft die Erkrankung der advSM innerhalb weniger Monate oder Jahre tödlich [56]. Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit advSM lag ohne Midostaurin bei 19,5 Monaten [57]. Die progressiven Verlaufsformen der SM, speziell die ASM und MCL, führen ohne entsprechende Behandlung innerhalb weniger Monate zum Tod [56]. Ebenso ist die Lebenserwartung von Patienten mit SM-AHN kurz und liegt im Median bei 2-3 Jahren [4]. Zum Vergleich betrug das mediane OS unter Midostaurin in der Studie **A2213** 40 Monate bei Patienten mit advSM sowie der Subgruppe SM-AHN, 18,5 Monate bei MCL und war zum 10-Jahres-Datenschnitt bei den Patienten mit ASM noch nicht erreicht [1]. Bis zur Einführung von Midostaurin waren die therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung der advSM beschränkt auf nicht zugelassene Wirkstoffe wie Interferon- α und Cladribin. Zur Wirksamkeit dieser Therapien liegen lediglich retrospektive Fallserien und nicht randomisierte Studien an kleinen und inhomogenen Patientenkollektiven vor [1]. Die Wirksamkeit von Midostaurin bei advSM wurde in zwei Studien unabhängig voneinander überprüft und bestätigt, darunter die bislang größte Studie (**D2201**) in der Indikation der advSM. In dieser Studie betrug

die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit der besonders aggressiven MCL 27 % [43]; zum Vergleich waren ohne Midostaurin nach kurativ intendierter Stammzelltransplantation 17% der MCL-Patienten nach drei Jahren noch am Leben [58]. Midostaurin deckt einen hohen medizinischen Bedarf, da die Lebenserwartung der Patienten kurz ist und die Patienten zwingend auf eine Therapie angewiesen sind.

Durch die Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der einarmigen Zulassungsstudie **D2201** und der supportiven Studie **A2213** hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM dramatisch verbessert. Midostaurin hat sich im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und stellt auch heute nach wie vor das einzige zugelassene Arzneimittel in der Erstlinientherapie dar [4]. Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Midostaurin auch vom G-BA als relevante Behandlungsoption eingeschätzt [2]. Midostaurin wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet der advSM zugesprochen [5].

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

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie [2].

Im Rahmen einer klinischen Studie wurden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- Avapritinib (nur für Personen nach mindestens einer systemischen Vortherapie und mit Thrombozytenzahlen $\geq 50 \times 10^9/L$)
- Cladribin
- Imatinib (nur für Personen ohne KITD816V Mutation oder mit unbekanntem KIT-Mutationsstatus sowie für Patienten mit vorhandener Eosinophilie mit FIP1L1-PDGFR α Fusionsgen)
- Best-Supportive-Care

Dabei ist zu beachten, dass sowohl Cladribin, als auch Imatinib nicht für die Behandlung von Patienten mit advSM zugelassen sind [4, 59]. Midostaurin wird von Fachgesellschaften als die einzige für die Erstlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoption empfohlen. Der G-BA legt jedoch dar, dass für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff, hier Midostaurin, ausscheidet [2]

Als weiteres Medikament besitzt seit März 2022 Avapritinib die Zulassung zur Behandlung der advSM nach zumindest einer systemischen Vortherapie [3]. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie in einer klinischen Studie kämen für Avapritinib somit fast ausschließlich Patienten infrage, die bereits im Rahmen der Erstlinienbehandlung mit Midostaurin als Therapiestandard behandelt worden sind. Dies spiegelt sich auch in der

pivotalen PATHFINDER-Studie mit Avapritinib wider. An dieser Studie durften in Deutschland nur Patienten mit vorheriger Midostaurin-Therapie teilnehmen und weltweit waren 84% der Studienteilnehmer mit Midostaurin vorbehandelt [55, 60]. In einer direkt vergleichenden Studie zwischen Midostaurin und Avapritinib müssten gemäß Zulassung und Leitlinien verschiedene Therapielinien verglichen werden, d. h. Midostaurin als weithin einzige etablierte Erstlinientherapie und Avapritinib bei in der Regel mit Midostaurin vorbehandelten Patienten. Ein Vergleich verschiedener Therapielinien ist im Rahmen einer randomisierten Studie nicht durchführbar, da die beiden Gruppen aus therapienaiven und vorbehandelten Patienten nicht randomisiert werden könnten. Eine Studie im Erstlinien-Setting kommt für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht in Betracht, da Avapritinib nur bei vorbehandelten Patienten zugelassen ist. Bei einer extrem seltenen Erkrankung wie der advSM wäre auch eine Studie im Zweitlinien-Setting praktisch nicht durchführbar. Die meisten Teilnehmer einer Studie im Zweitlinien-Setting wären bereits mit Midostaurin vorbehandelt. Somit wäre eine Randomisierung in einen Midostaurin- bzw. Avapritinib-Arm zur Zweitlinientherapie weder aus methodischer noch wissenschaftlicher Sicht begründbar und sinnvoll. Zudem würde eine solche Studie die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht beantworten, da Midostaurin auch zur Erstlinientherapie zugelassen ist und dafür keine Daten generiert würden. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung mit Midostaurin als Therapiestandard wäre mit einer außerordentlich langen Rekrutierungsphase zu rechnen, um eine ausreichende Zahl an Patienten zu identifizieren, die nicht mit Midostaurin vorbehandelt sind. Eine Studie mit Midostaurin bei Patienten, bei denen Midostaurin als Therapiestandard aus unterschiedlichen Gründen zur Erstlinientherapie nicht infrage gekommen ist, wäre nicht repräsentativ für den deutschen Versorgungsalltag. Zudem ist eine Studie mit Midostaurin bei einem Subkollektiv aus therapienaiven Patienten, bei denen Midostaurin schon in der Erstlinie nicht geeignet war, faktisch ausgeschlossen. Somit entspräche eine Studie bei nicht mit Midostaurin vorbehandelten Patienten nicht dem Therapiealltag und wäre potenziell hoch verzerrt. Aus Sicht von Novartis kommt Avapritinib somit nicht als Komparator in einer direkt vergleichenden Studie infrage.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Avapritinib hat der G-BA einen naiven indirekten Vergleich zwischen Avapritinib (EXPLORER und PATHFINDER) und Midostaurin (**D2201** und **A2213**) bei Patienten mit advSM abgelehnt [55]. Der G-BA lehnt auch einen weiteren indirekten Vergleich von Avapritinib mit retrospektiven Beobachtungsdaten u. a. mit folgender Begründung ab: Aufgrund der Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 werden die im nicht-überlappenden Zeitraum erhobenen externen Kontrolldaten als nicht vergleichbar angesehen. Die Zulassung von Midostaurin wirkt sich sowohl auf die möglichen Vortherapien als auch die mögliche bestverfügbare Therapie aus [55]. Somit erscheint auch ein indirekter Vergleich auf Basis der Midostaurin- und Avapritinib-Zulassungsstudien nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten.

Die Initialbehandlung von Patienten ohne KIT-Mutation (oder mit einer Mutation in KIT K509I, KIT F522C oder KIT V560G), was nur auf etwa 10% der advSM-Patienten zutrifft [7], kann, außerhalb einer Zulassung für das Anwendungsgebiet advSM, u. a. mit Imatinib erfolgen. Bei den übrigen 90% der Patienten mit advSM, die eine KITD816V-Mutation aufweisen,

erfolgt die Initialtherapie zumeist mit dem einzigen für diese Indikation zugelassenen Arzneimittel, Midostaurin [4]. An der bislang größten Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet (advSM) **D2201** haben 116 Patienten teilgenommen, was bei einem Anteil von 10% etwa 12 Patienten entspräche, die theoretisch für Imatinib geeignet gewesen wären. In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung ist aus der kleinen Subgruppe, für die Imatinib infrage kommt, kein Erkenntnisgewinn im Vergleich zu Midostaurin zu erwarten. Zudem spielt Imatinib im Versorgungsalltag in Deutschland kaum eine Rolle [3], sodass Imatinib bei advSM nicht den deutschen Versorgungsstandard abbildet. Daher und vor dem Hintergrund der fehlenden Zulassung von Imatinib bei advSM [59] kommt Imatinib aus Sicht von Novartis nicht als relevante zVT in Betracht.

Daneben wurde noch die im Anwendungsgebiet nicht zugelassene zytoreduktive Initialtherapie mit Cladribin vom G-BA als geeigneter Komparator benannt. Cladribin wird in Deutschland nach den Ergebnissen einer aktuellen Registerabfrage bei advSM im Versorgungsalltag außerhalb der Zulassung eingesetzt [3]. Nach Verfügbarkeit von Midostaurin als alleinigem Therapiestandard wäre eine direkt vergleichende Studie mit Midostaurin vs. Cladribin jedoch nicht vertretbar und nicht genehmigungsfähig. Vor dem Hintergrund, dass eine direkt vergleichende Studie nicht durchführbar ist und Cladribin im Versorgungsalltag in Deutschland eine Rolle spielt, wird die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** [3] im Dossier ergänzend eingeschlossen und dargestellt. Diese zeigt einen Überlebensvorteil zugunsten von Midostaurin gegenüber Cladribin und zwar unabhängig davon, ob Midostaurin vor oder nach Cladribin eingesetzt wird. Midostaurin gleicht somit die unterlegene Wirksamkeit von Cladribin aus, wenn die Patienten zunächst mit Cladribin behandelt worden waren (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Auch vor dem Hintergrund der überlegenen Wirksamkeit von Midostaurin gegenüber Cladribin ist eine direkt vergleichende Studie nicht durchführbar. Zudem liegen für Cladribin keine klinischen Studien in der advSM vor [61], die für einen historischen Vergleich mit den pivotalen Midostaurin-Studien geeignet wären.

Best-Supportive-Care spielt im deutschen Versorgungsalltag bei advSM keine Rolle, sodass nur sehr wenige Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen einer kontrollierten Studie patientenindividuell dafür infrage kämen. Seit der Zulassung von Midostaurin wäre eine solche Studie zudem nicht mehr genehmigungsfähig.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem Fehlen eines etablierten Therapiestandards neben Midostaurin zur Erstlinientherapie, konnten und können daher keine vergleichenden Untersuchungen mit Off-Label-Therapieoptionen durchgeführt werden. Die Midostaurin-Zulassungsstudie **D2201** ist die bislang größte prospektive Studie bei Patienten mit advSM und stellt somit die beste verfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. In zwei voneinander unabhängigen Studien (**D2201** und **A2213**) konnten bei Patienten mit advSM hohe Ansprechraten mit Midostaurin erzielt werden, mit einer Ansprechdauer von bis zu 11 Jahren. Die Studie **A2213** hat zum Datenschnitt März 2017 mit mehr als 10 Jahren eine außerordentlich lange mediane Nachbeobachtungszeit (124 Monate [95%-KI 82-140]) und liefert somit aussagekräftige Langzeitergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten [1, 4]. Diese Ergebnisse sind im Kontext der oftmals infausten Prognose der Patienten zu betrachten. Die

EMA bewertete diese Evidenz (Zulassungsstudien **D2201** und **A2213**) als ausreichend zur Zulassung und bestätigte das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Midostaurin bei advSM [29]. In der vorliegenden seltenen und lebensbedrohlichen Therapiesituation mit hohem medizinischem Bedarf ist das Fehlen einer RCT aus Sicht des CHMP akzeptabel [29]. Auch das IQWiG merkt im Rapid Report zur Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen an, dass es im Kontext der Bewertung medizinischer Interventionen bei seltenen, insbesondere sehr seltenen Erkrankungen notwendig sein kann, Kompromisse bei der Aussagesicherheit einzugehen [62]. Somit können auch einarmige Studien und selbst Fallserien ausreichend sein, um einen Zusatznutzen abzuleiten, vorausgesetzt, es bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung des (quasi)deterministischen Verlaufs [63]. Dies trifft auch auf Midostaurin zu, welchem auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 im Jahr 2010 für das genannte Anwendungsgebiet der Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission zuerkannt wurde [64]. Durch die Herabsetzung der Umsatzschwelle und nicht der Fallzahl hat Midostaurin formal den Status eines Orphan-Drugs im Rahmen der Nutzenbewertung verloren. Das COMP der EMA hat die Orphan-Designation von Midostaurin bei Mastozytose im Jahr 2017 unabhängig überprüft und bestätigt. Midostaurin erfüllt somit weiterhin die Kriterien eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ u. a. aufgrund des gezeigten Überlebensvorteils bei advSM [65]. Des Weiteren hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM durch die Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der einarmigen Zulassungsstudie **D2201** und der supportiven Studie **A2213** dramatisch verbessert. Somit kann die Ableitung des Zusatznutzens anhand der beiden einarmigen Studien, der bestverfügbaren Evidenz, erfolgen.

Fazit

Midostaurin ist aufgrund der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit seit bereits über fünf Jahren der Therapiestandard in einer seltenen Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Einführung von Midostaurin hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM dramatisch verbessert. Aufgrund der therapeutischen Solistenstellung kann aus Sicht von Novartis der Zusatznutzen anhand der beiden einarmigen Studien **D2201** und **A2213** sowie anhand des indirekten Vergleichs von Midostaurin und Cladribin in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**, der bestverfügbaren Evidenz, abgeleitet werden.

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.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen 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
D2201	Prospektiv, einarmig	Erwachsene Patienten mit ASM oder MCL, mit oder ohne AHN	Midostaurin N=116 (FAS)	<u>Behandlungsdauer:</u> Kontinuierlich bis zur Krankheitsprogression, bis auftretende Toxizitäten nicht mehr vertretbar waren oder der Patient aus anderen Gründen seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen hatte. <u>Nachbeobachtung:</u> Bis zu 5 Jahre nach der ersten Behandlung des letzten eingeschlossenen Patienten oder nachdem alle Patienten die Studienbehandlung beendet hatten, je nachdem, was zuerst eintrat (Amendment 6) <u>Datenschnitte:</u> FIR-Analyse: <ul style="list-style-type: none"> • 15.03.2012 • 09.06.2013 	<u>Ort</u> Europa, USA, Australien (29 Zentren, davon 5 in Deutschland) <u>Zeitraum:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 06.01.2009 (erster Patient, erste Visite) • Studie abgeschlossen, 24.08.2017 (letzte Patientenvisite) 	Gesamtansprechen nach 6 Zyklen Ansprechdauer Zeit bis zum Ansprechen OS PFS Mediator-bedingte Symptome UE Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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
				Primäranalyse: 01.12.2014 Finaler Datenschnitt: 24.08.2017		
A2213	Prospektiv, einarmig	Erwachsene Patienten mit ASM oder MCL, mit oder ohne AHN	Midostaurin N=26 (FAS)	<u>Behandlungsdauer</u> 12 Zyklen zu je 28 Tagen, anschließend Midostaurin gemäß Extensionsprotokoll <u>Nachbeobachtung:</u> Alle drei Monate bis zum Tod oder ein Jahr nach Behand- lungsende, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat <u>Datenschnitte:</u> Primäranalyse: 03.12.2012 2. Datenschnitt: 01.03.2017	<u>Ort:</u> USA <u>Zeitraum:</u> • Studienbeginn: 27.06.2005 (erster Patient, erste Visite) • Studie abgeschlossen	Gesamtansprechen nach 2 Zyklen Ansprechdauer Zeit bis zum Ansprechen OS PFS 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
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Retrospektiv, teilweise prospektiv, Beobachtungsstudie (Patientenregister)	Patienten mit advSM	Nur Midostaurin N=63 Nur Cladribin (n=23) Sequenzielle Therapie (n=53) ^a	<u>Behandlungsdauer:</u> Midostaurin: 0,8 Jahre (Median) zur Erstlinientherapie 0,5 Jahre (Median) zur Zweitlinientherapie Cladribin: Median 3 Zyklen zu je 28 Tagen <u>Nachbeobachtung:</u> Nicht zutreffend (Registerstudie) <u>Datenschnitt:</u> Nicht zutreffend	Ort: Deutschland (Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen) Zeitraum: • Registrierung zwischen 2003 und 2020 • Studie abgeschlossen	Ansprechraten (klinisch, molekular und Monozytose/Eosinophilie) OS Leukämiefreies Überleben PFS ^b
<p>a: Midostaurin oder Cladribin gefolgt von der jeweils anderen Therapie.</p> <p>b: In der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 wurde das Ereignisfreie Überleben erhoben. Die Endpunktdefinition entspricht weitestgehend der Definition des Endpunkts PFS der Studien D2201 und A2213 (siehe Tabelle 4-66). Daher werden zur besseren Lesbarkeit das PFS in den Studien D2201 und A2213 sowie das Ereignisfreie Überleben in der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 nachfolgend vereinheitlicht als PFS bezeichnet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Midostaurin	Cladribin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D2201	Midostaurin 100 mg 2x täglich in Zyklen zu je 28 Tagen	-	<p><u>Begleitmedikation:</u> Erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide und Histaminrezeptorantagonisten waren z. B. für die Behandlung von schweren Mediator-bedingten Symptomen oder Anaphylaxie erlaubt. Ansonsten sollten Glukokortikoide sparsam eingesetzt und innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Behandlung mit Midostaurin vollständig abgesetzt werden. Bei Patienten, die Glukokortikoide benötigten, sollte die minimal mögliche Dosis zum Zeitpunkt des Beginns von Midostaurin an Tag 1 eingesetzt werden. • Nach Amendment 2 sollten alle Patienten eine Prophylaxe zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen erhalten. Die Art und Dosis des Antiemetikums lag im Ermessen des Prüfers. <p>Nicht erlaubte / nicht empfohlene Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Antikrebsmittel einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie oder Biologic Response Modifiers (Biomodulatoren) sowie ein anderes Prüfmedikament waren während der Studie nicht erlaubt. Die Einnahme hämatopoetischer Wachstumsfaktoren war während der Studie ebenfalls nicht erlaubt. • Auf CYP3A4-Induktoren sollte möglichst verzichtet werden und azolhaltige Antimykotika in Kombination mit Erythromycin sollten nicht zusammen mit Midostaurin verabreicht werden. <p>Es mussten alle Begleitmedikationen einschließlich relevanter nicht-medikamentöser Therapien wie Bluttransfusionen dokumentiert werden.</p> <p><u>Dosisanpassungen und -unterbrechungen</u></p> <p>Die Behandlung mit Midostaurin sollte bei Auftreten klinisch relevanter hämatologischer und nicht hämatologischer Toxizität nach zuvor festgelegten Kriterien unterbrochen oder die Dosis reduziert werden. Midostaurin-Dosen unterhalb von 50 mg zweimal täglich waren nicht erlaubt. Gesetzt den Fall, die Behandlung mit Midostaurin musste für mehr als 21 Tage unterbrochen werden, durfte die Behandlung anschließend nicht wieder aufgenommen werden.</p>

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

Studie	Midostaurin	Cladribin	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
A2213	Midostaurin 100 mg 2x täglich in Zyklen zu je 28 Tagen	-	<p><u>Begleitmedikation:</u> Erlaubte Begleitmedikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide, Histaminrezeptorantagonisten und andere, medizinisch notwendige Begleitmedikationen waren zur symptomatischen Behandlung der Mastrozytose erlaubt. Glukokortikoide sollten nur zurückhaltend eingesetzt und falls möglich, ausgeschlichen bzw. abgesetzt werden. • Eine Prophylaxe zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen war erlaubt. <p>Nicht erlaubte / nicht empfohlene Begleitmedikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Antikrebsmittel einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie oder Biologic Response Modifiers (Biomodulatoren) sowie ein anderes Prüfmedikament waren während der Studie nicht erlaubt. Die Einnahme hämatopoetischer Wachstumsfaktoren war während der Studie ebenfalls nicht erlaubt. • Die Prüfarzte sollten möglichst auf CYP3A4/5-Inhibitoren oder -Induktoren und bestimmte CYP3A4-Substrate verzichten. <p>Es mussten alle Begleitmedikationen einschließlich relevanter nicht-medikamentöser Therapien dokumentiert werden.</p> <p><u>Dosisanpassungen und –unterbrechungen:</u> Die Behandlung mit Midostaurin sollte bei Auftreten klinisch relevanter hämatologischer und nicht hämatologischer Toxizität nach zuvor festgelegten Kriterien unterbrochen oder die Dosis reduziert werden. Musste die Behandlung mit Midostaurin für mehr als 14 Tage unterbrochen werden, musste der Patient die Studie beenden (ausgenommen Patienten mit Übelkeit und Erbrechen).</p>
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Midostaurin 100 mg 2x täglich titriert je nach Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit Nur Midostaurin oder nur Cladribin oder Midostaurin und Cladribin in	Cladribin 0,14 mg/KG/Tag s. c. oder i. v. jeweils an Tag 1-5 der 28-tägigen Zyklen (bei guter Verträglichkeit) Nur Midostaurin oder nur Cladribin oder Midostaurin	Keine Angaben verfügbar

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

Studie	Midostaurin	Cladribin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	verschiedenen Therapielinien	und Cladribin in verschiedenen Therapielinien	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien **D2201** und **A2213**

	Studie D2201 Midostaurin FAS (N=116)	Studie A2213 Midostaurin FAS (N=26)
Alter (Jahre)		
N'	116	26
MW (SD)	61,8 (11,76)	60,5 (13,17)
Median	63,0	64,5
Min - Max	25,0 – 82,0	24,0 – 79,0
Geschlecht – n (%)		
männlich	76 (65,5)	15 (57,7)
weiblich	40 (34,5)	11 (42,3)
BMI (kg/m²)		
N'	110	25
MW (SD)	24,0 (3,80)	26,1 (4,60)
Median ()	24,1	25,5
Min - Max	16 – 40	17,0 – 35,9
ECOG/Zubrod Performance Status – n (%)		
0	22 (19,0)	3 (11,5)
1	55 (47,4)	9 (34,6)
2	31 (26,7)	10 (38,5)
3	8 (6,9)	4 (15,4)
advSM-Subtyp (Prüfarzt-bewertet) – n (%)		
ASM gesamt	100 (86,2)	20 (76,9)
ASM-AHN	74 (63,8)	17 (65,4)
SM-AHN	79 (68,1)	19 (73,1)
MCL	16 (13,8)	6 (23,1)
MCL-AHN	5 (4,3)	2 (7,7)
AHN-Subtyp (zentral gemäß Histopathologie) – n (%)		
CMML	32 (27,6)	14 (53,8)
MDS/MPN-U	30 (25,9)	3 (11,5)
MDS	10 (8,6)	2 (7,7)
PMF	1 (0,9)	0
HES/CEL	4 (3,4)	0
MPN-U	1 (0,9)	0
Andere	5 (4,3)	0
Immunohistochemie (zentral gemäß Histopathologie) – n (%)		
CD2	2 (1,7)	2 (7,7)
CD25	112 (96,6)	23 (88,5)
CD117	116 (100)	26 (100)
Tryptase	116 (100)	25 (96,2)
Andere	2 (1,7)	0
KITD816-Mutationen im SM-Kompartiment – n (%)		
Nein	13 (11,2)	8 (30,8)
Ja	98 (84,5)	18 (69,2)

	Studie D2201 Midostaurin FAS (N=116)	Studie A2213 Midostaurin FAS (N=26)
D816V	94 (81,0)	14 (53,8)
D816F	0	0
D816Y	3 (2,6)	0
D816H	0	0
Andere	1 (0,9)	0
Ohne Angabe	0	4 (15,4)
KITD816-Mutationen im AHN-Kompartiment – n (%)		
Nein	27 (23,3)	k. A.
Ja	29 (25,0)	k. A.
D816V	27 (23,3)	k. A.
D816F	0	k. A.
D816Y	2 (1,7)	k. A.
D816H	0	k. A.
Andere	0	k. A.
Mastzell-Infiltrate im Knochenmark – n (%)		
N'	116	25
MW (SD)	44,7 (24,70)	43,5 (30,24)
Median (Min - Max)	40,0 (3,0 – 98,0)	50,0 (5,0 – 95,0)
Serumtryptase-Spiegel (µg/L)		
N'	116	26
MW (SD)	476,4 (1208,1)	405,0 (346,63)
Median ()	200,0	323,0
Min - Max	2,4 – 12069	22,2 – 1255,0
Organomegalie – n (%)		
N	116	k. A.
Leber	73 (62,9)	18 (69))
Milz	104 (89,7)	20(77)
Knochenläsionen in Zusammenhang mit der systemischen Mastozytose – n (%)		
N	116	26
Nein	40 (34,5)	6 (23,1)
Ja	73 (62,9)	20 (76,9)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 (N=139)					
	Midostaurin gesamt^a (N=116)	Cladribin gesamt^a (N=76)	Nur Midostaurin^b (N=63)	Nur Cladribin^b (N=23)	Midostaurin und Cladribin^c (N=53)
Alter (Jahre)					
Median	67	69	68	69	66
Min - Max	22 - 87	45 - 87	22 - 86	46 - 79	45 - 87
Geschlecht – n (%)					
männlich	76 (66)	51 (67)	41 (65)	15 (65)	35 (66)
BMI (kg/m²)					
Nicht erhoben	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
ECOG/Zubrod Performance Status – n (%)					
Nicht erhoben	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
advSM-Subtyp – n (%)					
ASM	19 (16)	8 (11)	13 (21)	3 (13)	6 (11)
SM-AHN	73 (63)	55 (72)	38 (63)	19 (83)	35 (66)
MCL mit/ohne AHN	24 (21)	13 (17)	12 (19)	1 (4)	12 (23)
unbekannt	0	0	0	0	0
AHN-Subtyp – n (%)					
CMML	32 (36)	29 (46)	13 (28)	9 (47)	19 (44)
MDS/MPN-U	29 (33)	15 (24)	15 (33)	1 (5)	14 (33)
MDS	8 (9)	4 (6)	6 (13)	2 (11)	2 (5)
PMF	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
HES/CEL	13 (15)	9 (14)	7 (15)	3 (16)	6 (14)
MPN-U	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
andere	7 (8)	6 (10)	5 (11)	4 (21)	2 (5)
Immunohistochemie – n (%)					
Nicht erhoben	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
KITD816-Mutationstatus im SM-Kompartiment – n (%)					
Nicht erhoben	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
KITD816-Mutationsstatus im AHN-Kompartiment – n (%)					
Nicht erhoben	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mastzell-Infiltrate im Knochenmark - n (%)					
N	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median	40	45	30	35	50
Min - Max	3 - 100	3 - 100	3 - 95	5 - 90	3 - 100
Serumtryptase-Spiegel (µg/L)					
N	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median	188	221	183	184	225
Min - Max	16 - 1.230	23 - 1.200	16 - 1.207	23 - 951	33 - 1.230
Organomegalie – n (%)					
N	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 (N=139)					
	Midostaurin gesamt^a (N=116)	Cladribin gesamt^a (N=76)	Nur Midostaurin^b (N=63)	Nur Cladribin^b (N=23)	Midostaurin und Cladribin^c (N=53)
Leber	63 (61)	41 (68)	31 (55)	12 (57)	32 (67)
Milz	100 (87)	61 (94)	53 (84)	19 (91)	47 (91)
Mastzellinfiltration ins Knochenmark – n (%)					
N	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median	40	45	30	35	50
Min - Max	3-100	3-100	3-95	5-90	3-100
a: Die Kohorten „Midostaurin gesamt“ und „Cladribin gesamt“ umfassen alle mit Midostaurin bzw. Cladribin behandelten Patienten, unabhängig davon, ob sie nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten hatten.					
b: Die Patienten hatten nur Midostaurin oder nur Cladribin erhalten.					
c: Die Patienten hatten sowohl Midostaurin als Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten.					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – C-Findings – Studie **D2201**

	Studie D2201 Midostaurin (FAS, N=116)
N´ (%)	115 (99,1)
C-Findings, n (%)	
Absolute Neutrophilenzahl ^a	11 (9,5)
Anämie	62 (53,4)
Aszites	58 (50,0)
Hypoalbuminämie	17 (14,7)
Leberfunktionsstörungen ^b	43 (37,1)
Splenomegalie	104 (89,7)
Thrombozytopenie	44 (37,9)
Anzahl erfüllter C-Findings, n (%)	
1	19 (16,4)
2	27 (23,3)
3	27 (23,3)
4	26 (22,4)
5	15 (12,9)
6	1 (0,9)
a: Gemäß den IWG-Kriterien kennzeichnet eine absolute Neutrophilenzahl von Grad ≥ 3 ($<1 \times 10^9/L$) den Organschaden.	
b: Unter Leberfunktionsstörungen wurden Anomalien des Gesamtbilirubins, AST, ALT und/oder der alkalischen Phosphatase zusammengefasst.	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – C-Findings – Studie **A2213**

Studie A2213 Midostaurin (FAS, N=26)^a	
Anzahl erfüllter C-Findings, n (%)	
≥3	15 (57,7)
2	8 (30,8)
1	3 (11,5)
a: C-Findings zu Studienbeginn wurden nicht als solche dokumentiert. Sie wurden durch den Leiter der klinischen Prüfung nachträglich bestimmt und erfasst. Die C-Findings wurden nach Valent bestimmt [20, 25]. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen – C-Findings und MARS-Score - **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 (N=139)					
	Midostaurin gesamt^a (N=116)	Cladribin gesamt^a (N=76)	Nur Midostaurin^b (N=63)	Nur Cladribin^b (N=23)	Midostaurin und Cladribin^c (N=53)
Anzahl erfüllter C-Findings, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
C-Findings, n (%)^d					
Thrombozytopenie ($<100 \times 10^9/L$)	53 (48)	35 (53)	28 (46)	9 (41)	25 (51)
Hypoalbuminämie (<34 g/L)	45 (45)	30 (51)	29 (54)	9 (53)	16 (34)
Anämie (Hämoglobin <10 g/dL)	53 (48)	28 (42)	30 (49)	7 (32)	23 (47)
Gewichtsverlust ^e	83 (81)	44 (85)	43 (75)	10 (83)	40 (87)
Neutropenie (ANC $<1 \times 10^9/L$)	5 (5)	1 (2)	3 (5)	0 (0)	2 (4)
MARS-Score, n (%)	106 (91)	66 (87)	57 (90)	18 (78)	49 (92)
Niedrig	27 (26)	14 (21)	17 (30)	4 (22)	10 (20)
Intermediär	17 (16)	14 (21)	9 (16)	7 (37)	8 (16)
Hoch	62 (59)	38 (58)	31 (54)	7 (37)	31 (63)
a: Die Kohorten „Midostaurin gesamt“ und „Cladribin gesamt“ umfassen alle mit Midostaurin bzw. Cladribin behandelten Patienten, unabhängig davon, ob sie nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten hatten.					
b: Die Patienten hatten nur Midostaurin oder nur Cladribin erhalten.					
c: Die Patienten hatten sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten.					
d: Die C-Findings wurden anhand der modifizierten Valent-Cheson-Kriterien unter Verweis auf die Studie D2201 [20, 25] und anhand der modifizierten Kriterien nach Valent et al. (2007) bestimmt [28, 36].					
e: Gewichtsverlust um mehr als 10 kg innerhalb der letzten sechs Monate.					
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.

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden zwei offene, einarmige, multizentrische Studien mit Midostaurin (insgesamt 142 Patienten) sowie ergänzend eine Register-basierte Beobachtungsstudie, in der die Patienten entweder nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhielten (insgesamt 139 Patienten), eingeschlossen.

4.3.2.3.2.1.1 Studie D2201

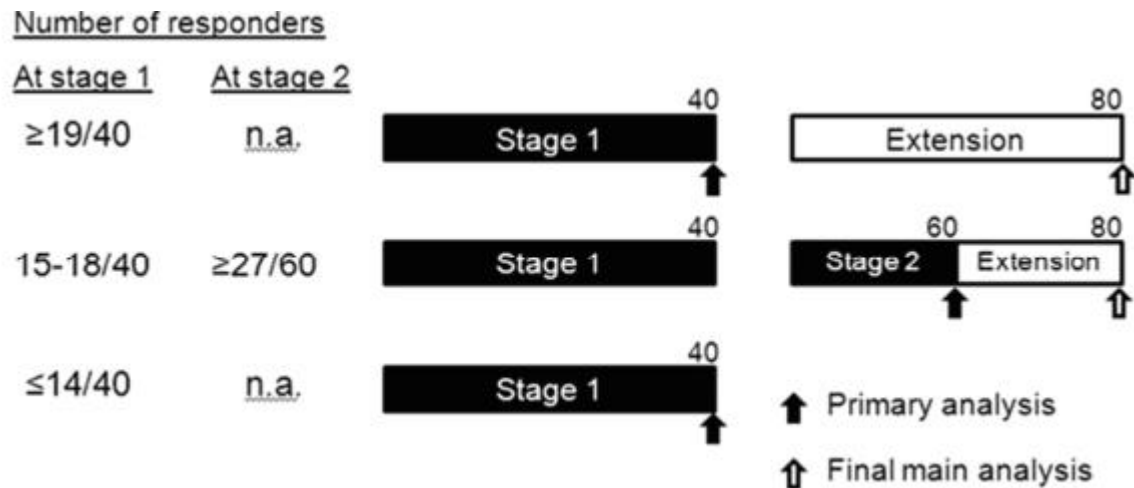
Studiendesign

Die Studie **D2201** ist die bisher größte klinische Studie im Anwendungsgebiet (advSM). Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie mit einem adaptierten Zweistufendesign nach Fleming (siehe Abbildung 3).

In Stufe 1 werden 40 Patienten in die PEP eingeschlossen. Wenn diese 40 Patienten entweder 8 Zyklen Behandlung abgeschlossen oder die Behandlung abgebrochen haben, erfolgt die *ORR* Analyse mit den Hypothesen $H_0: p \leq 0.30$ vs. $H_a: p \geq 0.50$. Bei

- ≤ 14 Patienten mit Therapieansprechen wird die Alternativhypothese verworfen. Diese *ORR* Analyse ist dann die primäre Analyse. Es werden keine weiteren Patienten in Stufe 2 eingeschlossen und die Studie wird beendet.
- 15 - 18 Patienten mit Therapieansprechen werden 20 weitere Patienten (in Stufe 2) rekrutiert. Sobald die insgesamt 60 Patienten dann entweder 8 Zyklen Behandlung abgeschlossen oder die Behandlung abgebrochen haben wird eine weitere *ORR* Analyse durchgeführt. Bei
 - ≥ 27 von 60 Patienten mit Therapieansprechen wird die Nullhypothese verworfen. Diese *ORR* Analyse ist dann die primäre Analyse. Anschließend werden weitere 20 Patienten in die Extensionsphase eingeschlossen.
 - ≤ 26 von 60 Patienten mit Therapieansprechen wird die Alternativhypothese verworfen und die Studie beendet.

- ≥ 19 Patienten mit Therapieansprechen wird die Nullhypothese verworfen. Diese ORR Analyse ist dann die primäre Analyse. Anschließend werden (in Stufe 2) weitere 40 Patienten in die Extensionsphase eingeschlossen.

Abbildung 3: Design der Studie **D2201**

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit ASM oder MCL, jeweils mit oder ohne AHN. Die Patienten mussten die SM-Diagnosekriterien gemäß WHO erfüllen [66] und Patienten mit ASM und MCL zusätzlich mindestens ein SM-bedingtes C-Finding [20] aufweisen. Patienten mit MCL mussten mindestens 20% unausgereifte Mastzellen im Knochenmarkaspirat aufweisen. Bei Patienten mit AHN durfte diese Komponente der Erkrankung nicht akut bzw. nicht lebensbedrohlich sein. Andernfalls musste zunächst die AHN behandelt werden; anschließend konnte der Patient für eine Studienteilnahme berücksichtigt werden.

Bei Patienten, die die Behandlung nicht bedingt durch ein Fortschreiten der Erkrankung beendet hatten, fanden bis zur Krankheitsprogression, Einleitung einer anderen anti-neoplastischen Therapie oder dem Studienende regelmäßig Nachuntersuchungen statt (z. B. körperliche Untersuchungen, bestimmte Laborparameter, Therapieansprechen, Mediator-bedingte Symptome, Patientenfragebögen und antineoplastische Folgetherapien). Die Nachbeobachtung zum Überleben erfolgte bei allen Patienten im Abstand von etwa drei Monaten bis zum festgelegten Studienende beispielsweise per Telefonanruf (d. h. gemäß dem klinischen Abschlussbericht fünf Jahre nach der ersten Behandlung des zuletzt eingeschlossenen Patienten: 14.06.2012 erste Visite des letzten Patienten und finaler Datenschnitt zum 23.10.2017). Nach dem offiziellen Studienende z. B. bei Weiterbehandlung im Rahmen eines Härtefallprogramms war eine Überwachung oder Nachbeobachtung der Patienten gemäß Studienprotokoll nicht mehr vorgesehen.

Primärer Endpunkt war die *ORR*. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte protokollgemäß auf Basis messbarer C-Findings (modifizierte Kriterien nach Valent et al. [20]). Für die vorliegende Nutzenwertung werden allerdings die IWG-Kriterien, ausgenommen Aszites, für den Endpunkt *Therapieansprechen* herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem: *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *PFS*, *OS* und *UE*. Die *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Mediator-bedingten Symptome* wurden als explorative Endpunkte erhoben.

Studienmedikation

Midostaurin wurde in einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Zyklen zu je 28 Tagen angewendet (siehe auch Tabelle 4-40).

Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression behandelt, bis auftretende Toxizitäten nicht mehr vertretbar waren oder ein Patient aus anderen Gründen seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen hatte. Die Patienten wurden bis zum Studienende so lange mit Midostaurin weiterbehandelt bis eines der vorgenannten Ereignisse eintrat, d. h. es war kein konkreter Behandlungszeitraum festgelegt. Patienten, die zu Studienende weiterhin unter Behandlung mit Midostaurin standen, konnten z. B. im Rahmen eines Härtefallprogramms mit Midostaurin weiterbehandelt werden.

Behandlungsdauer, Beobachtungsdauer und Folgetherapien

Die Behandlungsdauer mit Midostaurin betrug bis zum finalen Datenschnitt am 24. August 2017 im Median 41,6 Monate (FAS).

Gemäß Studienprotokoll schloss sich an die Behandlungsphase eine Nachbeobachtungsphase an, in welcher bis zum Studienende weiterhin Daten u. a. zum OS und zu antineoplastischen Folgetherapien erfasst wurden.

In Tabelle 4-46 sind die geplanten Beobachtungsdauern je Endpunkt dargestellt.

Tabelle 4-46: Übersicht über die geplante Nachbeobachtungsdauer

Studie D2201	Geplante Nachbeobachtung
OS, antineoplastische Folgetherapien	Bis zum Studienende ^a
Therapieansprechen (Ansprechdauer und PFS), Mediator-bedingte Symptome, Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Bis zur Krankheitsprogression, Einleitung einer antineoplastischen Folgetherapie oder bis zum Studienende, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat
UE	Mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation, Tod, Entzug der Einverständniserklärung, oder der Patient ist aus der Nachbeobachtung gefallen
<p>a: Nachdem alle Patienten über fünf Jahre bezogen auf die erste Behandlung des zuletzt eingeschlossenen Patienten nachbeobachtet worden waren oder die Studienbehandlung beendet hatten.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

In Tabelle 4-47 sind die tatsächlichen Beobachtungsdauern je Endpunkt dargestellt.

Tabelle 4-47: Übersicht über die Beobachtungsdauer je Endpunkt (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201	Midostaurin (N=116)
Beobachtungsdauer je Endpunkt (Monate)	
OS ^a - n	116
MW (SD)	33,6 (27,98)
Median	22,9
Min – Max	0 - 99
Therapieansprechen ^b - n	33
MW (SD)	29,4 (23,23)
Median	25,9
Min – Max	3 - 93
PFS ^c – n	116
MW (SD)	11,9 (15,73)
Median	5,0
Min – Max	0 - 67
Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSAS, SF-12) ^d - n	106
MW (SD)	18,9 (17,36)
Median	12,6
Min – Max	1 - 67
UE ^e - n	116
MW (SD)	23,8 (25,87)
Median	12,3
Min – Max	1 - 97
Datenschnitt vom 24. August 2017	
a: Beobachtungsdauer für den Endpunkt OS = (Datum des letzten Patientenkontakts - Datum der ersten Behandlung mit der Studienmedikation + 1) / 30,4375 Tage	
b: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Therapieansprechen = (Datum der ersten bestätigten Krankheitsprogression oder Tod aufgrund von ASM oder MCL oder der Zensierung – Datum des ersten Ansprechens + 1) / 30,4375 Tage	
c: Beobachtungsdauer für den Endpunkt PFS = (Datum der Krankheitsprogression oder Tod oder der Zensierung - Datum der ersten Behandlung mit der Studienmedikation + 1) / 30,4375 Tage	
d: Beobachtungsdauer für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität = (Datum der letzten, angemessenen Erhebung – Datum der Baseline-Erhebung + 1) / 30,4375 Tage. In die Auswertungen gingen nur Patienten ein, die die jeweiligen Fragen zu Baseline und mindestens einmal im Studienverlauf beantwortet hatten.	
e: Beobachtungsdauer für den Endpunkt UE = (Datum der letzten Nachbeobachtung – Datum der ersten Behandlung mit der Studienmedikation + 1) / 30,4375 Tage	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Tabelle 4-48 sind die antineoplastischen Folgetherapien aufgeführt. Insgesamt 46 von 116 Patienten (39,7%) erhielten nach Abschluss der Behandlung mit Midostaurin im Rahmen der Studie **D2201** antineoplastische Folgetherapien. Die meisten Patienten erhielten Purin-Analoga (n=28, 24,1%) und zwar größtenteils Cladribin (n=24, 20,7%). Pyrimidin-Analoga (vornehmlich Cytarabin und Azacitidin) wurden bei 15 Patienten (12,9%) und andere Proteinkinase-Inhibitoren bei 13 Patienten (11,2%) eingesetzt. Die meisten Patienten, die im Anschluss an die Studie **D2201** Proteinkinase-Inhibitoren erhielten, wurden mit Midostaurin (n=8/13) im Rahmen eines Härtefallprogramms weiterbehandelt.

Nach Einleitung einer antineoplastischen Folgetherapie wurden Patienten ohne Krankheitsprogression nicht mehr hinsichtlich ihres Krankheitsstatus nachbeobachtet, die Nachbeobachtung hinsichtlich des Endpunkts *OS* dauerte jedoch an. Die antineoplastischen Folgetherapien hatten somit keinen Einfluss auf Endpunkte wie die *Ansprechdauer* oder das *PFS*. Mehr als die Hälfte der Patienten, denen eine antineoplastische Folgetherapie verabreicht wurde, erhielten Cladribin (n=24/46). Cladribin ist nach den Ergebnissen der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** weniger wirksam als Midostaurin, und zwar unabhängig davon, ob Cladribin vor oder nach Midostaurin eingesetzt wird. Somit ist davon auszugehen, dass eine Folgetherapie mit Cladribin keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse zum Endpunkt *OS* hatte.

Tabelle 4-48: Antineoplastische Folgetherapien nach Abbruch der Behandlung mit Midostaurin

Studie D2201	Midostaurin (N=116)
Jegliche Folgetherapie (ATC) ^a , n (%)	46 (39,7)
Purin-Analoga	28 (24,1)
Cladribin	24 (20,7)
Fludarabin	4 (3,4)
Purin-Analoga	1 (0,9)
Pyrimidin-Analoga	15 (12,9)
Cytarabin	10 (8,6)
Azacitidin	8 (6,9)
Decitabin	2 (1,7)
Andere Proteinkinase-Inhibitoren	13 (11,2)
Midostaurin ^b	8 (6,9)
Dasatinib	2 (1,7)
Übrige jeweils	1 (0,9)
Andere Ophthalmika	8 (6,9)
Corticosteroide	7 (6,0)
Corticosteroide zur oralen Lokalbehandlung	7 (6,0)
Corticosteroide, Einzelwirkstoff	7 (6,0)
Glucocorticoide	7 (6,0)
Nichtmedikamentöse Therapien und Verfahren	7 (6,0) ^c
Andere antineoplastische Mittel	6 (5,2)
Anthrazykline und verwandte Substanzen	5 (4,3)

Studie D2201	Midostaurin (N=116)
Corticosteroide, topisch	4 (3,4)
Corticosteroide, Kombinationen zur Behandlung der Akne	4 (3,4)
Interferone	4 (3,4)
Mittelstark wirksame Corticosteroide (Gruppe II)	4 (3,4)
Koloniestimulierende Faktoren	3 (2,6)
Schwach wirksame Corticosteroide (Gruppe I)	3 (2,6)
Antivirale Mittel (Interferon alpha)	2 (1,7)
Andere Immunsuppressiva	2 (1,7)
Andere therapeutische Mittel	2 (1,7)
Alkylsulfonate (Busulfan)	1 (0,9)
Antineoplastische Mittel (nicht näher bezeichnet)	1 (0,9)
Antineoplastische und immunmodulierende Mittel	1 (0,9)
Selektive Immunsuppressiva	1 (0,9)

a: Ein Arzneimittel oder eine Therapie kann unter mehreren ATC-Kategorien aufgeführt sein.
b: Die Patienten wurden nach Abschluss der Behandlung mit Midostaurin in der Studie **D2201** im Rahmen eines Härtefallprogramms mit Midostaurin weiterbehandelt.
c: Fünf Patienten (4,3%) erhielten eine Organtransplantation und drei Patienten (2,6%) eine Strahlentherapie.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Protokolländerungen

Insgesamt wurden sechs Änderungen des Studienprotokolls (Original vom 17. April 2008) der Studie **D2201** vorgenommen. Der Einschluss des ersten Patienten erfolgte am 6. Januar 2009. Amendment 3 (6. Dezember 2010) bezieht sich ausschließlich auf Kanada. Das finale Protokoll (Version 6) wurde am 27. Mai 2014 angefertigt. Die wichtigsten Änderungen sind nachfolgend dargestellt.

Amendment 2 (23. November 2010)

- PFS wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.
- Histopathologisches Ansprechen wurde als sekundärer Endpunkt ergänzt.
- Bei den Patienten, die Transfusionen vor oder während der Studienbehandlung erhielten, wurden die Ansprechkriterien geändert.
- Die Einnahme einer antiemetischen und antidiarrhetischen Behandlung war für alle eingeschlossenen Patienten vorgeschrieben.
- Die Erfassung der Mediator-bedingten Symptome wurde hinzugefügt.

- Die Analyse des KIT-Mutations-Status wurde in einen explorativen Endpunkt umgeändert.
- Die Extensionsphase wurde hinzugefügt.
- Die PEP-Population wurde als primäre Wirksamkeitspopulation definiert.

Amendment 4 (08. Februar 2012)

- Der Zeitpunkt der finalen Analyse wurde aktualisiert: Die abschließende Analyse wurde bei Patienten durchgeführt, die das SSC für geeignet hielt und die mindestens 12 Monate weiterbeobachtet worden waren oder die Studie aufgrund von Krankheitsprogression, Tod oder Entzug der Einverständniserklärung beendet hatten.
- Das Studienende wurde neu definiert: Wenn 50% der Patienten gestorben sind.

Amendment 6 (27. Mai 2014)

- Das ursprünglich geplante Studienende wurde geändert: Das Studienende wurde auf den Zeitpunkt fünf Jahre nach der ersten Behandlung des zuletzt eingeschlossenen Patienten festgelegt oder nachdem alle Patienten die Studienbehandlung beendet hatten, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintrat.

Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **D2201** ist die bisher größte Studie in der Indikation der advSM und umfasst 116 Patienten aus zwölf Ländern. Zwei Drittel der Patienten waren Männer. Insgesamt wiesen 100 Patienten (86,2%) eine ASM (davon 63,8% mit AHN), und 16 Patienten (13,8%) eine MCL (davon 4,3% mit AHN) auf; entsprechend lag bei 68,1% der Patienten eine SM-AHN vor.

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei 63 Jahren (Min – Max: 25,0 – 82,0), wobei 44% der Patienten mindestens 65 Jahre alt war. Das mediane Alter der Teilnehmer der Studie **D2201** ist vergleichbar mit dem Alter deutscher Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Median 68 Jahre, Min – Max: 26 – 86 Jahre) [67]. Ca. 40% der Patienten hatten zuvor eine antineoplastische Therapie erhalten. Bei Studienbeginn hatten 83% der Patienten in der FAS-Population mehr als ein messbares C-Finding (Tabelle 4-43). Eine KITD816-Mutation im SM-Kompartiment wurde bei 84,5% der Patienten festgestellt.

Die Mehrzahl der Patienten wurde in Europa (71 Patienten aus 15 Zentren) und in Nordamerika (37 Patienten aus 11 Zentren) rekrutiert. Fünf der 29 Studienzentren der Studie **D2201** befanden sich in Deutschland. Insgesamt wurden 28% der Patienten in Deutschland eingeschlossen (33 Patienten). Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass alle der in der Studie **D2201** eingeschlossenen Patienten aus OECD-Ländern stammten, sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie **D2201** auf den deutschen Versorgungskontext wird durch die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** gestützt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3). Bei diesen „Real World“-Daten auf Basis eines deutschen

Patientenregisters handelt es sich um eine repräsentative Stichprobe aus advSM-Patienten, die neben Daten zur Wirksamkeit von Midostaurin Informationen zur Epidemiologie der Erkrankung in Deutschland liefert. Das Geschlechterverhältnis, das Durchschnittsalter sowie die prozentuale Verteilung der advSM-Subtypen waren in den prospektiven Midostaurin-Studien mit den Daten aus dem deutschen Patientenregister insgesamt vergleichbar (siehe Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass beide prospektiven Studien (**D2201** und **A2213**, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2) repräsentative Ergebnisse liefern, die auf die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Midostaurin in Deutschland übertragbar sind.

Analysepopulationen

In Tabelle 4-49 sind die Analysepopulationen der Studie **D2201** dargestellt.

Tabelle 4-49: Übersicht über die Analysepopulationen – Studie **D2201**

Studie D2201		
Analysepopulation N (%) ^a	Definition	Endpunkte
FAS N=116 (100%) ^b	Das FAS wird nach dem ITT-Prinzip definiert. Das FAS umfasst alle Patienten, denen die Studienbehandlung zugewiesen worden war. Als zugewiesen galt die Studienbehandlung, wenn der Patient mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte.	OS PFS Therapieansprechen Remissionsdauer Mediator-bedingte Symptome Krankheitssymptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Safety-Set N=116 (100%)	Das Safety-Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das Safety Set ist identisch mit dem FAS.	Sicherheit und Verträglichkeit von Midostaurin
<p>a: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patienten</p> <p>b: Nur drei der insgesamt 116 eingeschlossenen Patienten (2,6%) erfüllen nicht die IWG-Kriterien [68], sodass die Betrachtung der FAS-Population angemessen ist.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Alle Analysen basieren auf der FAS-Population mit Ausnahme des Safety Sets für die Verträglichkeitsendpunkte (siehe Tabelle 4-49). Um Unklarheiten bzgl. der Diagnose der advSM zu adressieren, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung die Wirksamkeitsanalyse basierend auf dem FAS sowie den modifizierten IWG-Kriterien²⁰ durchgeführt, abweichend zur protokollgemäß geplanten primären Wirksamkeitsanalyse der PEP-Population (für Details

²⁰ >80% der FAS Population erfüllen die IWG-Kriterien

bzgl. der Eignungskriterien siehe Anhang 4-G.1 und AdvSM SCE Appendix 2 [31]). In der Studie **D2201** hatten von 116 Patienten insgesamt 113 Patienten (97%) C-Findings, definiert durch die IWG-Kriterien (Aszites war als C-Finding ausgenommen). Die verbleibenden drei Patienten, die den IWG-Eignungskriterien nicht entsprachen, wurden bei den Analysen zum *Therapieansprechen* konservativ als Non-Responder gewertet.

Datenschnitte

In Tabelle 4-50 sind die Datenschnitte der Studie **D2201** aufgeführt.

Tabelle 4-50: Datenschnitte der Studie **D2201**

Datenschnitt	Grund für den Datenschnitt
15. März 2012	<ul style="list-style-type: none"> • A priori geplante FIR-Analyse • Patienten aus der ersten Studienphase (1. Stufe des adaptierten Zweistufen-Designs nach Fleming)
9. Juli 2013	FIR-Analyse bei allen Patienten, <ul style="list-style-type: none"> • die an Studienphase 1 sowie der Erweiterungsphase teilgenommen haben; • mit einer Nachbeobachtung über mindestens 12 Monate und • Adjudizierung der ersten 12 Zyklen durch das SSC
1. Dezember 2014	A priori geplante Primäranalyse (Zulassungsdatenschnitt) ^a
24. August 2017	A priori geplante Abschlussanalyse der Endpunkte OS und Sicherheit ^b
a: Nachdem 80 Patienten (adjudiziert durch das SSC) über mindestens 12 Monate nachbeobachtet worden waren oder die Studie beendet hatten, da die Erkrankung fortgeschritten war, sie verstorben waren oder ihr Einverständnis zurückgezogen hatten. Zu diesem Zeitpunkt standen noch 21 Patienten unter Behandlung. b: Nachdem alle Patienten über fünf Jahre bezogen auf die erste Behandlung des zuletzt eingeschlossenen Patienten nachbeobachtet worden waren oder die Studienbehandlung beendet hatten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Studie **D2201** ist abgeschlossen und die prospektiv geplante finale Auswertung mit Datenschnitt zum 24. August 2017 liegt für die Endpunkte *OS* und *Sicherheit* vor (Studienbericht vom 27.04.2018 [43]). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt für alle Endpunkte als relevant erachtet, da dieser den längsten verfügbaren Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraum berücksichtigt und die meiste Information enthält.

4.3.2.3.2.1.2 Studie A2213

Studiendesign

Die Studie **A2213** wurde 2005 in den USA als „*Investigator-Initiated-Trial*“ (Prüfarzt-initiierte Studie) gestartet. Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie mit einem Zweistufendesign nach Simon.

Für die Teilnahme an der Studie **A2213** musste eine ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN) histologisch dokumentiert sein. C-Findings wurden bei Einschluss nicht abgefragt. Das Vorhandensein von C-Findings wurde vom leitenden Prüfarzt nachträglich bewertet und dokumentiert.

Studienmedikation

Midostaurin wurde in einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Zyklen zu je 28 Tagen angewendet (siehe auch Tabelle 4-40).

Der Erhalt der Studienmedikation war in dieser Studie auf maximal zwölf Zyklen zu je 28 Tagen begrenzt. Anschließend bestand die Möglichkeit, die Patienten auf Basis eines Extensionsprotokolls weiter zu behandeln. Falls die Patienten nicht innerhalb von zwei Zyklen auf die Therapie ansprachen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Behandlungsdauer betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 3. Dezember 2012 57,7 Monate und zum Datenschnitt vom 1. März 2017 im Median 5 Monate (0,8 bis 132,3 Monate) [1]. Die relativ kurze mediane Behandlungsdauer ist darauf zurückzuführen, dass Patienten, die nach zwei Zyklen nicht auf die Therapie angesprochen hatten, die Behandlung protokollgemäß beenden mussten. Dementsprechend war die mediane Behandlungsdauer bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, mit 17,0 Monaten deutlich länger, während Patienten ohne Therapieansprechen im Median nur 1,8 Monate behandelt wurden.

Die Nachbeobachtung hinsichtlich des OS erfolgte alle drei Monate und war auf ein Jahr nach dem Behandlungsende begrenzt.

Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts 124 Monate und lag zwischen 82 und 140 Monaten.

Protokolländerungen

Insgesamt wurden zwei Änderungen am Studienprotokoll (Original vom 18. Juni 2004) der Studie **A2213** vorgenommen. Die Studie startete am 27. Juni 2005 (erster Patient, erste Visite). Das finale Protokoll (Version 2) wurde am 19. November 2004 angefertigt. Zusätzlich liegt noch ein erweitertes Originalprotokoll vom 1. November 2006 vor (Version 2 vom 3. Januar 2011). Dieses erweiterte Behandlungsprotokoll galt für Patienten, die 12 der 28-tägigen Zyklen beendet haben und weiterhin die Kriterien für ein PR oder MR erfüllen. Insgesamt ergeben sich aus den Studienunterlagen keine relevanten Änderungen.

Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **A2213** umfasste 26 Patienten in drei Zentren der USA. Durchschnittlich waren die Patienten rund 60 Jahre alt. Etwas mehr Männer als Frauen (58% vs. 42%) wurden eingeschlossen. Insgesamt 23% der Patienten wiesen eine MCL auf, 73% hatten eine SM-AHN (ASM und MCL). Rund 70% der Patienten wiesen eine *KITD816*-Mutation im SM-Kompartiment auf.

Da die Patientencharakteristika der beiden prospektiven Studien ähnlich sind (siehe Tabelle 4-41), kann - analog zur Studie **D2201**, die auch Patienten aus Europa (u. a. 30% aus Deutschland) rekrutierte - auch von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie **A2213** auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Analysepopulationen

In Tabelle 4-51 sind die Analysepopulation der Studie **A2213** dargestellt.

Tabelle 4-51: Übersicht über die Analysepopulationen – Studie **A2213**

Studie A2213		
Analysepopulation N (%) ^a	Definition	Endpunkte
FAS N=26 (100%)	Das FAS wird nach dem ITT-Prinzip definiert. Das FAS umfasst alle Patienten, denen die Studienbehandlung zugewiesen worden war. Als zugewiesen galt die Studienbehandlung, wenn der Patient mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte.	OS PFS Therapieansprechen Remissionsdauer
PEP N=26 (100%)	Die PEP umfasst alle Patienten der FAS-Population ohne gravierende Protokollverletzungen, die die Studienmedikation mindestens 14 Tage erhalten hatten.	Therapieansprechen (Sensitivitätsanalyse)
Safety-Set N=26 (100%)	Das Safety-Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das Safety Set ist identisch mit dem FAS.	Sicherheit und Verträglichkeit von Midostaurin
a: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patienten Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Datenschnitte

In Tabelle 4-52 sind die Datenschnitte der Studie **A2213** aufgeführt.

Tabelle 4-52: Datenschnitte der Studie **A2213**

Datenschnitt	Grund für den Datenschnitt
Nicht bekannt ^a	A priori geplante Interimanalyse nach Einschluss von 10 Patienten (1. Stufe des Zweistufen-Designs nach Simon)
3. Dezember 2012	Primäranalyse, nachdem alle in Studienphase 1 und 2 eingeschlossenen Patienten mindestens 12 Zyklen Midostaurin erhalten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Der Datenschnitt wurde auf den Stichtag 3. Dezember 2012 festgelegt.
1. März 2017	Analyse der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Midostaurin für eine Publikation [1]
a: Der Leiter der klinischen Prüfung führte diese Interimanalyse durch. Novartis war an der Interimanalyse nicht beteiligt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Primäranalyse der Studie **A2213** fand mit Datenschnitt zum 3. Dezember 2012 nach einem medianen Follow-up von 73 Monaten statt. Zu den diesbezüglichen Daten liegt ein vollständiger Studienbericht vor [11]. Zum Zeitpunkt dieser Analyse standen noch 7 Patienten unter Behandlung mit Midostaurin, 11 Patienten waren verstorben und 8 Patienten hatten die Studie protokollgemäß beendet, d. h. sie waren ein Jahr nach Behandlungsende nachweislich noch am Leben. Nach rund 10 Jahren wurden noch zwei Patienten weiterhin mit Midostaurin behandelt [1]. Für den im Jahr 2018 publizierten Datenschnitt vom 1. März 2017 (10-Jahres-Follow-up) liegt aufgrund des Fehlens eines eigenständigen Studienberichts keine Analyse aller Endpunkte vor.

Der letzte eingeschlossene Patient wurde am 26. April 2010 erstmals behandelt, sodass die Nachbeobachtung für den Endpunkt *Therapieansprechen* während der ersten beiden Zyklen bereits zum Datenschnitt vom 3. Dezember 2012 vollständig war. Für alle Endpunkte bezogen auf den Endpunkt *Therapieansprechen* wird der Datenschnitt vom 3. Dezember 2012 daher als relevant erachtet. Die Dauer des Therapieansprechens aus der Publikation wird aufgrund des längeren Behandlungs- und Beobachtungszeitraums zusätzlich dargestellt.

Für die Endpunkte *OS* und *PFS* wird der Datenschnitt vom 1. März 2017 als relevant erachtet, da dieser den längsten verfügbaren Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraum berücksichtigt und somit die meiste Information enthält. Zudem werden die Ergebnisse der Primäranalyse auf Basis eines vollständigen Studienberichts dargestellt, da für den finalen Datenschnitt im Rahmen einer Publikation keine vollständigen Auswertungen zu den Endpunkten vorliegen.

Die UE werden in der Publikation der Studie **A2213** nicht umfänglich berichtet z. B. liegen keine Angaben zu den AESI vor [1]. Für den Endpunkt *UE* wird der Datenschnitt vom 3. Dezember 2012 als primär relevant erachtet, u. a. da ein vollständiger Studienbericht und Auswertungen für alle Endpunkte vorliegen. Die Ergebnisse der Publikation werden aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums zusätzlich dargestellt.

4.3.2.3.2.1.3 Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022

Studiendesign

Bei der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** [3] handelt es sich um eine Beobachtungsstudie basierend auf „Real World“-Daten aus dem deutschen „Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen“. Das Register erhebt anamnestische, klinische, laborchemische und genetische Daten bei Patienten mit seltenen myeloproliferativen Neoplasien. Per Stand 15.06.2021 beteiligen sich deutschlandweit über 50 Zentren an dem Register. Das Register umfasst 630 Patienten mit Erkrankungen der Mastzellen, darunter 50 Patienten mit MCL [69]. Berücksichtigt wurden Patienten mit advSM, die zwischen 2003 und 2020 in das Register aufgenommen worden waren und nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten hatten. Die Patienten wurden entsprechend der WHO-Kriterien in der im Jahr 2017 gültigen Fassung diagnostiziert und typisiert [70].

Als Endpunkte wurden unter anderem die modifizierte Ansprechrate nach Valent, das OS sowie das Leukämiefreie bzw. Ereignisfreie Überleben erhoben. Die IWG-Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens waren im Rahmen des teils retrospektiven, teils prospektiven Registerprogramms nicht umsetzbar. Daten zu UE liegen nicht vor.

Studienmedikation

Die Mehrzahl der Patienten erhielt nur Midostaurin (45%), während nur 17% der Patienten Cladribin als alleinige Therapie erhielten. Der Rest der Patienten (38%) wurde mit beiden Therapien nacheinander behandelt.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Die mediane Behandlungsdauer mit Midostaurin zur Erstlinien- bzw. Zweitlinientherapie betrug 0,8 (Spanne: 0,0-10,1) bzw. 0,5 (Spanne 0,0-10,4) Jahre. Die Patienten erhielten im Median drei Zyklen Cladribin (Spanne 1-8) im Abstand von 1,1 Monaten, ungeachtet der Therapielinie.

Die Beobachtungszeit betrug bei Betrachtung aller Behandelten 1,3 Jahre jeweils bezogen auf den Behandlungsbeginn mit Midostaurin (Bereich: 0,0-11,0 Jahre) bzw. Cladribin (Bereich 0,0-12,0 Jahre).

Protokolländerungen

Nicht zutreffend.

Studienpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das mediane Alter war zu Behandlungsbeginn zwischen der Midostaurin- und der Cladribin-Gruppe vergleichbar und lag bei 68 bzw. 69 Jahren. Männer (65%) waren häufiger betroffen als Frauen, wie dies bei der advSM zu erwarten ist [4]. Die Mehrzahl der Patienten litt an einer SM-AHN. Nach den Ergebnissen der statistischen Auswertungen sind die Behandlungsgruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, C-Findings und bekannten Prognosefaktoren insgesamt vergleichbar mit nur einzelnen signifikanten Unterschieden (Lübke 2022 Appendix [3]). Der

Propensity-Score unter Einschluss der Faktoren Alter, Hämoglobin, Thrombozyten und positiver S/A/R-Panel unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen, sodass hinsichtlich der untersuchten Prognosefaktoren von einer Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden kann.

Die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** bildet die Versorgungssituation in Deutschland auf Basis von „Real World“-Evidenz direkt ab. Daher werden die Ergebnisse der Studie als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar erachtet. Cladribin wird im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet der advSM off-Label eingesetzt.

Analysepopulationen

Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, waren keine Analysepopulationen vordefiniert. Von den insgesamt 151 zwischen 2003 und 2020 registrierten Patienten mit advSM, die mit Midostaurin und/oder Cladribin behandelt worden waren, gingen 139 in die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** ein. Zwölf Patienten (8%) konnten nicht berücksichtigt werden, da bei diesen Patienten keine auswertbaren Daten vorlagen. Es wurden alle in dem Register identifizierten und geeigneten Patienten mit auswertbaren Daten in die jeweiligen Analysen einbezogen.

Datenschnitte

Die Patienten wurden zwischen 2003 und 2020 registriert.

4.3.2.3.2.2 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 4-53: 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 ^a
			Patient	Behandelnde Personen			
D2201	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	-
A2213	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	-
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	-
a: Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene entfällt bei nicht randomisierten Studien. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei beiden prospektiven Studien **D2201** und **A2213** um offene einarmige Studien und bei der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** um eine Studie auf Basis eines Patientenregisters. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Die Berichterstattung erfolgte in allen Fällen ergebnisunabhängig und es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte festgestellt. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

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 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Gesamt über- leben	Therapie an- sprechen	Progres- sionsfreie Überlebe- n	Leukämie freies Überle- ben	Media- tor- beding- -te Sym- ptome	Krank- heits- sympto- matik mittels MSAS	Gesund- heits- bezoge- ne Lebens- qualität mittels SF-12	Uner- wünsch- te Ereig- nisse
D2201	Ja	Ja ^{a,b,c}	Ja ^c	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
A2213	Ja	Ja ^{a,b}	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Beobachtungs- studie von Lübke et al. 2022	Ja	Ja ^d	Ja ^e	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
<p>a: Der Endpunkt umfasst die ORR, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen.</p> <p>b: In die Bewertung des Therapieansprechens fließen Daten zur Mastzellinfiltration, zum Serumtrypsin-Spiegel und zur Organomegalie ein. Diese Aspekte werden im Dossier aber nicht dargestellt, da sie über das Therapieansprechen bereits ausreichend abgebildet werden. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind die Ergebnisse dieser separaten Endpunkte nicht relevant. Die Ergebnisse zu diesen separaten Endpunkten können dem jeweiligen Studienbericht entnommen werden [10, 11].</p> <p>c: Das Therapieansprechen und die Krankheitsprogression wurden in der Studie D2201 anhand der zu jener Zeit etablierten Kriterien nach Valent bewertet [20]. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind diese Auswertungen nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [10]. Das Therapieansprechen und die Krankheitsprogression wurde gemäß den heute international etablierten IWG-Kriterien nachträglich ausgewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2) [21].</p> <p>d: Der Endpunkt umfasst die ORR.</p> <p>e: In der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 wurde das Ereignisfreie Überleben erhoben. Die Endpunktdefinition entspricht weitestgehend der Definition des Endpunkts PFS der Studien D2201 und A2213 (siehe Tabelle 4-66). Daher werden zur besseren Lesbarkeit das PFS in den Studien D2201 und A2213 sowie das Ereignisfreie Überleben in der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 nachfolgend vereinheitlicht als PFS bezeichnet.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

4.3.2.3.3.1 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 4-55: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
D2201	<p>Das OS war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet: Angegeben wird der KM-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis mit dem zugehörigen 95%-KI. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben. Zensiert wurden Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren (Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts). Diejenigen Patienten, die mit einer Nachbeobachtung hinsichtlich ihres Überlebens nicht einverstanden waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Behandlung zuzüglich 28 Tage / der letzten Visite, des Datenschnitts oder letzten Kontakts zensiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <p>Datenschnitt: Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. August 2017 dargestellt.</p>
A2213	<p>Das OS war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Eine Nachbeobachtung auf Überleben erfolgte bis zu einem Jahr nach Abbruch der Studienbehandlung.</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet: Angegeben wird der KM-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis mit dem zugehörigen 95%-KI. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben. Zensiert wurden Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren (Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts).</p> <p>Datenschnitt: Es werden die Ergebnisse mit Datenschnitt zum 3. Dezember 2012 dargestellt. Die Ergebnisse nach einem medianen Follow-up von 10 Jahren (mit Datenschnitt zum 1. März 2017) werden ergänzend berichtet. Es liegt für diesen Datenschnitt kein Studienbericht vor, weitere Details werden in der zugehörigen Publikation [1] nicht angegeben.</p>
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	<p>Das OS war definiert als die Zeit von Diagnosestellung bzw. Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache oder dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung, zu dem sie noch am Leben waren.</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet: Angegeben wird die mediane Überlebenszeit nach KM und das korrespondierende 95%-KI. Es wird das OS bezogen auf den Behandlungsbeginn und den Zeitpunkt der Diagnose berichtet.</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.

Bei den Studien **D2201** und **A2213** handelt es sich um offene einarmige Studien und bei der Studie von **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** um eine Beobachtungsstudie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

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.

Studie D2201

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

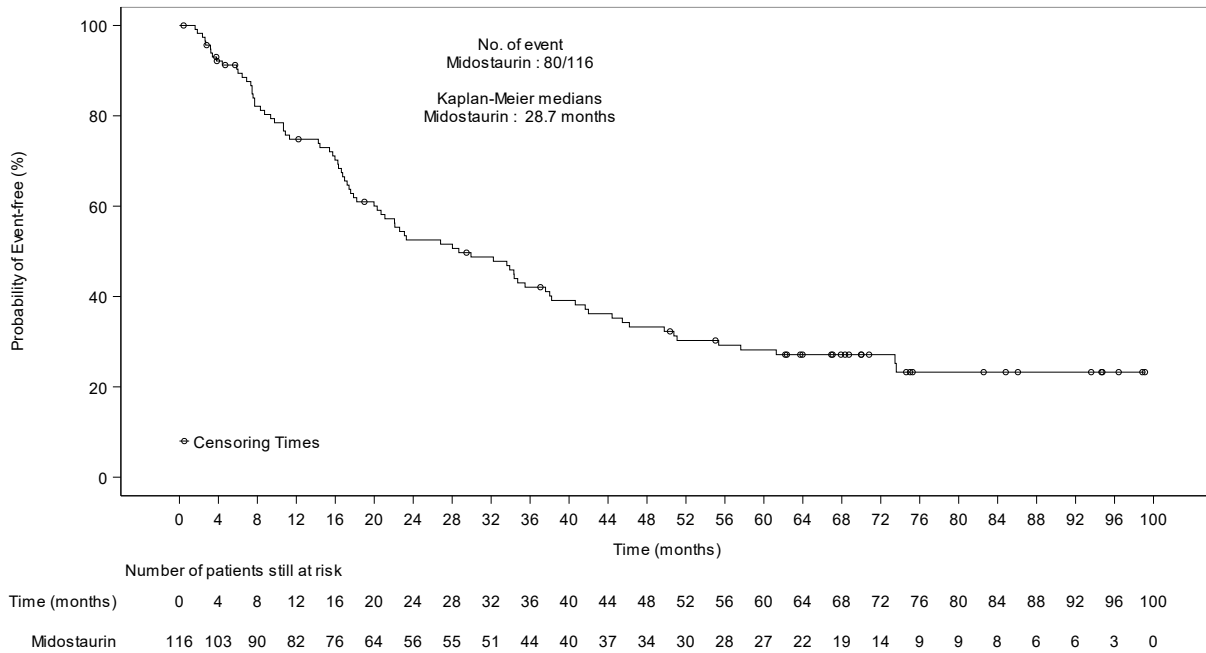
Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
Ereignisse – n/N (%)	80/116 (69,0)
Zensierte Patienten – n/N (%)	36/116 (31,0)
Median in Monaten [95%-KI] ^a	28,68 [20,30; 38,01]
Anteil Patienten ohne Ereignis KM-Schätzer [95%-KI] ^b	
nach 12 Monaten	74,82 [65,64; 81,88]
nach 24 Monaten	52,52 [42,74; 61,39]
nach 48 Monaten	33,26 [24,49; 42,25]
nach 60 Monaten	28,17 [19,91; 37,00]
nach 72 Monaten	27,13 [18,98; 35,91]
nach 84 Monaten	23,25 [15,04; 32,52]
nach 96 Monaten	23,25 [15,04; 32,52]
Datenschnitt vom 24. August 2017	
a: Der Median und das 95%-KI wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.	
b: Das 95%-KI des KM-Schätzers wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Das OS betrug in der Studie **D2201** im Median 28,68 Monate [95%-KI: 20,30; 38,01]. Nach 24 Monaten sind noch 52,52% [95%-KI: 42,74; 61,39] der Patienten der FAS-Population am Leben, nach 5 bzw. 8 Jahren sind es 28,17% [95%-KI: 19,91; 37,00] bzw. 23,25% [95%-KI: 15,04; 32,52] (siehe Tabelle 4-56).

Die KM-Kurve für den Endpunkt OS in der Studie **D2201** ist in Abbildung 4 dargestellt. Es zeichnet sich ein Plateau-Effekt der Überlebenskurve ab. Der KM-Schätzer ändert sich zwischen Monat 60 (28,17%) und Monat 96 (23,25%) nur geringfügig.

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Figure 2-1.1
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full Analysis Set



/nob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_f2_11.sas - 03AUG2023 11:57

Final Version

Abbildung 4: KM-Kurve für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) - Studie **D2201**

Studie A2213

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **A2213**

Studie A2213	Midostaurin FAS (N=26)^a
Datenschnitt zum 3. Dezember 2012	
Ereignisse – n/N (%)	11/26 (42,3)
Median in Monaten [95%-KI]	40,0 [19,2; n. b.]
Anteil Patienten ohne Ereignis KM-Schätzer [95%-KI] ^a	
nach 6 Monaten	88,5 [68,4; 96,1]
nach 12 Monaten	76,9 [55,7; 88,9]
nach 18 Monaten	73,1 [51,7; 86,2]
nach 24 Monaten	61,8 [38,6; 78,5]
nach 60 Monaten	k. A.
Datenschnitt zum 1. März 2017	
Ereignisse – n/N (%)	22/26 (85)
Median in Monaten [95%-KI]	40,0 [27,3; 52,7]
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3	
a: Die Überlebensraten werden in der Publikation zum Datenschnitt vom 1. März 2017 nicht berichtet.	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Das OS beträgt in der Studie **A2213** im Median 40,0 Monate [95%-KI: 19,2; n. b.]. Eine spätere Auswertung der Studie **A2213** mit Datenschnitt zum 1. März 2017 bestätigt das Ergebnis (medianes OS 40,0 Monate [95%-KI: 27,3; 52,7]). Nach 24 Monaten sind noch 61,8% [95%-KI: 38,6; 78,5] der Patienten der FAS-Population am Leben (siehe Tabelle 4-57). Vier Patienten (15%) sind zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts noch am Leben [1].

Die KM-Kurve für den Endpunkt OS in der Studie **A2213** ist in Abbildung 5 dargestellt.

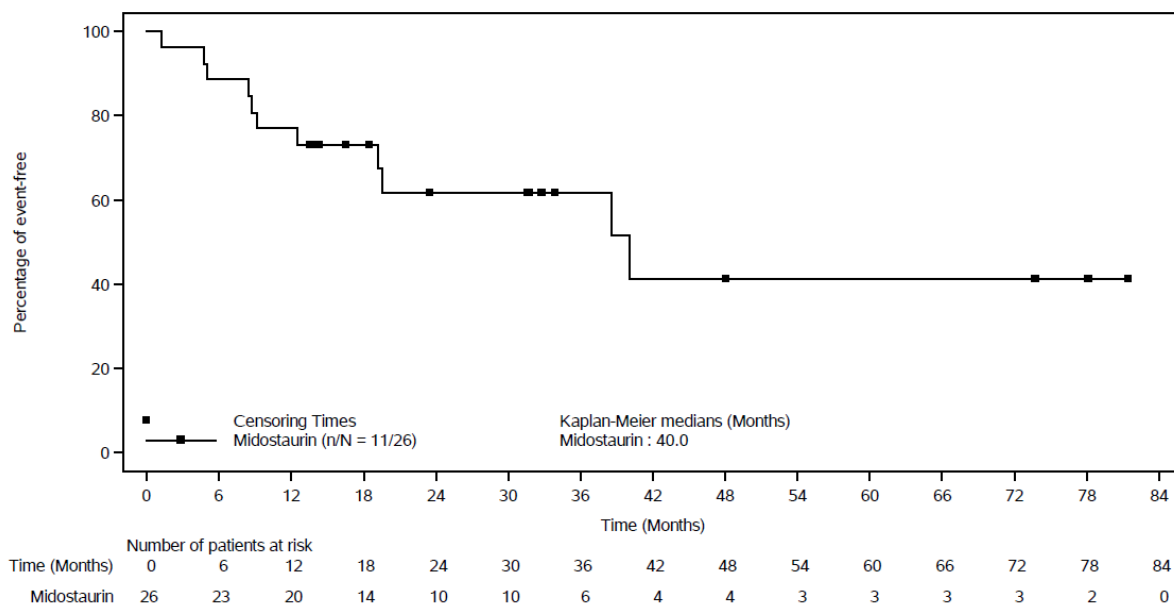


Abbildung 5: KM-Darstellung für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) - Studie A2213

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel vs. Cladribin – **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Midostaurin gesamt ^a (N=116)	Cladribin gesamt ^a (N=76)	Nur Midostaurin ^a (N=63)	Nur Cladribin ^a (N=23)	Midostaurin und Cladribin ^b (N=53)
Ereignisse – n/N (%)	55/116 (47)	49/76 (65)	22/63 (35)	16/23 (70)	33/53 (62)
Median in Jahren [95%-KI] ^c	3,1 [2,1; 4,0]	1,6 [1,0; 2,3]	4,2 [2,0; 6,3]	1,9 [1,2; 2,5]	2,9 [1,6; 4,2]
p-Wert	n. b.		p=0,033		p≥0,05 ^d
Sensitivitätsanalyse					
Zeitraum seit Diagnosestellung					
Ereignisse – n/N (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median in Jahren [95%-KI]	k. A.	k. A.	8,2 [k. A.]	2,8 [k. A.]	k. A.
p-Wert	k. A.		p=0,044		k. A.
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3					

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Midostaurin gesamt ^a (N=116)	Cladribin gesamt ^a (N=76)	Nur Midostaurin ^a (N=63)	Nur Cladribin ^a (N=23)	Midostaurin und Cladribin ^b (N=53)
a: Die Kohorten „Midostaurin gesamt“ und „Cladribin gesamt“ umfassen alle mit Midostaurin bzw. Cladribin behandelten Patienten, unabhängig davon, ob sie nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten hatten.					
b: Die Patienten hatten sowohl Midostaurin als Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten.					
c: Die Angaben beziehen sich auf den Behandlungsbeginn mit Midostaurin und/oder Cladribin.					
d: vs. nur Midostaurin oder nur Cladribin					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Das OS beträgt in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** nach Midostaurin im Median 4,2 Jahre [95%-KI: 2,0; 6,3] im Vergleich zu 1,9 Jahren [95%-KI: 1,2; 2,5] nach Cladribin (p=0,033).

Die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse (Zeitpunkt der Diagnose anstelle des Behandlungsbeginns) sind konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse für diesen Endpunkt. Das mediane OS beträgt in dieser Analyse für Midostaurin 8,2 Jahre bzw. für Cladribin 2,8 Jahre (p=0,044).

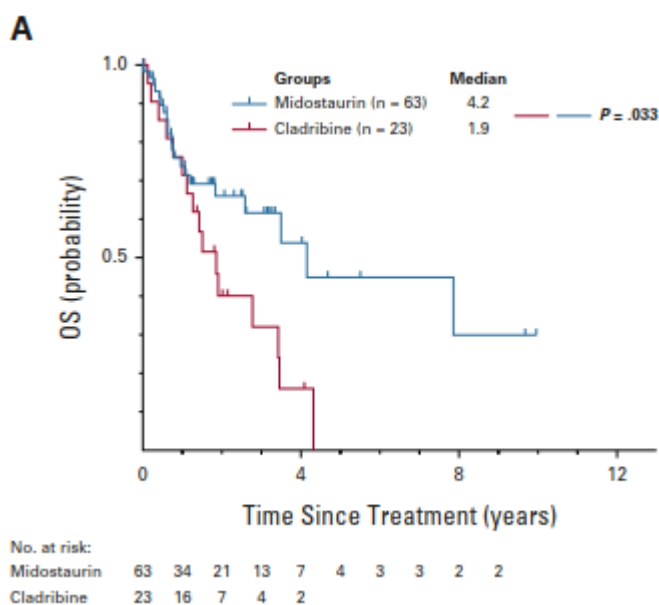


Abbildung 6: KM-Kurve für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel vs. Cladribin - **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Die Auswertung bezieht sich auf den Beginn der Behandlung mit nur Midostaurin oder nur Cladribin.

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.

Zwischen den beiden Studien **D2201** und **A2213** zeigen sich laut der ersten Nutzenbewertung des G-BA von Midostaurin im Jahr 2018 nach Markteinführung signifikante Unterschiede, die ein Poolen für eine metaanalytische Zusammenfassung nicht zulassen [37]. Die beiden Studien **D2201** und **A2213** werden daher nicht metaanalytisch zusammengefasst.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1. 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.

4.3.2.3.3.2 Therapieansprechen – 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 4-59: Operationalisierung von Therapieansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
D2201	<p>Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten, die als bestes Ansprechen während der ersten sechs Zyklen eine CR, eine PR oder eine CI erreichten. Das Ansprechen wurde durch einen Prüfarzt bewertet und dokumentiert.</p> <p>Die Bewertung des Therapieansprechens erfolgte auf Basis der modifizierten IWG-Kriterien [68] für die FAS-Population. Die protokollgemäßen Auswertungen des Therapieansprechens gemäß den modifizierten Valent-Kriterien auf Basis messbarer C-Findings [20] sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem klinischen Studienbericht vom 28. Juni 2016 zu entnehmen [10].</p> <p><u>Auswertung gemäß den modifizierten IWG-Kriterien [68]:</u></p> <p>ORR</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: Zusammengesetzte Ansprechrate unter Berücksichtigung aller Patienten, die eine CR, eine PR oder eine CI erreicht haben. • CR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle Organschäden (Aszites nicht bewertet) in CR; ○ Serum-Tryptase-Spiegel <20 ng/mL für mehr als 12 Wochen (nur gültig, wenn der Serum-Tryptase-Spiegel vor der Behandlung mindestens 40 ng/mL betrug); ○ Keine kompakten neoplastischen Mastzell-Aggregate. • PR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens einer der Organschäden (ausgenommen Aszites) in PR und keine Progression in den übrigen; ○ Abnahme des Serum-Tryptase-Spiegels um mindestens 50% für mehr als 12 Wochen (nur gültig, wenn der Serum-Tryptase-Spiegel vor der Behandlung mindestens 40 ng/mL betrug); ○ Abnahme der leukämischen Mastzellen um mindestens 50%. • CI: CI in mindestens einem der Organschäden, sofern die Kriterien für CR und PR nicht erfüllt waren. Für den Fall, dass die Krankheit vor Bestätigung des CI fortgeschritten war, galt dies nicht als CI. <p>Das Ansprechen musste mindestens 12 Wochen anhalten. Die Ansprechkriterien sind in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert aufgeführt.</p> <p>Ansprechdauer</p> <p>Die Ansprechdauer ist definiert als die Zeit vom ersten bestätigten Therapieansprechen gemäß den IWG-Kriterien (CR, PR oder CI) bis zur ersten bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum krankheitsbedingten Tod.</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p> <p>Angegeben werden jeweils der KM-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis sowie die mediane Ansprechdauer inkl. 95%-KI.</p> <p>Zeit bis zum Ansprechen</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Beginn des ersten bestätigten Ansprechens gemäß den IWG-Kriterien (CR, PR oder CI). Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet: Dargestellt wird der MW mit SD sowie der Median mit Minimum und Maximum.</p> <p>Sensitivitätsanalysen Die Ergebnisse der protokollgemäßen Sensitivitätsanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [10].</p> <p>Datenschnitt: Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. August 2017 dargestellt.</p>
A2213	<p>Die ORR war definiert als der Anteil der Patienten, die als bestes Ansprechen während der ersten zwei (bzw. zwölf) Zyklen^a ein MR oder ein PR erreichten. Das Ansprechen wurde durch einen Prüfarzt bewertet. Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie innerhalb der ersten beiden Zyklen nicht auf die Therapie ansprachen (kein MR oder PR). Der Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Basis messbarer C-Findings (modifizierte Kriterien nach Valent et al. [20]). Die Ansprechkriterien sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.</p> <p><u>Auswertung gemäß den modifizierten Valent-Kriterien [20]:</u> Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p> <p>ORR [1] Berichtet werden die absolute Anzahl sowie der Anteil in Prozent der Patienten, die ein MR oder ein PR erreicht hatten (insgesamt und nach Subkategorien). Die ORR ergibt sich als Anzahl bzw. Anteil der Patienten mit MR oder PR. Zusätzlich werden die Anzahl und der Anteil der Patienten ohne Ansprechen, also mit SD bzw. fortschreitender Erkrankung, angegeben.</p> <p>Ansprechdauer Die Ansprechdauer war definiert als die Zeit vom ersten bestätigten Therapieansprechen gemäß obiger Definition (MR oder PR) in den ersten zwei Behandlungszyklen bis zur ersten bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum ASM- bzw. MCL-bedingten Tod. Angegeben werden der KM-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis sowie die mediane Ansprechdauer inkl. 95%-KI. Zensiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch lebten und keine Krankheitsprogression zeigten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens). • Patienten, die weitere antineoplastische Therapien erhalten hatten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens vor Beginn der weiteren Therapie). • Patienten, bei denen mindestens zwei Bewertungen des Ansprechens vor ihrem Tod oder der Krankheitsprogression fehlten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Bewertung). <p>Zeit bis zum Ansprechen Die Zeit bis zum ersten Ansprechen war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Beginn des ersten bestätigten Ansprechens (MR oder PR). Dargestellt werden der MW mit SD sowie der Median mit Minimum und Maximum.</p> <p>Sensitivitätsanalysen Die Ergebnisse der protokollgemäßen Sensitivitätsanalysen sind für die Ableitung des</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [11].</p> <p>Datenschnitt</p> <p>Die Ergebnisse des letzten Datenschnitts zum 1. März 2017 werden auf Basis der Publikation von DeAngelo et al. (2018) berichtet [1]. Für diesen Datenschnitt liegen kein Studienbericht und somit auch keine vollständigen Ergebnisse vor. Zusätzlich werden die Ergebnisse des primären Datenschnitts zum 3. Dezember 2012 dargestellt.</p>
<p>Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022</p>	<p>Die Ansprechrate wurde anhand der modifizierten Valent-Kriterien bestimmt. Die C-Findings wurden im Rahmen des Registerprogramms regelmäßig überwacht einschließlich Bestimmung der Serumtryptase und eine Knochenmarksbiopsie nach etwa sechsmonatiger Behandlung mit Midostaurin bzw. innerhalb eines Zeitfensters von zwei Monaten bezogen auf den letzten Cladribin-Zyklus.</p> <p>ORR</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p> <p>Berichtet wurde die ORR.</p> <p>Nicht berücksichtigt wurden Patienten, die bereits vor der Untersuchung aus der Nachbeobachtung gefallen oder verstorben waren.</p> <p>Dargestellt wird die ORR ausgedrückt in Prozent.</p>
<p>a: Protokollgemäß wurden die ersten beiden Zyklen zur Bewertung des Therapieansprechens herangezogen, wohingegen in der Publikation von DeAngelo et al. (2018) basierend auf dem letzten Datenschnitt (1. März 2017) die ersten 12 Zyklen berücksichtigt wurden [1]. Protokollgemäß sollten alle Patienten ohne Therapieansprechen nach zwei Zyklen aus der Studie ausgeschlossen werden.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **D2201** und **A2213** handelt es sich um offene einarmige Studien und bei der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** um eine Beobachtungsstudie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

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.

Gesamtansprechrates***Studie D2201***

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201 (modifizierte IWG-Kriterien)	Midostaurin FAS (N=116)
ORR (CR+PR+CI); n (%); [95%-KI] ^a	33 (28,4) [20,46; 37,57]
CR; n (%)	2 (1,7)
PR; n (%)	18 (15,5)
CI; n (%)	13 (11,2)
Datenschnitt vom 24. August 2017 a: 95%-KI nach Clopper-Pearson Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Studie **D2201** liegt die *ORR* unter Midostaurin bei den Patienten der FAS-Population bei 28,4% [95%-KI: 20,46; 37,57]. Zwei Patienten (1,7%) erreichen eine CR, 18 Patienten (15,5%) eine PR und 13 Patienten (11,2%) eine CI.

Studie A2213

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **A2213**

Studie A2213 (modifizierte Valent-Kriterien)	Midostaurin FAS (N=26)
ORR (MR+PR); n (%); [95%-KI]	18 (69) [50; 88]
MR; n (%)	13 (50)
CR	0 ^a
IR	10 (38)
PCR	3 (12)
PR; n (%)	5 (19)
GPR	4 (15)
MinR	1 (4)
SD; n (%)	5 (19)
PD; n (%)	3 (12)
Datenschnitt vom 1. März 2017	
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3	
a: Zwei Patienten (8%) erreichten nach Abschluss von 12 Zyklen eine CR.	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Studie **A2213** liegt die *ORR* zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (01.03.2017) unter Midostaurin bei den Patienten der FAS-Population bei 69% [95%-KI: 50; 88]. Die Hälfte der Studienteilnehmer erreicht ein MR (n=13/26) und 19% der Patienten (n=5/26) ein PR (siehe Tabelle 4-61).

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022

Bei Betrachtung aller mit Midostaurin bzw. Cladribin behandelten Patienten (d. h. Patienten, die nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten hatten) in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** liegt die *ORR* bei 35% (n=23/66) bzw. 40% (n=17/43). Auf eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse wurde verzichtet, da die Ergebnisse für den Endpunkt *ORR* in der Publikation nicht detailliert beschrieben werden [3].

Ansprechdauer**Studie D2201**

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechdauer aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

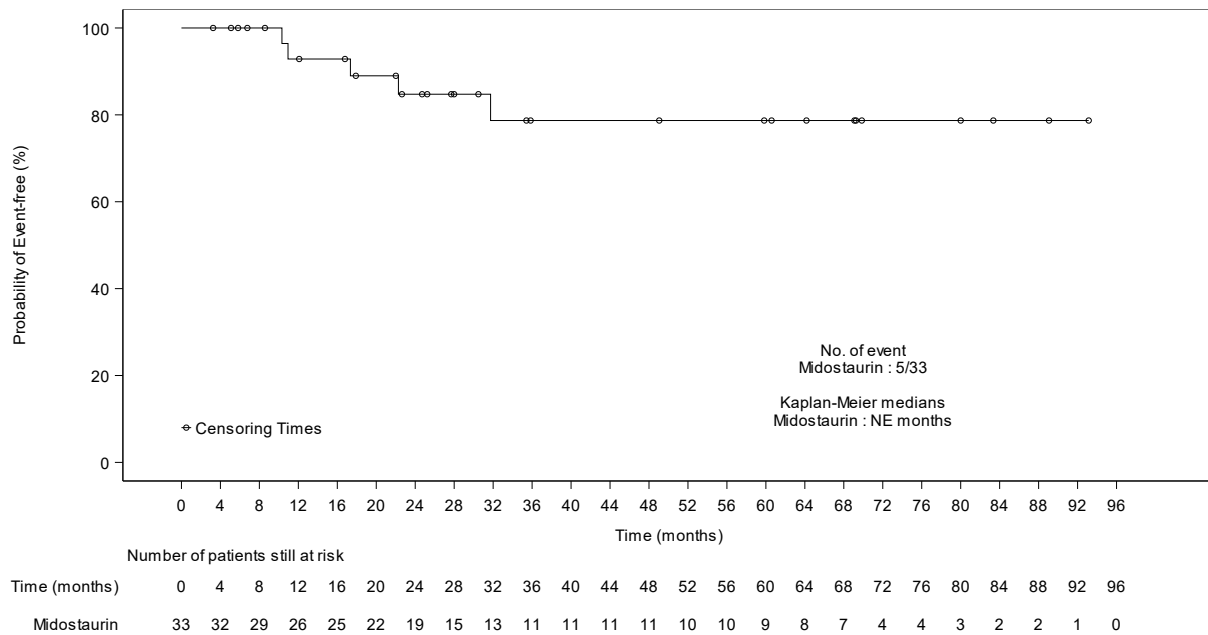
Studie D2201 (modifizierte IWG-Kriterien)	Midostaurin FAS (N=116)
Ereignisse – n/N' (%)	5/33 (15,2%)
Median in Monaten [95%-KI] ^a	n. b. [n. b.; n. b.]
Anteil Patienten ohne Ereignis; %	
KM-Schätzer [95%-KI] ^b	
nach 12 Monaten	92,86 [74,35; 98,16]
nach 24 Monaten	84,75 [64,15; 94,02]
nach 48 Monaten	78,70 [55,07; 90,83]
nach 60 Monaten	78,70 [55,07; 90,83]
nach 72 Monaten	78,70 [55,07; 90,83]
nach 84 Monaten	78,70 [55,07; 90,83]
nach 96 Monaten	n. b. [n. b.; n. b.]
Datenschnitt vom 24. August 2017	
a: Der Median und das 95%-KI wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.	
b: Das 95%-KI des KM-Schätzers wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die mediane *Ansprechdauer* ist in der Studie **D2201** zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 24. August 2017 noch nicht erreicht. Nach 24 Monaten sind noch 84,75% [95%-KI: 64,15; 94,02] der Patienten der FAS-Population rezidivfrei und nicht an der advSM verstorben, nach 5 bzw. 7 Jahren waren es 78,70% [95%-KI: 55,07; 90,83] bzw. 78,70 [95%-KI: 55,07; 90,83] (siehe Tabelle 4-62).

Die KM-Kurve für den Endpunkt *Ansprechdauer* gemäß den modifizierten IWG-Kriterien ist in Abbildung 7 dargestellt. Es zeichnet sich für den Endpunkt *Ansprechdauer* ein Plateau-Effekt ab. Der KM-Schätzer lag zwischen Monat 32 und 92 durchgehend bei 78,70% [95%-KI: 55,07; 90,83].

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Figure 2-2.2
Kaplan-Meier plot of Duration of response (DoR)
Full Analysis Set



All Analyses are based on FAS as per IWG response criteria

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_f2_22.sas - 03AUG2023 12:01

Final Version

Abbildung 7: KM-Darstellung für Endpunkt Ansprechdauer (gemäß den modifizierten IWG-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) - Studie D2201

Studie A2213

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechdauer aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) - Studie **A2213**

Studie A2213 (modifizierte Valent-Kriterien)	Midostaurin FAS (N=26)
Datenschnitt zum 3. Dezember 2012	
Ereignisse – n/N' (%)	4/19 (21,1)
Median in Monaten [95%-KI]	n. b. [10,3; n. b.] ^a
Anteil Patienten ohne Ereignis; [95%-KI] ^a	
nach 6 Monaten	94,1 [65,0; 99,1]
nach 12 Monaten	77,0 [43,5; 92,1]
nach 18 Monaten	68,4 [35,5; 87,0]
nach 24 Monaten	68,4 [35,5; 87,0]
Datenschnitt zum 1. März 2017	
Ereignisse – n/N' (%)	7/18 (39)
Median in Monaten [95%-KI]	132 [k. A.]
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3	
a: Entsprechende Analysen liegen für den Datenschnitt zum 1. März 2017 nicht vor.	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nach 37,8 Monaten ist der Median bezogen auf den Endpunkt *Ansprechdauer* noch nicht erreicht (die Wahrscheinlichkeit lag bei 50,2%). Die mediane *Ansprechdauer* zum finalen Datenschnitt der Studie **A2213** (1. März 2017) ist formal nach 132 Monaten erreicht. Dieses Ergebnis wird maßgeblich durch einen Patienten beeinflusst, der nach 11 Jahren Behandlung mit Midostaurin eine sekundäre AML entwickelt hatte [1]. Nach 12 Monaten sind noch 77,0% [95%-KI: 43,5; 92,1] der Patienten der FAS-Population rezidivfrei und nicht an der advSM verstorben, nach 24 Monaten sind es 68,4% [95%-KI: 35,5; 87,0] (siehe Tabelle 4-63).

Die KM-Kurve zum Endpunkt *Ansprechdauer* gemäß den modifizierten Valent-Kriterien in der Studie **A2213** ist in Abbildung 8 dargestellt. Es zeichnet sich für den Endpunkt *Ansprechdauer* ein Plateau-Effekt ab, beginnend mit Monat 40.

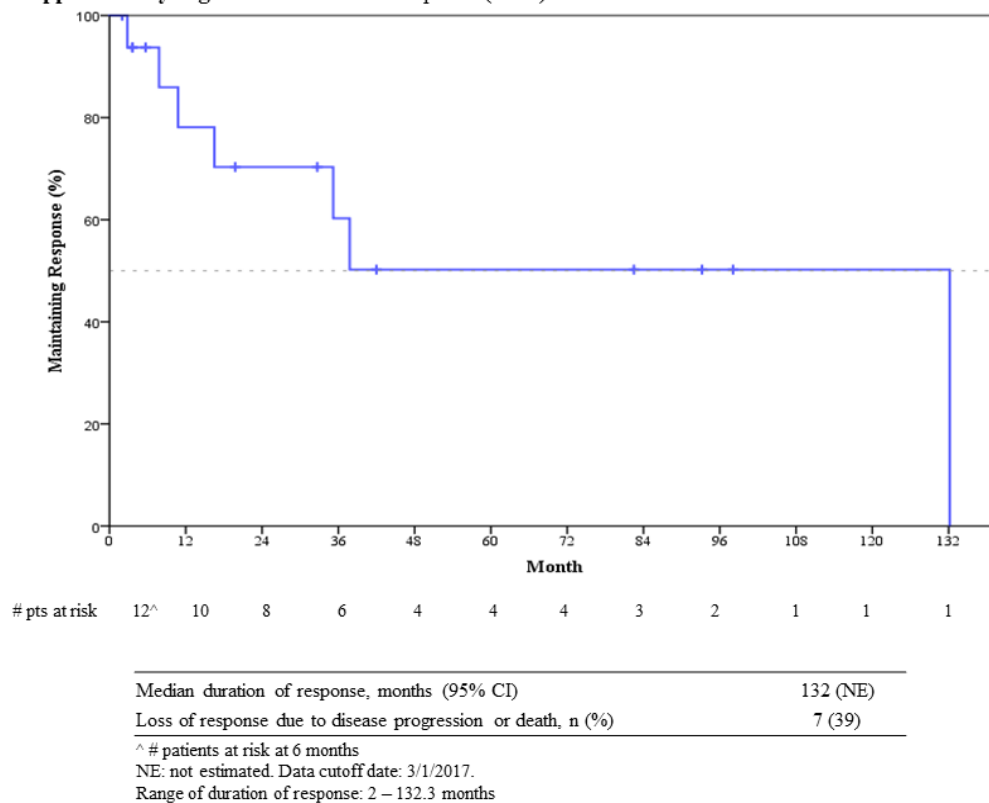
Supplementary Figure 1. Duration of Response (n=18)

Abbildung 8: KM-Darstellung für Endpunkt Ansprechdauer (gemäß den modifizierten Valent-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (**A2213**)

Datenschnitt zum 1. März 2017.

Zeit bis zum ersten Ansprechen

Studie D2201

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201 (IWG-Kriterien)	Midostaurin FAS (N=116)
N/N (%)	33/116 (28,4)
Median in Monaten [95%-KI] ^a	33,12 [6,70; n. b.]
Datenschnitt vom 24. August 2017	
a: Der Median und das 95%-KI wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt in der Studie **D2201** bei den Patienten der FAS-Population 33,12 [95%-KI: 6,70; n. b.] Monate.

Studie A2213

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum ersten Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **A2213**

Studie A2213 (modifizierte Valent-Kriterien)	Midostaurin FAS (N=26)
N'/N (%)	19/26 (73,1)
Median in Monaten (Min - Max)	0,95 (0,85 - 1,87)
Datenschnitt vom 3. Dezember 2012	
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt in der Studie **A2213** bei den Patienten der FAS-Population 0,95 Monate (Min – Max 0,85 – 1,87).

4.3.2.3.3 Progressionsfreies 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 4-66: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
D2201	<p>Das PFS war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten bestätigten Progression oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Erkrankung galt gemäß den modifizierten IWG-Kriterien als progredient, wenn sich die folgenden Organschäden über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen verschlechterten (sofern nicht anders angegeben):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leberfunktionsstörungen: Je nach Schweregrad zu Baseline Verschlechterung um einen Schweregrad und/oder mindestens 100% bezogen auf den Ausgangswert - Hypoalbuminämie (mindestens Grad 2): Verschlechterung um einen Schweregrad und Abnahme um mindestens 0,5 g/dL - Ausgeprägte, symptomatische Splenomegalie: Mindestens 25%ige Zunahme des Milzvolumens im CT/MRT - Neutropenie (mindestens Grad 3): Abnahme der Neutrophilenzahl um 50% und absolut um $0,250 \times 10^9/L$ und Schweregrad 4 - Transfusionsunabhängige Anämie oder Thrombozytopenie (mindestens Grad 2): Transfusionsabhängigkeit mit Transfusion von mindestens 4 Einheiten innerhalb von 8 Wochen - Transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie: Mindestens 100%ige Zunahme an Transfusionen verglichen mit dem Transfusionsbedarf vor der Behandlung (jeweils gemittelt über 8 Wochen) <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p> <p>Angegeben wird der KM-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis mit dem zugehörigen 95%-KI. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben. Zensiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch lebten oder keine Krankheitsprogression zeigten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens). • Patienten, die weitere antineoplastische Therapien erhalten hatten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens vor Beginn der weiteren Therapie). <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Die Ergebnisse der protokollgemäßen Sensitivitätsanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen[10].</p> <p>Datenschnitt:</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. August 2017 dargestellt.</p>
A2213	<p>Das PFS war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten bestätigten Progression oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Erkrankung galt als progredient, wenn sich mindestens ein C-Finding nach Valent [20] im Studienverlauf verschlechterte. Gesetzt den Fall, mindestens ein C-Finding verschlechterte sich und ein oder mehrere andere C-Finding(s) verbesserten sich, wurde dies ebenfalls als Progression gewertet.</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Angegeben wird der KM-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis mit dem zugehörigen 95%-KI. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben. Zensiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch lebten oder keine Krankheitsprogression zeigten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens). • Patienten, die weitere antineoplastische Therapien erhalten hatten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens vor Beginn der weiteren Therapie). • Patienten, bei denen mindestens zwei Bewertungen des Ansprechens vor ihrem Tod oder der Krankheitsprogression fehlten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Bewertung). <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Die Ergebnisse der protokollgemäßen Sensitivitätsanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem Studienbericht zu entnehmen [11].</p> <p>Datenschnitt:</p> <p>Die Ergebnisse des letzten Datenschnitts zum 1. März 2017 werden auf Basis der Publikation von DeAngelo et al. (2018) berichtet [1]. Für diesen Datenschnitt liegen kein Studienbericht und somit auch keine vollständigen Ergebnisse vor. Zusätzlich werden die Ergebnisse des primären Datenschnitts zum 3. Dezember 2012 dargestellt.</p>
<p>Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022</p>	<p>Das PFS²¹ war definiert als die Zeit von der Diagnosestellung bzw. dem Behandlungsbeginn bis zum ersten neu aufgetretenen Progressionsereignis oder Tod des Patienten, ungeachtet der zugrunde liegenden Ursache, oder Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung bei Patienten ohne Ereignis.</p> <p>Zur Bewertung der Progression wurden die modifizierten Kriterien nach Valent herangezogen [25].</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p> <p>Angegeben wird die mediane Überlebenszeit nach KM ausgedrückt in Jahren (das 95%-KI wird in der Publikation nicht berichtet).</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **D2201** und **A2213** handelt es sich um offene einarmige Studien und bei der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** um eine Beobachtungsstudie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine

²¹ In der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurde das *Ereignisfreie Überleben* erhoben. Die Endpunktdefinition entspricht weitestgehend der Definition des Endpunkts *PFS* der Studien **D2201** und **A2213**. Daher werden zur besseren Lesbarkeit das *PFS* in den Studien **D2201** und **A2213** sowie das *Ereignisfreie Überleben* in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** nachfolgend vereinheitlicht als *PFS* bezeichnet.

Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

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.

Studie D2201

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

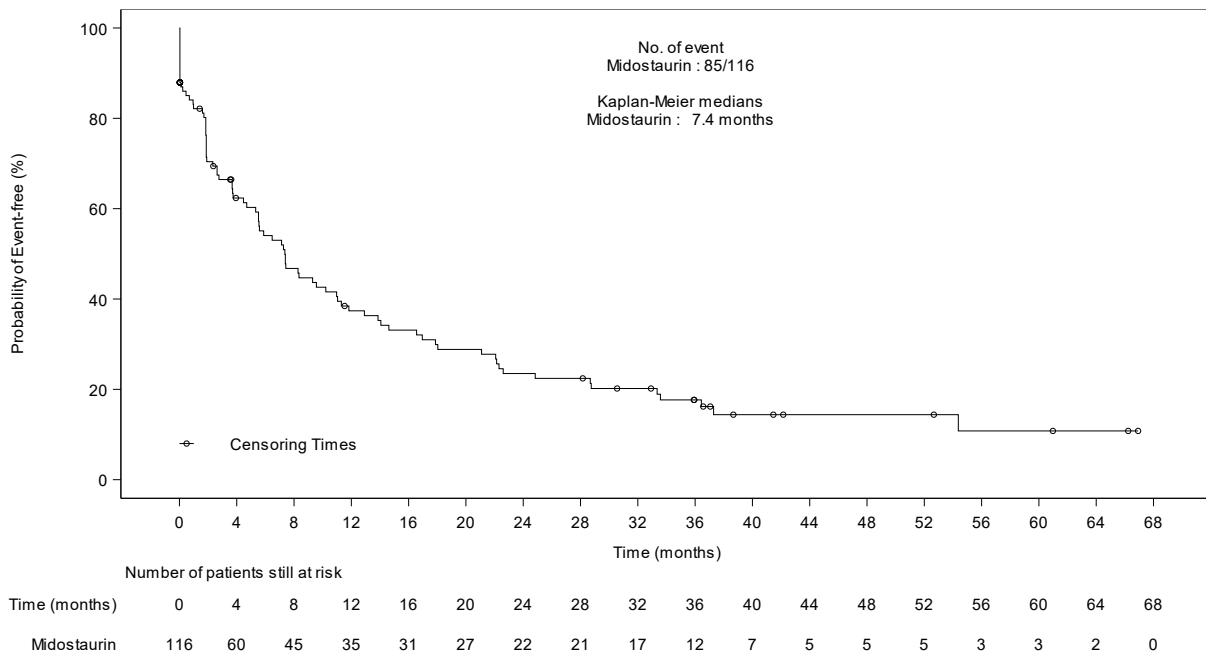
Studie D2201 (modifizierte IWG-Kriterien)	Midostaurin FAS (N=116)
Ereignisse – n/N (%)	85/116 (73,3)
Zensierte Patienten – n/N (%)	31/116 (26,7)
Median in Monaten [95%-KI] ^a	7,36 [5,32; 10,97]
Anteil Patienten ohne Ereignis; KM-Schätzer [95%-KI] ^b	
nach 12 Monaten	37,39 [27,94; 46,81]
nach 24 Monaten	23,50 [15,61; 32,33]
nach 48 Monaten	14,39 [7,87; 22,81]
nach 60 Monaten	10,80 [4,29; 20,73]
nach 72 Monaten	n. b. [n. b.; n. b.]
Datenschnitt vom 24. August 2017	
a: Der Median und das 95%-KI wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) ermittelt.	
b: Das 95%-KI des KM-Schätzers wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Das *PFS* beträgt in der Studie **D2201** im Median 7,36 Monate [95%-KI: 5,32; 10,97]. Insgesamt sind 85 Patienten (73,3%) verstorben oder ihre Erkrankung ist fortgeschritten. Nach 24 Monaten sind noch 23,50% [95%-KI: 15,61; 32,33] der Patienten der FAS-Population am Leben und ohne Krankheitsprogression, nach 5 Jahren sind es 10,80% [95%-KI: 4,29; 20,73] (siehe Tabelle 4-67).

Die KM-Kurve für den Endpunkt *PFS* gemäß den modifizierten IWG-Kriterien in der Studie **D2201** ist in Abbildung 9 dargestellt.

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Figure 2-3.1
Kaplan-Meier plot of Progression-free survival (PFS)
Full Analysis Set



/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_f2_31.sas - 03AUG2023 12:05

Final Version

Abbildung 9: KM-Darstellung für Endpunkt PFS (gemäß den modifizierten IWG-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie A2213

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt PFS (Zeit bis Progression oder Tod) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **A2213**

Studie A2213 (modifizierte Valent-Kriterien)	Midostaurin FAS (N=26)
Datenschnitt zum 3. Dezember 2012	
Ereignisse – n/N (%)	8/26 (30,8)
Median in Monaten [95%-KI]	38,6 [11,3; n. b.]
Anteil Patienten ohne Ereignis KM-Schätzer [95%-KI] ^a	
nach 12 Monaten	69,3 [42,4; 85,5]
nach 24 Monaten	62,4 [35,3; 80,7]
Datenschnitt zum 1. März 2017	
Ereignisse – n/N (%)	10/26 (38,5)
Median in Monaten (Min - Max)	41,0 (4,4 - 77,6)
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3	
a: Die Überlebensraten werden in der Publikation zum Datenschnitt vom 1. März 2017 nicht berichtet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Das mediane *PFS* beträgt zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts zum 01. März 2017 41,0 Monate (Min – Max 4,4 - 77,6). Zehn Patienten (38,5%) sind bis zu diesem Zeitpunkt verstorben oder ihre Erkrankung ist fortgeschritten [1]. Nach 24 Monaten sind noch 62,4% [95%-KI: 35,3; 80,7] der Patienten der FAS-Population am Leben und ohne Krankheitsprogression.

Die KM-Kurve zum Endpunkt *PFS* gemäß den modifizierten Valent-Kriterien in der Studie **A2213** ist in Abbildung 10 dargestellt.

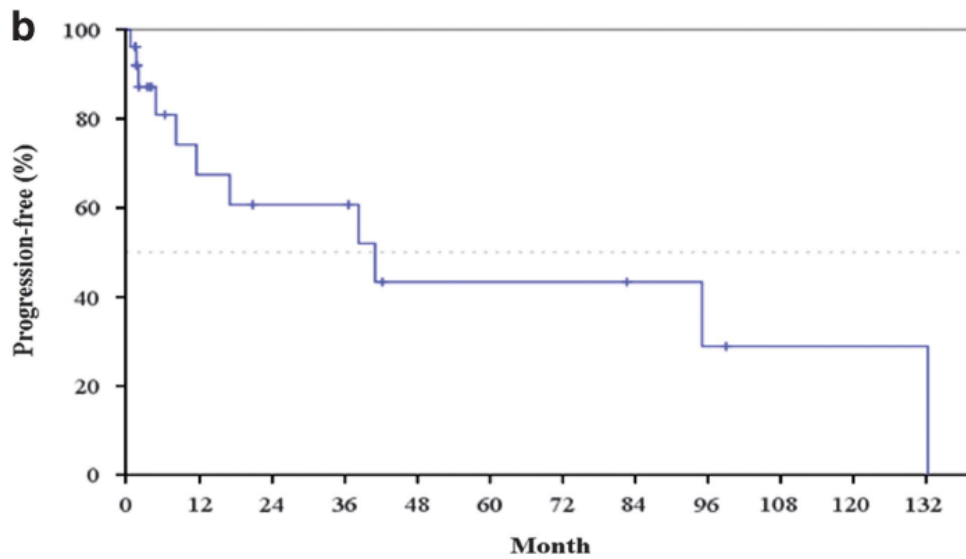


Abbildung 10: KM-Darstellung für Endpunkt PFS (gemäß den modifizierten Valent-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (**A2213**).

Datenschnitt zum 1. März 2017

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 (modifizierte Valent-Kriterien)	Nur Midostaurin (N=63)	Nur Cladribin (N=23)
Ereignisse – n/N (%)	k. A.	k. A.
Median in Jahren [95%-KI] ^a	1,6 [k. A.]	1,0 [k. A.]
p-Wert	p=0,047	
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3		
a: Die Angaben beziehen sich auf den Behandlungsbeginn.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Das *PFS* liegt in der **Beobachtungstudie von Lübke et al. 2022** bei 1,6 Jahren bzw. einem Jahr nach Midostaurin bzw. Cladribin. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zum Niveau von $p=0,047$ signifikant zugunsten von Midostaurin. Eine KM-Kurve liegt für diesen Endpunkt nicht vor.

4.3.2.3.3.4 Leukämiefreies 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 4-70: Operationalisierung von Leukämiefreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
D2201	Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
A2213	Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Das Leukämiefreie Überleben war definiert als die Zeit von der Diagnosestellung bzw. dem Behandlungsbeginn bis zum Fortschreiten der Erkrankung zu einer sekundären MCL oder sekundären AML bzw. Tod des Patienten oder Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung, vorausgesetzt, der Patient war bis dahin leukämiefrei. Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet: Angabe wird die mediane Überlebenszeit nach KM ausgedrückt in Jahren und das 95%-KI.
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.

Bei der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** handelt es sich um eine registerbasierte Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

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.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Leukämiefreies Überleben aus der Beobachtungsstudie mit dem zu bewertenden Arzneimittel vs. Cladribin – **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Midostaurin gesamt ^a (N=116)	Cladribin gesamt ^a (N=76)	Nur Midostaurin ^a (N=63)	Nur Cladribin ^{ba} (N=23)	Midostaurin und Cladribin ^b (N=53)
Ereignisse – n/N (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median in Jahren [95%-KI] ^c	2,6 [1,6; 3,6]	1,4 [1,0; 1,8]	2,7 [1,1; 4,4]	1,3 [0,4; 1,6]	2,2 [1,0; 3,5]
p-Wert	n. b.		p=0,044		p≥0,05 ^d

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Midostaurin gesamt ^a (N=116)	Cladribin gesamt ^a (N=76)	Nur Midostaurin ^a (N=63)	Nur Cladribin ^{ba} (N=23)	Midostaurin und Cladribin ^b (N=53)
Sensitivitätsanalyse					
Zeitraum seit Diagnosestellung					
Ereignisse – n/N (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median in Jahren [95%-KI]	k. A.	k. A.	3,3 [k. A.]	1,8 [k. A.]	k. A.
p-Wert	k. A.		p=0,115		k. A.
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3					
a: Die Kohorten „Midostaurin gesamt“ und „Cladribin gesamt“ umfassen alle mit Midostaurin bzw. Cladribin behandelten Patienten, unabhängig davon, ob sie nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten hatten.					
b: Die Patienten hatten sowohl Midostaurin als Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten.					
c: Die Angaben beziehen sich auf den Behandlungsbeginn mit Midostaurin und/oder Cladribin.					
d: vs. nur Midostaurin oder nur Cladribin					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Das *Leukämiefreie Überleben* liegt in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** bei 2,7 [95%-KI: 1,1; 4,4] Jahren nach nur Midostaurin bzw. 1,3 [95%-KI: 0,4; 1,6] Jahren nach nur Cladribin. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist auf einem Niveau von $p=0,044$ zugunsten von Midostaurin gegenüber Cladribin signifikant.

Eine Sensitivitätsanalyse bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnose bestätigt das Ergebnis und zeigt ein numerisch längeres medianes Leukämiefreies Überleben bei Patienten, die nur Midostaurin bzw. nur Cladribin erhalten hatten (3,3 vs. 1,8 Jahre).

Die KM-Kurve zum Endpunkt *Leukämiefreies Überleben* in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** ist in Abbildung 11 dargestellt.

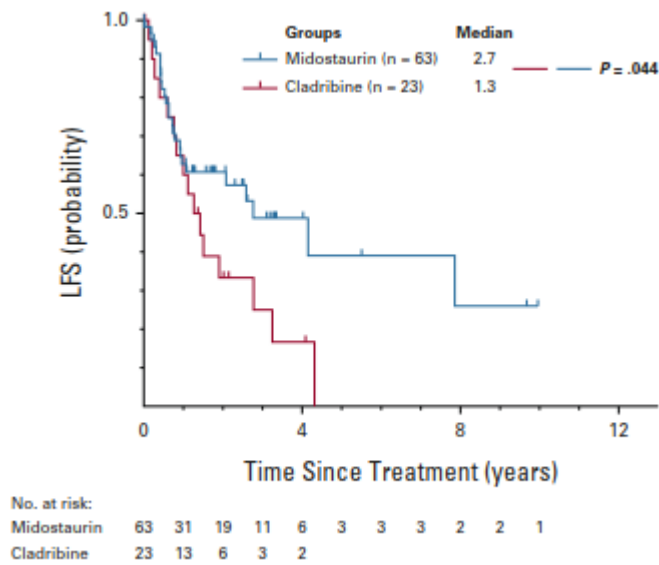


Abbildung 11: KM-Darstellung für Endpunkt Leukämiefreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel vs. Cladribin - **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Die Auswertung bezieht sich auf den Beginn der Behandlung mit nur Midostaurin oder nur Cladribin.

4.3.2.3.3.5 Mediator-bedingte Symptome – 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 4-72: Operationalisierung von Mediator-bedingte Symptome – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
D2201	<p>Die Erfassung der Mediator-bedingten Symptome wurde erst mit Protokoll-Amendment 2 eingeführt. Angaben zu Studienbeginn lagen daher nur für einen Teil der Studienpopulation vor. Berücksichtigt wurden in Anlehnung an die von Valent et al. [36] veröffentlichten Standards zur Bewertung der Mastozytose folgende Mediator-bedingten Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aszites • Diarrhö • Urtikaria pigmentosa • Bauchschmerzen/-krämpfe • Übelkeit • Hitzewallungen • Schmerzen im Bewegungsapparat • Erbrechen • Neurologische Symptome • Pruritus/Quaddelbildung • Schwere Osteopenie/Osteoporose • Psychiatrische und psychologische Symptome • Schmerzen • Peptische Ulzera (mit oder ohne Blutungen) • Episodische Anaphylaxie / (Beinahe-) Ohnmacht mit Hitzewallung und Tachykardie <p>Die Symptome wurden auf einer 5-Punkteskala von 0-4 bewertet, wobei ein Wert von 4 dem höchsten Schweregrad entsprach.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Endpunkt wurde zu Studienbeginn (Baseline), monatlich jeweils zum Zyklusende bis zum zwölften Zyklus und anschließend im Abstand von drei Monaten über drei Jahre, und dann alle sechs Monate bis zum Behandlungsende erhoben. Ausgenommen davon waren Patienten, deren Erkrankung fortgeschritten war oder bei denen eine andere antineoplastische Therapie eingeleitet worden war, oder das Studienende war erreicht, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintrat. Patienten, die die Behandlung aus Gründen abgebrochen hatten, die nicht mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang standen, sollten protokollgemäß nachbeobachtet werden. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nur Patienten berücksichtigt, bei denen die Symptome sowohl zu Baseline als auch zum Ende von Zyklus 12 abgefragt wurden.</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p> <p>Der Endpunkt wurde mittels deskriptiver Methoden ausgewertet, inkl. Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten. Berücksichtigt wurden Patienten, bei denen Angaben zu Baseline sowie an Tag 28 des zwölften Zyklus vorlagen (Vorher-Nachher-Vergleich).</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Datenschnitt</u> Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. August 2017 dargestellt.
A2213	Der Endpunkt wurde nicht ausgewertet.
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
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.

Bei der Studie **D2201** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

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.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Mediator-bedingte Symptome aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201	Midostaurin N'=31	
	Studienbeginn	Tag 28 von Zyklus 12
Aszites	16 (51,6)	2 (6,5)
Diarrhö	8 (25,8)	9 (29,0)
Bauchschmerzen/-krämpfe	11 (35,5)	4 (12,9)
Urtikaria pigmentosa	14 (45,2)	9 (29,0)
Übelkeit	8 (25,8)	15 (48,4)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	7 (22,6)	10 (32,3)
Erbrechen	7 (22,6)	8 (25,8)
Hitzewallungen	11 (35,1)	5 (16,1)
Neurologische Symptome	7 (22,6)	2 (6,5)
Pruritus/Quaddelbildung	10 (32,3)	9 (29,0)
Schwere Osteopenie/Osteoporose	5 (16,1)	2 (6,5)
Psychiatrische/psychologische Symptome	5 (16,1)	5 (16,1)
Schmerzen	4 (12,9)	3 (9,7)
Peptische Ulzera mit und ohne Blutungen	2 (6,5)	2 (6,5)
Episodische Anaphylaxie/(Beinahe-) Ohnmacht mit Hitzewallungen und Tachykardie	2 (6,5)	1 (3,2)
Datenschnitt vom 24. August 2017		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Am häufigsten treten zu Studienbeginn Aszites (51,6%), Urtikaria pigmentosa (45,2%), Bauchschmerzen/-krämpfe (35,5%), Hitzewallungen (35,5%) und Pruritus/Quaddelbildung (32,3%) auf.

Der Anteil an Patienten mit Mediator-bedingten Symptomen nimmt für fast alle Symptome bis zum Ende des 12. Zyklus ab (9/15 Symptomen) oder bleibt unverändert (2/15 Symptomen). Um mehr als 10% verringert sich die Häufigkeit von Bauchschmerzen/-krämpfen, Aszites, Hitzewallungen, Urtikaria pigmentosa und neurologischer Symptome. Zu Studienbeginn liegt bei 51,6% der auswertbaren Patienten ein Aszites vor; nach 12 Zyklen Midostaurin sind nur noch zwei Patienten (6,5%) davon betroffen. Hinsichtlich des Mediator-bedingten Symptoms des Muskel- und Skelettsystems zeigt eine Zunahme um ca. 10%. Alle übrigen Mediator-bedingten Symptome, deren Häufigkeit zugenommen hat, betrafen den Gastrointestinaltrakt (hauptsächlich Übelkeit), was bekannte und sehr häufige Nebenwirkungen von Midostaurin [71] und Symptome der Erkrankung sind [33], Dem gegenüber steht eine deutliche Abnahme des Anteils an Patienten mit Bauchschmerzen/-krämpfen von 35,5% auf 12,9%.

4.3.2.3.3.6 Krankheitssymptomatik mittels MSAS – 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 4-74: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik mittels MSAS– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
D2201	<p>Mit dem MSAS in seiner überarbeiteten Version werden 32 physische und psychische Symptome und die dadurch bedingte Belastung für den Patienten bewertet. 24 Symptome werden hinsichtlich der Schwere, Häufigkeit und Belastung für den Patienten erfasst, acht weitere Symptome nur hinsichtlich der Schwere und der Belastung. Schwere und Häufigkeit werden auf einer Vierpunkte-Skala bewertet, die Belastung auf einer Fünfpunkte-Skala. Die Antworten des MSAS werden zusammengefasst im MSAS-Gesamtscore (Total MSAS Score) und den Subskalen MSAS-PHYS (körperliche Symptome), MSAS-PSYCH (psychische Symptome) und MSAS-GDI (Gesamtbelastung des Patienten durch die Symptome):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der GDI (MSAS-GDI) ist der Durchschnitt der Scores für die Häufigkeit von 10 Symptomen: sich traurig, beunruhigt, gereizt und nervös zu fühlen, und der Distress Score für mangelnden Appetit, fehlende Energie, Schmerz, sich schläfrig fühlen, Verstopfung und trockenen Mund. • Der PHYS Score (MSAS-PHYS) ist der Durchschnitt der Symptom-Scores für 12 körperliche Symptome: mangelnder Appetit, fehlende Energie, Schmerz, sich schläfrig fühlen, Verstopfung, trockener Mund, Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderung, Gewichtsverlust, sich aufgepusen fühlen und Schwindel. • Der PSYCH Score (MSAS-PSYCH) ist der Durchschnitt der Symptom-Scores für 6 Symptome: sich traurig, beunruhigt, gereizt, nervös fühlen, schlechtes Schlafen und Schwierigkeiten bei der Konzentration. <p>Ein Score von 4 entspricht hinsichtlich der Schwere sehr schweren Symptomen. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens bedeutet ein Score von 4, dass das Symptom fast immerzu vorhanden ist. Ein Score von 1 entspricht milden bzw. nur selten auftretenden Symptomen. Ein Score von 0 besagt, dass der Patient das jeweilige Symptom nicht aufweist.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Patienten füllten die Fragebögen zu Studienbeginn (Baseline) und anschließend monatlich jeweils zum Zyklusende bis zum zwölften Zyklus aus. Danach fanden die Befragungen protokollgemäß alle drei Zyklen (bzw. Monate) über drei Jahre, dann im Abstand von jeweils sechs Monaten und zu Behandlungsende statt. Ausgenommen davon waren Patienten, deren Erkrankung fortgeschritten war oder bei denen eine andere antineoplastische Therapie eingeleitet worden war, oder das Studienende war erreicht, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Patienten, die die Behandlung aus Gründen abgebrochen hatten, die nicht mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang standen, wurden protokollgemäß nachbeobachtet.</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p> <p>Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen der Skalen des MSAS-Gesamtscores (Total MSAS Score), des MSAS-GDI, MSAS-PSYCH und MSAS-PHYS im Studienverlauf. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine Verbesserung (Abnahme) in</p>

Studie	Operationalisierung
	den Skalenwerten des MSAS-Gesamtscores, des MSAS- GDI, MSAS-PSYCH und MSAS-PHYS um jeweils mindestens 0,6 Punkte erreicht hatten (post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage). Datenschnitt: Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. August 2017 dargestellt.
A2213	Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
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.

Bei der Studie **D2201** handelt es sich um eine offene einarmige Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

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.

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

Tabelle 4-75: Rücklaufquoten für MSAS nach Erhebungszeitpunkt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201 Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten / Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)			
	MSAS-Gesamtscore	MSAS-GDI	MSAS-PHYS	MSAS-PSYCH
Studienbeginn	107/116 (92,2)	107/116 (92,2)	107/116 (92,2)	106/116 (91,4)
Ende von Zyklus 1	101/113 (89,4)	101/113 (89,4)	101/113 (89,4)	101/113 (89,4)
Ende von Zyklus 2	98/103 (95,1)	98/103 (95,1)	98/103 (95,1)	98/103 (95,1)
Ende von Zyklus 3	85/97 (87,6)	85/97 (87,6)	85/97 (87,6)	85/97 (87,6)
Ende von Zyklus 4	82 /91 (90,1)	82 /91 (90,1)	82 /91 (90,1)	82 /91 (90,1)
Ende von Zyklus 5	78/84 (92,9)	78/84 (92,9)	78/84 (92,9)	78/84 (92,9)
Ende von Zyklus 6	74/78 (94,9)	74/78 (94,9)	74/78 (94,9)	74/78 (94,9)
Ende von Zyklus 7	71/75 (94,7)	71/75 (94,7)	71/75 (94,7)	71/75 (94,7)
Ende von Zyklus 8	70/71 (98,6)	70/71 (98,6)	70/71 (98,6)	69/71 (97,2)
Ende von Zyklus 9	64/66 (97,0)	64/66 (97,0)	64/66 (97,0)	64/66 (97,0)
Ende von Zyklus 10	64/65 (98,5)	64/65 (98,5)	64/65 (98,5)	64/65 (98,5)
Ende von Zyklus 11	59/62 (95,2)	59/62 (95,2)	59/62 (95,2)	59/62 (95,2)
Ende von Zyklus 12	59/63 (93,7)	59/63 (93,7)	59/63 (93,7)	59/63 (93,7)
Ende von Zyklus 15	46/54 (85,2)	46/54 (85,2)	46/54 (85,2)	46/54 (85,2)
Ende von Zyklus 18	41/52 (78,8)	41/52 (78,8)	41/52 (78,8)	41/52 (78,8)
Ende von Zyklus 21	40/46 (87,0)	40/46 (87,0)	40/46 (87,0)	40/46 (87,0)
Ende von Zyklus 24	35/42 (83,3)	35/42 (83,3)	35/42 (83,3)	35/42 (83,3)
Ende von Zyklus 27	32/37 (86,5)	32/37 (86,5)	32/37 (86,5)	32/37 (86,5)
Ende von Zyklus 30	29/32 (90,6)	29/32 (90,6)	29/32 (90,6)	29/32 (90,6)
Ende von Zyklus 33	26/29 (89,7)	26/29 (89,7)	26/29 (89,7)	26/29 (89,7)
Ende von Zyklus 36	21/26 (80,8)	21/26 (80,8)	21/26 (80,8)	21/26 (80,8)
Ende von Zyklus 39	20/24 (83,3)	20/24 (83,3)	20/24 (83,3)	20/24 (83,3)
Ende von Zyklus 42	15/20 (75,0)	15/20 (75,0)	15/20 (75,0)	15/20 (75,0)

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

Studie D2201 Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten / Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)			
	MSAS-Gesamtscore	MSAS-GDI	MSAS-PHYS	MSAS-PSYCH
Ende von Zyklus 45	12/19 (63,2)	12/19 (63,2)	12/19 (63,2)	12/19 (63,2)
Ende von Zyklus 48	14/20 (70,0)	14/20 (70,0)	14/20 (70,0)	14/20 (70,0)
Ende von Zyklus 51	10/20 (50,0)	10/20 (50,0)	10/20 (50,0)	10/20 (50,0)
Ende von Zyklus 54	14/19 (73,7)	14/19 (73,7)	14/19 (73,7)	14/19 (73,7)
Ende von Zyklus 57	10/19 (52,6)	10/19 (52,6)	10/19 (52,6)	10/19 (52,6)
Ende von Zyklus 60	8/18 (44,4)	8/18 (44,4)	8/18 (44,4)	8/18 (44,4)
Ende von Zyklus 63	6/16 (37,5)	6/16 (37,5)	6/16 (37,5)	6/16 (37,5)
Ende von Zyklus 66	8/16 (50,0)	8/16 (50,0)	8/16 (50,0)	8/16 (50,0)
Ende von Zyklus 69	6/13 (46,2)	6/13 (46,2)	6/13 (46,2)	6/13 (46,2)
Ende von Zyklus 72	7/13 (53,8)	7/13 (53,8)	7/13 (53,8)	7/13 (53,8)
Ende von Zyklus 75	4/8 (50,0)	4/8 (50,0)	4/8 (50,0)	4/8 (50,0)
Ende von Zyklus 78	5/7 (71,4)	5/7 (71,4)	5/7 (71,4)	5/7 (71,4)
Ende von Zyklus 81	2/6 (33,3)	2/6 (33,3)	2/6 (33,3)	2/6 (33,3)
Ende von Zyklus 84	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)
Behandlungsende	30/89 (33,7)	30/89 (33,7)	30/89 (33,7)	30/89 (33,7)
Nach Behandlungsende 1	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Nach Behandlungsende 2	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
<p>Datenschnitt vom 24. August 2017</p> <p>Die Fragebögen galten als ausgefüllt, sofern mindestens eines der Items ausgefüllt wurde.</p> <p>a: Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen hatten oder nicht gestorben waren</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen hatten und nicht verstorben waren, betragen die Rücklaufquoten für den Endpunkt *Krankheitssymptomatik* mittels MSAS-Gesamtscore, MSAS-GDI, MSAS-PHYS und MSAS-PSYCH bis zum Ende von Zyklus 54 mindestens 70% (ausgenommen Zyklus 45 und 51). Die Rücklaufquoten sind somit ausreichend hoch, um mindestens bis zu diesem Erhebungszeitpunkt (Ende von Zyklus 54) valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Midostaurin auf die *Krankheitssymptomatik* mittels MSAS treffen zu können. Die Ergebnisse nach Zyklus 54 sind dem Anhang 4-G.4 zu entnehmen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitssymptomatik mittels MSAS-Gesamtscore aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
MSAS-Gesamtscore^a	
Studienbeginn - N^c	107
MW (SD)	1,0 (0,6)
Median (Min – Max)	1,0 (0,0 – 2,5)
Ende von Zyklus 1 - N^c	97
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,1 (0,5)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,1 (-1,4 – 1,6)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	87/97 (89,7)
Ende von Zyklus 6 - N^c	70
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,3 (-1,9 – 2,5)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	68/70 (97,1)
Ende von Zyklus 12 - N^c	56
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,5)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,3 (-1,6 – 0,8)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	54/56 (96,4)
Ende von Zyklus 24 - N^c	35
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,3 (0,5)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,2 (-1,3 – 0,8)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	33/35 (94,3)
Ende von Zyklus 36 - N^c	21
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,3 (0,5)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,2 (-1,2 – 0,8)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	20/21 (95,2)
Ende von Zyklus 48 - N^c	14
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,3 (0,5)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,3 (-1,3 – 0,7)

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	13/14 (92,9)
Datenschnitt vom 24. August 2017 Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 a: Der MSAS zeigt die Belastung durch klinische Symptome an. Die einzelnen Skalen können Werte von 0 bis 4 annehmen. Höhere Werte zeigen eine stärkere Belastung bzw. ein häufigeres Auftreten an. Eine Abnahme des Skalenwerts bedeutet eine Verbesserung. b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

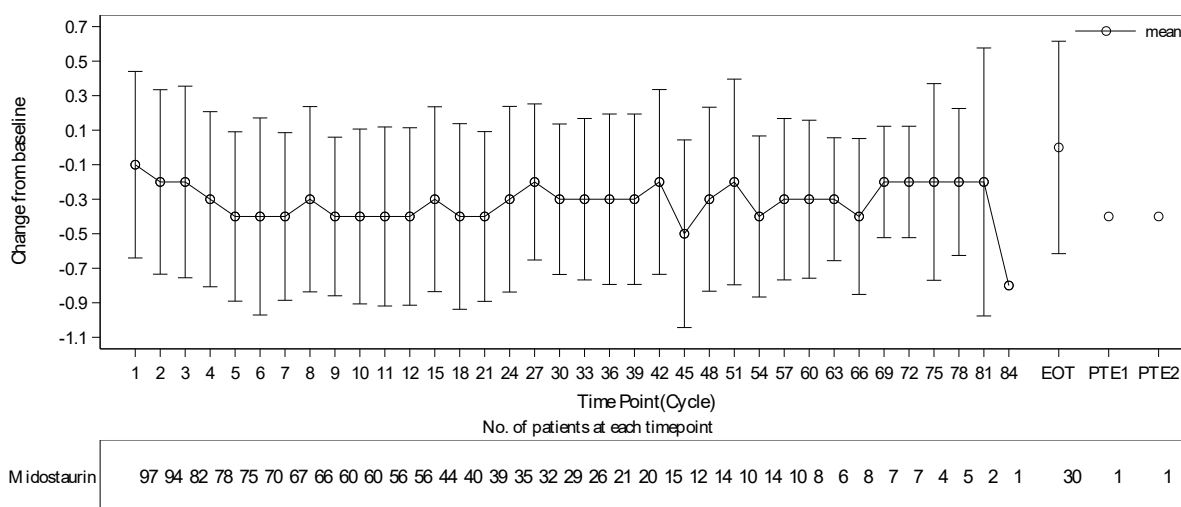


Abbildung 12: Änderung der Krankheitssymptomatik mittels MSAS-Gesamtscore im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Zu Studienbeginn beträgt der *MSAS-Gesamtscore* im Durchschnitt (SD) 1,0 (0,6) Punkte. Für den Endpunkt *Krankheitssymptomatik mittels MSAS-Gesamtscore* zeigt sich zu allen Erhebungszeitpunkten eine Verbesserung (Abnahme) gegenüber dem Mittelwert (MW) zu Studienbeginn (ausgenommen Behandlungsende; siehe Abbildung 12). Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der *Krankheitssymptomatik mittels MSAS-Gesamtscore* um mindestens 0,6 Punkte beträgt bis zum Ende von Zyklus 54 zu jedem Erhebungszeitpunkt mindestens 90% (ausgenommen Ende von Zyklus 1 mit 89,7%; siehe Anhang 4-G.4).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitssymptomatik mittels MSAS-GDI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
MSAS-GDI^a	
Studienbeginn - N^c	107
MW (SD)	1,1 (0,7)
Median (Min – Max)	1,1 (0,0 – 2,8)
Ende von Zyklus 1 - N^c	97
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,1 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,1 (-1,8 – 2,1)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	84/97 (86,6)
Ende von Zyklus 6 - N^c	69
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,4 (-1,7 – 1,1)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	66/69 (95,7)
Ende von Zyklus 12 - N^c	56
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,5 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,5 (-2,0 – 1,0)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	51/56 (91,1)
Ende von Zyklus 24 - N^c	35
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,8)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,4 (-1,7 – 1,8)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	32/35 (91,4)
Ende von Zyklus 36 - N^c	21
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,3 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,2 (-1,4 – 1,2)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	18/21 (85,7)
Ende von Zyklus 48 - N^c	14
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,3 (0,8)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,4 (-1,5 – 1,6)

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	12/14 (85,7)
Datenschnitt vom 24. August 2017	
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3	
a: Der MSAS zeigt die Belastung durch klinische Symptome an. Die einzelnen Skalen können Werte von 0 bis 4 annehmen. Höhere Werte zeigen eine stärkere Belastung bzw. ein häufigeres Auftreten an. Eine Abnahme des Skalenwerts bedeutet eine Verbesserung.	
b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

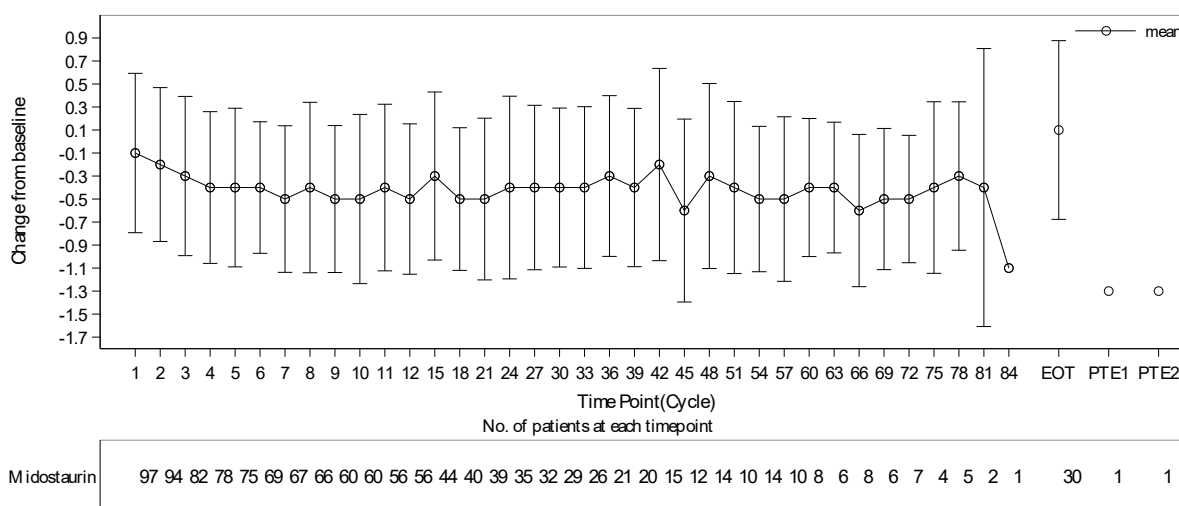


Abbildung 13: Änderung der Krankheitssymptomatik mittels MSAS-GDI im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Zu Studienbeginn beträgt der *MSAS-GDI* im Durchschnitt (SD) 1,1 (0,6) Punkte. Für den Endpunkt *Krankheitssymptomatik mittels MSAS-GDI* zeigt sich zu allen Erhebungszeitpunkten eine Verbesserung (Abnahme) gegenüber dem MW zu Studienbeginn (ausgenommen Behandlungsende; siehe Abbildung 13). Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der *Krankheitssymptomatik mittels MSAS-GDI* um mindestens 0,6 Punkte beträgt bis zum Ende von Zyklus 54 zu jedem Erhebungszeitpunkt mindestens 85%, zumeist mehr als 90% (siehe Anhang 4-G.4).

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PHYS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
MSAS-PHYS^a	
Studienbeginn - N^c	107
MW (SD)	1,1 (0,7)
Median (Min – Max)	1,2 (0,0 – 2,9)
Ende von Zyklus 1 - N^c	97
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,1 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,1 (-1,7 – 1,4)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	83/97 (85,6)
Ende von Zyklus 6 - N^c	70
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,4 (-2,4 – 2,2)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	67/70 (95,7)
Ende von Zyklus 12 - N^c	56
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,3 (-2,1 – 1,1)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	54/56 (96,4)
Ende von Zyklus 24 - N^c	35
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,3 (-1,9 – 0,9)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	31/35 (88,6)
Ende von Zyklus 36 - N^c	21
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,2 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,2 (-1,9 – 1,0)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	19/21 (90,5)
Ende von Zyklus 48 - N^c	14
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,2 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn - Median (Min – Max)	-0,2 (-1,1 – 0,8)

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	12/14 (85,7)
<p>Datenschnitt vom 24. August 2017</p> <p>Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3</p> <p>a: Der MSAS zeigt die Belastung durch klinische Symptome an. Die einzelnen Skalen können Werte von 0 bis 4 annehmen. Höhere Werte zeigen eine stärkere Belastung bzw. ein häufigeres Auftreten an. Eine Abnahme des Skalenwerts bedeutet eine Verbesserung.</p> <p>b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

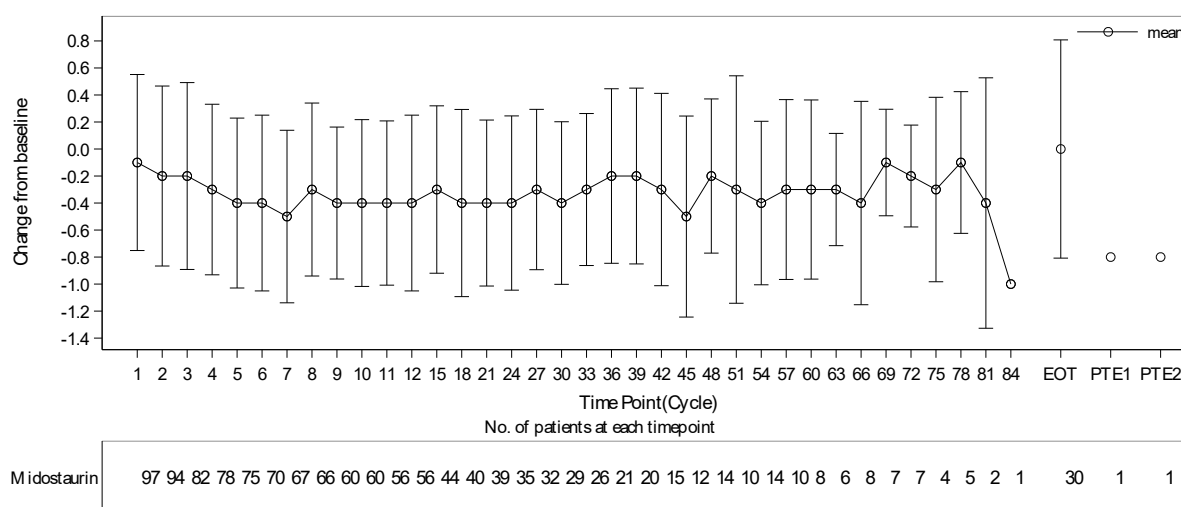


Abbildung 14: Änderung der Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PHYS im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Zu Studienbeginn beträgt der *MSAS-PHYS* im Durchschnitt (SD) 1,1 (0,7) Punkte. Für den Endpunkt *Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PHYS* zeigt sich zu allen Erhebungszeitpunkten eine Verbesserung (Abnahme) gegenüber dem MW zu Studienbeginn (ausgenommen Behandlungsende; siehe Abbildung 14). Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der *Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PHYS* um mindestens 0,6 Punkte beträgt bis zum Ende von Zyklus 54 zu jedem Erhebungszeitpunkt mindestens 85%, zumeist mehr als 90% (siehe Anhang 4-G.4).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkt Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PSYCH aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
MSAS-PSYCH^a	
Studienbeginn - N^c	106
MW (SD)	1,1 (0,8)
Median (Min – Max)	1,0 (0,0 – 2,8)
Ende von Zyklus 1 - N^c	96
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,2 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn – Median (Min – Max)	-0,2 (-1,4 – 1,6)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	87/96 (90,6)
Ende von Zyklus 6 - N^c	69
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn – Median (Min – Max)	-0,4 (-1,7 – 3,6)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	67/69 (97,1)
Ende von Zyklus 12 - N^c	55
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn – Median (Min – Max)	-0,4 (-1,8 – 1,1)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	51/55 (92,7)
Ende von Zyklus 24 - N^c	35
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,8)
Veränderung gegenüber Studienbeginn – Median (Min – Max)	-0,5 (-1,7 – 1,9)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	31/35 (88,6)
Ende von Zyklus 36 - N^c	21
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn – Median (Min – Max)	-0,3 (-1,5 – 1,3)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	20/21 (95,2)
Ende von Zyklus 48 - N^c	14
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	-0,4 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn – Median (Min – Max)	-0,5 (-1,4 – 1,1)

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte - n/N' (%) ^b	13/14 (92,9)
Datenschnitt vom 24. August 2017	
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3	
a: Der MSAS zeigt die Belastung durch klinische Symptome an. Die einzelnen Skalen können Werte von 0 bis 4 annehmen. Höhere Werte zeigen eine stärkere Belastung bzw. ein häufigeres Auftreten an. Eine Abnahme des Skalenwerts bedeutet eine Verbesserung.	
b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

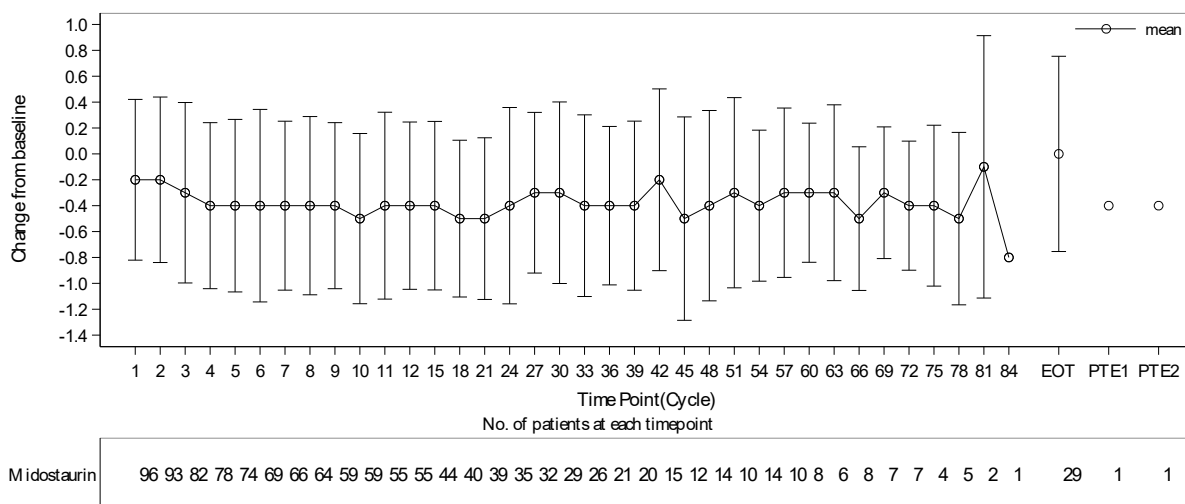


Abbildung 15: Änderung der Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PSYCH im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Zu Studienbeginn beträgt der *MSAS-PSYCH* im Durchschnitt (SD) 1,1 (0,8) Punkte. Für den Endpunkt *Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PSYCH* zeigt sich zu allen Erhebungszeitpunkten eine Verbesserung (Abnahme) gegenüber dem MW zu Studienbeginn (ausgenommen Behandlungsende; siehe Abbildung 15). Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der *Krankheitssymptomatik mittels MSAS-PSYCH* um mindestens 0,6 Punkte beträgt bis zum Ende von Zyklus 54 zu jedem Erhebungszeitpunkt mindestens 85%, zumeist mehr als 90% (siehe Anhang 4-G.4).

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich bereits zum Ende von Zyklus 1 mit Midostaurin bei rund 90% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der *Krankheitssymptomatik mittels MSAS* um mindestens 0,6 Punkte, die im Studienverlauf erhalten bleibt (siehe Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 15). Die Verbesserung die *Krankheitssymptomatik*

unter Behandlung mit Midostaurin ist über alle Skalen des *MSAS* konsistent und hielt dauerhaft an. Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch (über 70%), um mindestens bis zum Ende von Zyklus 54 valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Midostaurin treffen zu können.

4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 – 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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
D2201	<p>Mit dem SF-12 werden die Symptome, körperliche Funktionen und die Lebensqualität der Patienten bewertet. Er ist eine Kurzform des SF-36-Fragebogens und besteht aus den physischen Domänen (physische Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand) und den psychischen (mentalen) Domänen (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale und mentale Gesundheit). Die Antworten auf die einzelnen Fragen werden auf Basis einer Fünfpunkte-Likert-Skala gegeben. Die Werte werden in einen normbasierten Wert umgerechnet. Aus den Antworten können Summenwerte für die physische Gesundheit (PCS) und die psychische Gesundheit (MCS) abgeleitet werden. PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen. Werte unter 50 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Lebensqualität und Werte über 50 einer überdurchschnittlichen Lebensqualität. Aus den Antworten können Summenwerte für die physische Gesundheit (PCS) und die psychische Gesundheit (MCS) abgeleitet werden. PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 die schlechteste und ein Wert von 100 die höchste Lebensqualität kennzeichnet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Patienten füllten die Fragebögen zu Studienbeginn (Baseline) und anschließend monatlich jeweils zum Zyklusende bis zum zwölften Zyklus aus. Danach fanden die Befragungen protokollgemäß alle drei Zyklen (bzw. Monate) über drei Jahre, dann im Abstand von jeweils sechs Monaten und zu Behandlungsende statt. Ausgenommen davon waren Patienten, deren Erkrankung fortgeschritten war oder bei denen eine andere antineoplastische Therapie eingeleitet worden war, oder das Studienende war erreicht, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Patienten, die die Behandlung aus Gründen abgebrochen hatten, die nicht mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang standen, wurden protokollgemäß nachbeobachtet.</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p> <p>Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen der Summenskalen PCS und MCS im Studienverlauf. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten berichtet, die eine Verbesserung (Zunahme) der Skalenwerte des PCS und des MCS um mindestens 8,7 bzw. 9,9 Punkte erreicht hatten (post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage). Bei der Analyse werden alle Messzeitpunkte im gesamten Studienverlauf berücksichtigt.</p> <p>Datenschnitt:</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. August 2017.</p>

Studie	Operationalisierung
A2213	Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
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.

Bei der Studie **D2201** handelt es sich um eine offene einarmige Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

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.

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für SF-12 nach Erhebungszeitpunkt aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201 Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten / Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)	
	SF-12 PCS	SF-12 MCS
Studienbeginn	110/116 (94,8)	110/116 (94,8)
Ende von Zyklus 1	107/113 (94,7)	107/113 (94,7)
Ende von Zyklus 2	100/103 (97,1)	100/103 (97,1)
Ende von Zyklus 3	87/97 (89,7)	87/97 (89,7)
Ende von Zyklus 4	83/91 (91,2)	83/91 (91,2)
Ende von Zyklus 5	80/84 (95,2)	80/84 (95,2)
Ende von Zyklus 6	74/78 (94,9)	74/78 (94,9)
Ende von Zyklus 7	72/75 (96,0)	72/75 (96,0)
Ende von Zyklus 8	70/71 (98,6)	70/71 (98,6)
Ende von Zyklus 9	64/66 (97,0)	64/66 (97,0)
Ende von Zyklus 10	64/65 (98,5)	64/65 (98,5)
Ende von Zyklus 11	59/62 (95,2)	59/62 (95,2)
Ende von Zyklus 12	59/63 (93,7)	59/63 (93,7)
Ende von Zyklus 15	46/54 (85,2)	46/54 (85,2)

Studie D2201 Erhebungszeitpunkte	Anzahl der auswertbaren Patienten / Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung ^a (Anteil der auswertbaren Patienten)	
	SF-12 PCS	SF-12 MCS
Ende von Zyklus 18	41/52 (78,8)	41/52 (78,8)
Ende von Zyklus 21	40/46 (87,0)	40/46 (87,0)
Ende von Zyklus 24	35/42 (83,3)	35/42 (83,3)
Ende von Zyklus 27	32/37 (86,5)	32/37 (86,5)
Ende von Zyklus 30	29/32 (90,6)	29/32 (90,6)
Ende von Zyklus 33	26/29 (89,7)	26/29 (89,7)
Ende von Zyklus 36	18/26 (69,2)	18/26 (69,2)
Ende von Zyklus 39	17/24 (70,8)	17/24 (70,8)
Ende von Zyklus 42	11/20 (55,0)	11/20 (55,0)
Ende von Zyklus 45	9/19 (47,4)	9/19 (47,4)
Ende von Zyklus 48	8/20 (40,0)	8/20 (40,0)
Ende von Zyklus 51	8/20 (40,0)	8/20 (40,0)
Ende von Zyklus 54	9/19 (47,4)	9/19 (47,4)
Ende von Zyklus 57	8/19 (42,1)	8/19 (42,1)
Ende von Zyklus 60	6/18 (33,3)	6/18 (33,3)
Ende von Zyklus 63	5/16 (31,3)	5/16 (31,3)
Ende von Zyklus 66	6/16 (37,5)	6/16 (37,5)
Ende von Zyklus 69	3/13 (23,1)	3/13 (23,1)
Ende von Zyklus 72	2/13 (15,4)	2/13 (15,4)
Behandlungsende	32/89 (36,0)	32/89 (36,0)
Datenschnitt vom 24. August 2017		
Die Fragebögen galten als ausgefüllt, sofern mindestens eines der Items ausgefüllt wurde.		
a: Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen hatten oder nicht gestorben waren		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Unter Berücksichtigung derjenigen Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen hatten und nicht verstorben waren, betragen die Rücklaufquoten für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* mittels *SF-12 PCS* und *SF-12 MCS* bis zum Ende von Zyklus 39 mindestens 70% (ausgenommen Zyklus 36 mit 69,2%). Die Rücklaufquoten sind somit ausreichend hoch, um mindestens bis zu diesem Erhebungszeitpunkt (Ende von Zyklus 39) valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Midostaurin auf die *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* mittels *SF-12 PCS* und *SF-12 MCS* treffen zu können. Die Ergebnisse nach Zyklus 39 sind dem Anhang 4-G.5 zu entnehmen.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 PCS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
SF-12 PCS^a	
Studienbeginn - N^c	109
MW (SD)	36,5 (10,0)
Median (Min – Max)	36,5 (12,6 – 57,8)
Ende von Zyklus 1 - N^c	100
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	4,1 (8,9)
Median (Min – Max)	4,1 (-27,9 – 29,7)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 8,7 Punkte - n/N' (%) ^b	28/100 (28,0)
Ende von Zyklus 6 - N^c	69
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	6,6 (9,5)
Median (Min – Max)	4,8 (-7,5 – 41,5)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 8,7 Punkte - n/N' (%) ^b	20/69 (29,0)
Ende von Zyklus 12 - N^c	54
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	5,7 (11,0)
Median (Min – Max)	3,8 (-17,9 – 41,5)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 8,7 Punkte - n/N' (%) ^b	17/54 (31,5)
Ende von Zyklus 24 - N^c	35
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	6,5 (10,6)
Median (Min – Max)	4,8 (-8,7 – 40,2)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 8,7 Punkte - n/N' (%) ^b	12/35 (34,3)
Ende von Zyklus 36 - N^c	18
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	5,0 (13,0)
Median (Min – Max)	5,9 (-16,7 – 40,0)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 8,7 Punkte - n/N' (%) ^b	6/18 (33,3)
Datenschnitt vom 24. August 2017	
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3	
a: PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen. Werte unter 50 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Lebensqualität und Werte über 50 einer überdurchschnittlichen Lebensqualität. Eine Zunahme des Skalenwerts entspricht einer Verbesserung.	
b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage	

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

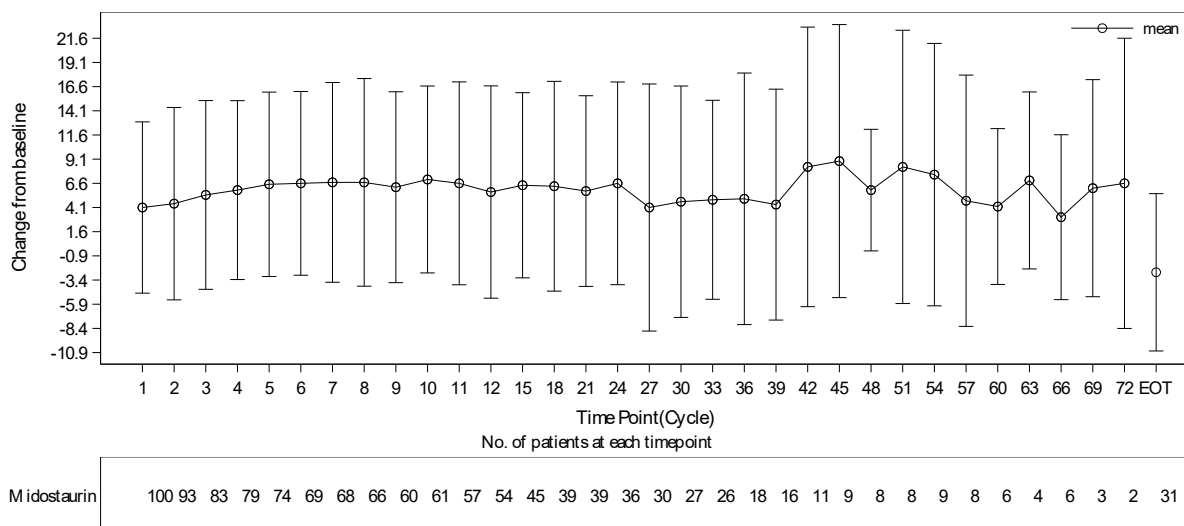


Abbildung 16: Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12 PCS im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Zu Studienbeginn liegt die *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* der Patienten bezogen auf die physische Gesundheit (SF-12 PCS) deutlich unter dem Durchschnitt (36,5 (SD 10,0) Punkte). Werte unter 50 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Lebensqualität. Für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* mittels SF-12 PCS zeigt sich zu allen Erhebungszeitpunkten eine Verbesserung (Zunahme) gegenüber dem MW zu Studienbeginn (ausgenommen Behandlungsende; siehe Abbildung 16). Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität* mittels SF-12 PCS um mindestens 8,7 Punkte schwankt bis zum Ende von Zyklus 36 über alle Erhebungszeitpunkte zwischen 24,7% und 39,7% (siehe Anhang 4-G.5).

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 MCS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
SF-12 MCS^a	
Studienbeginn - N^c	108
MW (SD)	44,7 (10,3)
Median (Min – Max)	45,3 (21,6 – 68,1)
Ende von Zyklus 1 - N^c	99
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	3,4 (10,4)
Median (Min – Max)	3,1 (-20,0 – 34,5)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 9,9 Punkte - n/N ^c (%) ^b	24/99 (24,2)
Ende von Zyklus 6 - N^c	69
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	4,9 (9,6)
Median (Min – Max)	5,7 (-34,4 – 33,1)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 9,9 Punkte - n/N ^c (%) ^b	22/69 (31,9)
Ende von Zyklus 12 - N^c	54
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	4,5 (9,0)
Median (Min – Max)	3,5 (-19,3 – 22,4)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 9,9 Punkte - n/N ^c (%) ^b	16/54 (29,6)
Ende von Zyklus 24 - N^c	35
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	4,9 (10,0)
Median (Min – Max)	4,7 (-18,5 – 22,2)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 9,9 Punkte - n/N ^c (%) ^b	13/35 (37,1)
Ende von Zyklus 36 - N^c	18
Veränderung gegenüber Studienbeginn - MW (SD)	2,7 (10,3)
Median (Min – Max)	2,5 (-15,8 – 19,5)
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 9,9 Punkte - n/N ^c (%) ^b	5/18 (27,8)
Datenschnitt vom 24. August 2017	
Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3	
a: PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen. Werte unter 50 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Lebensqualität und Werte über 50 einer überdurchschnittlichen Lebensqualität. Eine Zunahme des Skalenwerts entspricht einer Verbesserung.	
b: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage	

Studie D2201	Midostaurin FAS (N=116)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

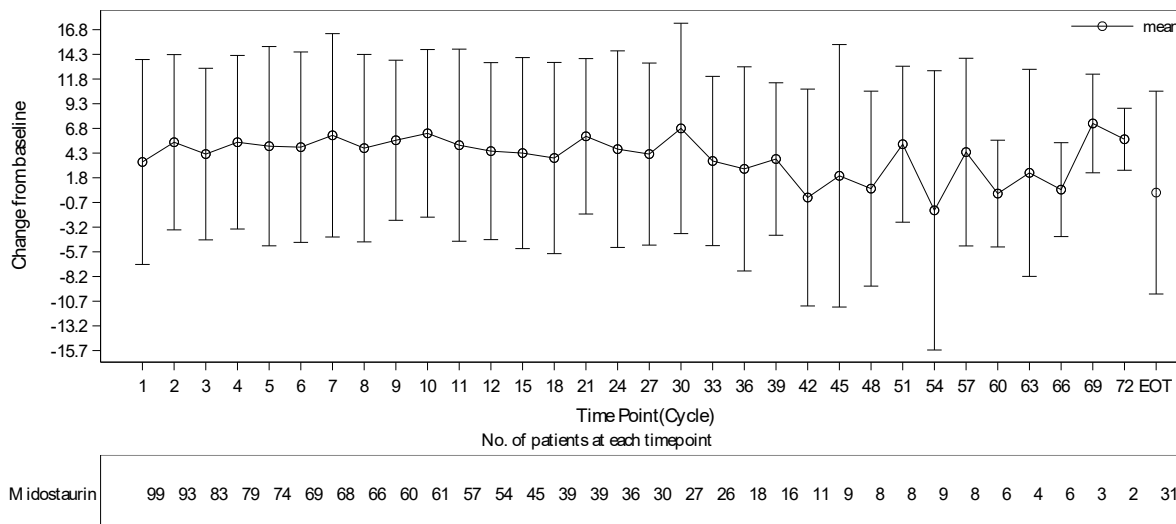


Abbildung 17: Änderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12 MCS im Studienverlauf aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Studie **D2201**

Zu Studienbeginn liegt die *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* der Patienten bezogen auf die psychische Gesundheit (SF-12 MCS) unter dem Durchschnitt (44,7 (SD 10,3) Punkte). Werte unter 50 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Lebensqualität. Für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12 MCS* zeigt sich zu allen Erhebungszeitpunkten eine Verbesserung (Zunahme) gegenüber dem MW zu Studienbeginn (ausgenommen Ende von Zyklus 42 und 54; siehe Abbildung 17). Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12 MCS* um mindestens 9,9 Punkte schwankt bis zum Ende von Zyklus 36 über alle Erhebungszeitpunkte zwischen 24,2% und 44,4% (siehe Anhang 4-G.5).

Bereits zum Ende von Zyklus 1 mit Midostaurin zeigt sich bei 28,0% bzw. 24,2% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität* bezogen auf die physische bzw. psychische Gesundheit um mindestens 8,7 bzw. 9,9 Punkte. Die erreichte Verbesserung der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12* bezogen auf die physische Gesundheit (PCS) bleibt unter Behandlung mit Midostaurin im Studienverlauf erhalten (ausgenommen Behandlungsende; siehe Abbildung 16). Auch die psychische Gesundheit (MCS) verbessert sich unter Behandlung mit Midostaurin bei den auswertbaren Patienten stabil bis zum Ende von Zyklus 36 (Abbildung 17). Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch (über 70%), um mindestens bis zum Ende von Zyklus 36 valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Midostaurin treffen zu können.

4.3.2.3.3.8 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 4-84: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
D2201	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller UE, UE getrennt nach Schweregrad, und SUE.</p> <p>UE konnten vom Prüfarzt erfragt bzw. durch den Patienten selbst berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden nach MedDRA in der Version 20.0 kodiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE in der Version 3.0 bewertet. UE von CTCAE-Grad 5 UE (Tod) wurden in der Studie nicht separat erfasst.</p> <p>Die Prüfarzte waren angehalten, eine Progression der zugrunde liegenden Erkrankung nicht als UE (PT) zu berichten. Stattdessen sollten Symptome wie z. B. Bauchschmerzen dokumentiert werden, wenn diese als Krankheitsprogression bewertet wurden. Auf eine zusätzliche Auswertung unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen kann daher verzichtet werden.</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen berichtet:</p> <p>Es wurden bei der statistischen Analyse alle UE bis 28 Tage nach der letzten Behandlung berücksichtigt.</p> <p>Im Dossier werden folgende Auswertungen zu UE dargestellt:</p> <p>Gesamtraten UE</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE - Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) - SUE - UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führt <p>AESI</p> <p>Zur Identifizierung aller relevanten UE wurde standardisierte MedDRA-Abfragen durchgeführt oder nach SOCs, spezifischen HLTs oder PTs gesucht (Appendix 3 des statistischen Analyseplans).</p> <p>Folgende UE waren als AESI vordefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Infektionen; • Leukopenie; • Lungenerkrankungen (einschließlich Pleuraerguss und interstitielle Lungenerkrankung); • Kardiale Dysfunktion; • Reproduktions- und Entwicklungstoxizität. <p>Folgende Auswertungen zu AESI werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AESI getrennt nach AESI-Kategorie • Schwere AESI (CTCAE-Grad 3/4) getrennt nach AESI-Kategorie • Schwerwiegende AESI getrennt nach AESI-Kategorie <p>UE nach SOC und PT unabhängig von der Ereignisrate</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Safety Set).</p> <p>Auswertungen zu UE nach SOC/PT werden im Anhang 4-G.7 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="459 315 608 342">Datenschnitt</p> <p data-bbox="459 353 1294 380">Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. August 2017 dargestellt.</p>
<p data-bbox="199 405 277 432">A2213</p>	<p data-bbox="459 405 1358 463">Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller UE (UE), UE getrennt nach Schweregrad und (SUE).</p> <p data-bbox="459 474 1362 651">UE konnten vom Prüfarzt erfragt bzw. durch den Patienten selbst berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden nach MedDRA in der Version 17.0 kodiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE in der Version 3.0 bewertet. CTCAE-Grad 5 UE (Tod) wurden in der Studie nicht separat erfasst.</p> <p data-bbox="459 703 667 730">Berichtszeitraum:</p> <p data-bbox="459 741 1378 799">Ausgewertet wurden UE, die bis zu 28 Tage nach der letzten Behandlung aufgetreten sind.</p> <p data-bbox="459 851 1129 878">Im Dossier werden folgende Auswertungen zu UE dargestellt:</p> <p data-bbox="459 889 639 916">Gesamtraten UE</p> <ul data-bbox="507 927 1110 1077" style="list-style-type: none"> • UE • Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) • SUE • UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führt <p data-bbox="459 1088 1362 1146">AESI, (Selektion relevanter AESI gemäß den im Studienbericht in Abschnitt 12.3.2 diskutierten bedeutsamen UE).</p> <p data-bbox="459 1158 1150 1184">Im Dossier werden folgende Auswertungen zu AESI dargestellt:</p> <ul data-bbox="507 1196 1369 1653" style="list-style-type: none"> • Kardiale Ereignisse; • QT-Verlängerung; • Gastrointestinale Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen und Durchfall); • Gastrointestinale Blutungen; • Hämatologische Ereignisse (Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie); • Hepatische Ereignisse; • Infektionen; • Pulmonale Ereignisse (Pulmonale Infiltrate, Lungenödem und Lungenversagen); • Renale Ereignisse; • Reproduktionstoxizität. <p data-bbox="459 1664 1390 1722">Im Dossier werden folgende Auswertungen zu AESI dargestellt, jeweils getrennt nach AESI-Kategorie und PT:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • AESI getrennt nach AESI-Kategorie • Schwere AESI (CTCAE-Grad 3/4) getrennt nach AESI-Kategorie • AESI, das zum Abbruch der Studienbehandlung führt, getrennt nach AESI-Kategorie <p>UE nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE und schwere UE (CTCAE-Grad 3/4), die bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten sind • SUE, die bei mindestens 5% der Patienten aufgetreten sind <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Safety Set). Die UE nach SOC/PT werden im Anhang 4-G.3 dargestellt.</p> <p>Datenschnitt: Es werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 3. Dezember 2012 dargestellt. Außerdem werden in der Publikation von DeAngelo et al. (2018) zum Datenschnitt 1. März 2017 UE berichtet, die während der ersten 12 Behandlungszyklen aufgetreten sind sowie SUE während der Extensionsphase (nach Abschluss von 12 Zyklen).</p>
Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022	Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
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.

Bei den Studien **D2201** und **A2213** handelt es sich um offene einarmige Studien. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

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

4.3.2.3.3.8.1 Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse

Studie D2201

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set) – Studie **D2201**

Studie D2201	Midostaurin (N=116)	
	N	n (%)
Patienten mit UE ^a	116	116 (100)
Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3/4)	116	105 (90,5)
Patienten mit SUE	116	88 (75,9)
Patienten mit UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten	116	35 (30,2)
Datenschnitt vom 24. August 2017 Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 a: Alle CTCAE-Grade Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei allen Teilnehmern der Studie **D2201** trat mindestens ein UE auf. Die Häufigkeit von Schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) bzw. SUE liegt in der Studie **D2201** bei 90,5% bzw. 75,9%. Insgesamt 30,2% der Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab.

Studie A2213

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **A2213**

Studie A2213	Midostaurin (N=26)	
	N	n (%)
Patienten mit UE ^a	26	26 (100)
Patienten mit schweren UE (CTCAE Grad 3/4)	26	16 (61,5)
Patienten mit SUE	26	12 (46,2)
Patienten mit UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten	26	4 (15,4)
Datenschnitt vom 3. Dezember 2012 Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 Die Gesamtraten werden in der Publikation von DeAngelo mit Datenschnitt zum 1. März 2017 nicht berichtet [1]. a: Alle CTCAE-Grade Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Analog zur Studie **D2201** trat bei allen Patienten der Studie **A2213** bis zum Datenschnitt zum 3. Dezember 2012 mindestens ein UE auf. Die Häufigkeit von Schweren UE (CTCAE-Grad

3/4) bzw. SUE liegt in der Studie **A2213** bei 61,5% bzw. 46,2%. Insgesamt 15,4% der Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab.

4.3.2.3.3.8.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie D2201

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt AESI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set) – Studie **D2201**

Studie D2201 AESI-Kategorie / PT	Midostaurin (N=116)			
	N	AESI ^a n (%)	Schwere AESI (CTCAE- Grad 3/4) n (%)	Schwerwiegende AESI n (%)
Schwere Infektionen	116	77 (66,4)	37 (31,9)	36 (31,0)
Leukopenie	116	26 (22,4)	21 (18,1)	8 (6,9)
Lungenerkrankungen ^b	116	16 (13,8)	5 (4,3)	6 (5,2)
Kardiale Dysfunktion	116	11 (9,5)	6 (5,2)	5 (4,3)
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	116	4 (3,4)	2 (1,7)	1 (0,9)

Datenschnitt vom 24. August 2017
 Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3
 a: Alle CTCAE-Grade
 b: Einschließlich Pleuraerguss und interstitielle Lungenerkrankung
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Schwere Infektionen

Mindestens ein AESI der Kategorie Schwere Infektionen ist bei 66,4% der Patienten aufgetreten. Rund die Hälfte der beobachteten Ereignisse war von CTCAE-Grad 1/2 und bei 31,9% bzw. 31,0% der Patienten waren die Ereignisse schwer (CTCAE-Grad 3/4) bzw. schwerwiegend. Bei einem Großteil der Ereignisse handelte es sich um pulmonale Infektionen (virale Infektionen der oberen Atemwege: 17,2%, Infektionen der oberen Atemwege: 11,2% und Lungenentzündung: 13,8%) und Harnwegsinfektionen (14,7%).

Leukopenie

Mindestens ein AESI der Kategorie Leukopenie trat bei 22,4% der Patienten auf. Ein Großteil der beobachteten Ereignisse war von CTCAE-Grad 3/4 (18,1%), schwerwiegende Leukopenien traten jedoch seltener auf (6,9%).

Lungenerkrankungen (einschließlich Pleuraerguss und interstitielle Lungenerkrankung)

Mindestens ein AESI der Kategorie Lungenerkrankungen (einschließlich Pleuraerguss und interstitielle Lungenerkrankung) trat bei 13,8% der Patienten auf. Der Großteil der beobachteten Ereignisse war vom CTCAE-Grad 1/2, während schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4: 4,3%) und schwerwiegende Ereignisse (5,2%) seltener auftraten.

Kardiale Dysfunktion

Mindestens ein AESI der Kategorie Kardiale Dysfunktion traten bei 9,5% der Patienten auf. Jeweils etwa die Hälfte der beobachteten Ereignisse war vom CTCAE-Grad 1/2 bzw. CTCAE-Grad 3/4 (5,2%). Bei 4,3% der Patienten waren die Ereignisse schwerwiegend.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Mindestens ein AESI der Kategorie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität trat bei 3,4% der Patienten auf. Bei zwei Patienten (1,7%) waren die Ereignisse von CTCAE-Grad 3/4 und bei nur einem Patienten (0,9%) schwerwiegend.

Die vollständigen Auswertungen zum Endpunkt AESI sind dem Anhang 4-G.6 zu entnehmen.

Studie A2213

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt AESI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie **A2213**

Studie A2213 AESI-Kategorie / PT	Midostaurin (N=26)			
	N	AESI ^a n (%)	Schwere AESI (CTCAE- Grad 3/4) n (%)	AESI, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte n (%)
Kardiale Ereignisse	26	4 (15,4)	0	0
QT-Verlängerung	26	3 (11,5)	1 (3,8)	1 (3,8)
Gastrointestinale Ereignisse ^{ab}	26	26 (100,0)	0	0
Gastrointestinale Blutungen	26	3 (11,5)	0	0
Hämatologische Ereignisse ^c	26	15 (57,7)	8 (30,8)	1 (3,8)
Hepatische Ereignisse	26	9 (34,6)	2 (7,7)	1 (3,8)
Infektionen	26	16 (61,5)	7 (26,9)	1 (3,8)
Pulmonale Ereignisse ^d	26	2 (7,7)	0	0
Renale Ereignisse	26	1 (3,8)	0	0
Reproduktionstoxizität	26	1 (3,8)	0	0

Datenschnitt zum 3. Dezember 2012: Die Angaben beziehen sich auf UE, die bis zu 28 Tage nach Behandlungsende aufgetreten sind.
 Details zur verwendeten statistischen Methodik siehe Abschnitt 4.2.5.2.3a: Alle CTCAE-Grade
 a: Alle CTCAE-Grade
 b: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
 c: Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie
 d: Pulmonale Infiltrate, Lungenödem und Lungenversagen
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bis zum ersten Datenschnitt zum 3. Dezember 2012 ist bei allen Patienten (100%) mindestens ein AESI aufgetreten. Die meisten AESI sind innerhalb der AESI-Kategorien „Gastrointestinale Erkrankungen“ (100%), „Infektionen“ (61,5%), „Hämatologische Ereignisse“ (57,7%) und „Hepatische Ereignisse“ (34,6%) beobachtet worden. Die Häufigkeit von AESI lag bei den übrigen AESI-Kategorien bei höchstens 15,4%.

Kardiale Ereignisse (AESI)

Kardiale Ereignisse traten bei vier Patienten (15,4%) auf. Alle diese Ereignisse waren von CTCAE-Grad 1/2 und ein Therapieabbruch aufgrund des UE war in keinem Fall erforderlich.

QT-Verlängerung

Eine QT-Verlängerung trat bei drei Patienten (11,5%) auf. Ein Ereignis (3,8%) war von CTCAE-Grad 3/4 und ein Therapieabbruch aufgrund des UE war nur bei einem Patienten (3,8%) erforderlich.

Gastrointestinale Ereignisse (AESI)

Gastrointestinale Ereignisse traten bei allen Patienten (100%) auf. Alle Ereignisse waren von CTCAE-Grad 1/2 und ein Therapieabbruch aufgrund des UE war in keinem Fall erforderlich.

Gastrointestinale Blutungen (AESI)

Gastrointestinale Blutungen traten bei drei Patienten (11,5%) auf. Alle Ereignisse waren von CTCAE-Grad 1/2 und ein Therapieabbruch aufgrund des UE war in keinem Fall erforderlich.

Hämatologische Ereignisse (AESI)

Hämatologische AESI traten bei 15 Patienten (57,7%) auf. Acht Ereignisse (30,8%) waren von CTCAE-Grad 3/4 und Therapieabbruch aufgrund des UE war nur bei einem Patienten (3,8%) erforderlich.

Hepatische Ereignisse (AESI)

Hepatische Ereignisse (AESI) traten bei 9 Patienten (34,6%) auf. Zwei Ereignisse (7,7%) waren von CTCAE-Grad 3/4 und ein Therapieabbruch aufgrund des UE war nur bei einem Patienten (3,8%) erforderlich.

Infektionen (AESI)

Infektionen traten bei 16 Patienten (61,5%) auf. Sieben Ereignisse (26,9%) waren von CTCAE-Grad 3/4 und ein Therapieabbruch aufgrund des UE war nur bei einem Patienten (3,8%) erforderlich.

Pulmonale Ereignisse (AESI)

Pulmonale Ereignisse sind bei zwei Patienten (7,7%) aufgetreten. Beide Ereignisse waren von CTCAE-Grad 1/2 und ein Therapieabbruch aufgrund des UE war in keinem Fall erforderlich.

Renale Ereignisse (AESI)

Ein renales Ereignis traten bei einem Patienten (3,8%) auf. Dieses Ereignis war von CTCAE-Grad 1/2 und ein Therapieabbruch war nicht erforderlich.

Reproduktionstoxizität (AESI)

Reproduktionstoxizität trat bei einem Patienten (3,8%) auf. Dieses Ereignis war von CTCAE-Grad 1/2 und ein Therapieabbruch war nicht erforderlich.

Fazit

In der Gesamtschau aus den Ergebnissen beider Studien sind gastrointestinale UE die häufigsten UE (siehe Anhang 4-G.7) bzw. AESI, und hämatologische UE und Infektionen die

häufigsten CTCAE-Grad 3/4 AESI, die unter Behandlung mit Midostaurin beobachtet wurden. Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie) sind charakteristisch für die advSM [4]. Neutropenien, insbesondere schwere Neutropenien, erhöhen das Infektionsrisiko erheblich. Neben anderen Faktoren tragen Zytopenien zu dem bekanntermaßen hohen Infektionsrisiko von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen bei [72]. Es handelt sich somit um erwartbare [71] und in der Regel handhabbare Nebenwirkungen von Midostaurin oder Symptome der Erkrankung, die dem Krankheitsverlauf entsprechend auftreten oder sich unter Midostaurin verstärken können. In der Gesamtschau zeigt sich für Midostaurin ein erwartbares und handbares Nebenwirkungsprofil.

4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Die durchgeführten Subgruppenanalysen sind Tabelle 4-89 zu entnehmen.

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

Tabelle 4-89: Matrix der Subgruppenanalysen der Studien **D2201**

Endpunkt	Subtyp: ASM- vs. MCL-Patienten	Subtyp: AHNMD: Ja vs. Nein	Subtyp: ASM ohne AHN-Patienten vs. SM-AHN-Patienten vs. MCL-Patienten	Vortherapie einschließlich antineoplastischer Therapien bei SM und/oder AHNMD	Ausmaß der Mastzellinfiltration im Knochenmark	Alter	Geschlecht	ECOG-Status	KITD816V-Mutationsstatus bei SM-Patienten	KITD816-Mutationsstatus bei SM-Patienten	KITD816V-Mutationsstatus bei AHNMD-Patienten
Mortalität											
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●
Morbidität											
Gesamtansprechrare	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ansprechdauer	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●
Progressionsfreies Überleben	●	●	●	●	●	○	○	○	●	●	●
Mediator-bedingte Symptome	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik mittels MSAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse											
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Subtyp: ASM- vs. MCL-Patienten	Subtyp: AHNMD: Ja vs. Nein	Subtyp: ASM ohne AHN-Patienten vs. SM-AHN-Patienten vs. MCL-Patienten	Vortherapie einschließlich antineoplastischer Therapien bei SM und/oder AHNMD	Ausmaß der Mastzellinfiltration im Knochenmark	Alter	Geschlecht	ECOG-Status	KITD816V-Mutationsstatus bei SM-Patienten	KITD816-Mutationsstatus bei SM-Patienten	KITD816V-Mutationsstatus bei AHNMD-Patienten
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 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 4-90: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k. A.	k. A.	k. A.
<Endpunkt 2>						
...						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Aufgrund des Studiendesigns der einarmigen Studie **D2201** konnten keine Interaktions-p-Werte für die Subgruppen berechnet werden. Im Rahmen nicht-kontrollierter Studien ist eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor nicht möglich. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie **D2201** sind dem Anhang 4-G.8 zu entnehmen.

Aufgrund der geringen Fallzahl werden keine Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie **A2213** berichtet [37]. Die Subgruppenanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht relevant und daher dem klinischen Studienbericht zu entnehmen [10].

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).

D2201

- Studienbericht, Primäranalyse [10]
- Finaler Studienbericht [43]
- Studienregistereinträge [14–18]
- Publikation [25, 33, 52]

A2213

- Studienbericht [11]
- Studienregistereinträge [12, 13, 19]
- Publikation [1]

Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022

- Publikation inklusive Appendix [3]

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.

Zur Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin bei advSM wurden die einarmigen Zulassungsstudien **D2201** und **A2213** herangezogen. Die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** [2] wurde ergänzend eingeschlossen und dargestellt, da in der vorliegenden besonderen Fallkonstellation eine direkt vergleichende Studie zwischen Midostaurin und Cladribin nicht durchführbar wäre (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5).

Die bewertungsrelevanten Studien **D2201** und **A2213** sind einarmige Interventionsstudien der Phase II. Somit entsprechen die Studien der Evidenzstufe IV gemäß VerFO des G-BA [23]. Vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei advSM und einzigem für die Erstlinientherapie zugelassenen Medikament („Solist“) sind Studien der höchsten Evidenzstufe insbesondere bei einer sehr seltenen Erkrankung wie der advSM faktisch nicht realisierbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5).

Als zVT von Midostaurin im vorliegenden AWG bestimmte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, des KIT-Mutationsstatus und der Vortherapie [2]. Midostaurin wird von Fachgesellschaften als die einzige für die Erstlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoption empfohlen. Der G-BA legt jedoch dar, dass für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff, hier Midostaurin, ausscheidet [2]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem Fehlen eines etablierten Therapiestandards neben Midostaurin zur Erstlinientherapie, konnten und können keine prospektiv vergleichenden Untersuchungen mit den seitens des G-BA benannten Off-label-Therapieoptionen durchgeführt werden. Die benannte zVT Avapritinib besitzt keine Zulassung zur Erstlinientherapie und in der Zweitlinientherapie ist davon auszugehen, dass die Patienten in der Regel bereits mit Midostaurin vorbehandelt sind [73] (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5). Neben Cladribin spielt keiner der benannten Off-Label Komparatoren im deutschen Versorgungsalltag eine nennenswerte Rolle (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5). Eine direkt vergleichende Studie zwischen Midostaurin und dem weniger wirksamen und schlechter verträglichen Cladribin ist bei einer schwerwiegenden und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung wie der advSM jedoch nicht (mehr) möglich. Eine solche direkt vergleichende Studie wäre in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht genehmigungsfähig und nicht durchführbar. Aus den genannten Gründen wurde die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**, die Midostaurin und Cladribin im Rahmen eines Patientenregisters vergleicht [3], in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend eingeschlossen und als bestverfügbare Evidenz dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5).

Die vorliegend betrachteten Endpunkte wurden insgesamt adäquat operationalisiert, sind patientenrelevant und insgesamt valide (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Aufgrund des einarmigen Designs der Studien **D2201** und **A2213** und des teilweise retrospektiven Designs der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials für alle drei Studien sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene nicht angezeigt (siehe Anhang 4-F). Die Aussagekraft der Studien **D2201** und **A2213** war für die EMA ausreichend um Midostaurin bei advSM zuzulassen [29].

Alle in die Studie **D2201** und **A2213** eingeschlossenen Patienten stammten aus OECD-Ländern und 28% der Patienten der Studie **D2201** aus Deutschland. Die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** analysiert ausschließlich Patienten aus Deutschland und Österreich. Somit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 den einarmigen Interventionsstudien **D2201** und **A2213** wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin bei erwachsenen Patienten mit advSM klinisch untersucht. In der ergänzend eingeschlossenen und dargestellten **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wurde die Wirksamkeit von Midostaurin mit Cladribin in der Versorgungsrealität auf Basis eines Patientenregisters verglichen.

Die bewertungsrelevanten Studien **D2201** und **A2213** entsprechen der Evidenzstufe IV gemäß VerfO des G-BA [23].

Vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation kann trotz einarmiger Studien (**D2201** und **A2213**) und einem nicht auf einer Randomisierung basierenden Vergleich (**Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**) ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien **D2201** und **A2213** und der ergänzend eingeschlossenen und dargestellten **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Midostaurin vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei advSM zusammengefasst.

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

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien **D2201** und **A2213** und der ergänzend dargestellten **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
Endpunkt Mortalität					
Gesamtüberleben, Median	Monate [95%-KI]	28,68	40,0 [27,3; 52,7]	-	-
	Jahre [95%-KI]	[20,30; 38,01]		4,2 [2,0; 6,3]	1,9 [1,2; 2,5]
	p-Wert			0,033 ^b	
Anteil Patienten ohne Ereignis	KM-Schätzer [95%-KI]	Nach 60 Monaten:	Nach 24 Monaten:	-	-
		28,17 [19,91; 37,00]	61,8 [38,6; 78,5]		
		Nach 96 Monaten:			
		23,25 [15,04; 32,52]			
Endpunkt Morbidität					
Therapieansprechen					
ORR	n/N (%) [95%-KI]	33/116 (28,4) [20,46; 37,57] ^c	18/26 (69) [50; 88] ^d	23/66 (35) [k. A] ^{d,e}	17/43 (40%) [k. A] ^{d,e}
Ansprechdauer, Median	Monate [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.] ^c	132 [k. A] ^d	-	-
Anteil Patienten ohne Ereignis	KM-Schätzer [95%-KI]	Nach 60 Monaten:	Nach 24 Monaten:	-	-
		78,70 [55,07; 90,83] ^c	68,4 [35,5; 87,0] ^d		
		Nach 84 Monaten:			
		78,70 [55,07; 90,83] ^c			
Zeit bis zum ersten Ansprechen, Median	Monate [95%-KI] Monate (Min – Max)	33,12 [6,70; n. b.] ^c	0,95 (0,85 - 1,87) ^d	-	-
Progressionsfreies Überleben					
Progressionsfreies Überleben, Median	Monate [95%-KI]	7,36 [5,32; 10,97] ^c	41,0 (4,4 - 77,6) ^d		
	Monate (Min – Max)			1,6	1,0
	Jahre			0,047 ^b	
	p-Wert				
Anteil Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod)	KM-Schätzer [95%-KI]	Nach 60 Monaten:	Nach 24 Monaten:	-	-
		10,80 [4,29; 20,73] ^c	62,4 [35,3; 80,7] ^d		
Leukämiefreies Überleben					
Leukämiefreies Überleben,	Jahre [95%-KI]	-	-	2,7 [1,1; 4,4]	1,3 [0,4; 1,6]

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

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
Median	p-Wert			0,044 ^b	
Mediator-bedingte Symptome					
		Studienbeginn	Tag 28 von Zyklus 12	-	-
Aszites	n/N' (%) ^f	16/31 (51,6)	2/31 (6,5)	-	-
Diarrhö	n/N' (%) ^f	8/31 (25,8)	9/31 (29,0)	-	-
Bauchschmerzen/-krämpfe	n/N' (%) ^f	11/31 (35,5)	4/31 (12,9)	-	-
Urtikaria pigmentosa	n/N' (%) ^{e,f}	14/31 (45,2)	9/31 (29,0)	-	-
Übelkeit	n/N' (%) ^f	8/31 (25,8)	15/31 (48,4)	-	-
Schmerzen im Bewegungsapparat	n/N' (%) ^f	7/31 (22,6)	10/31 (32,3)	-	-
Erbrechen	n/N' (%) ^f	7/31 (22,6)	8/31 (25,8)	-	-
Hitzewallungen	n/N' (%) ^f	11/31 (35,5)	5/31 (16,1)	-	-
Neurologische Symptome	n/N' (%) ^f	7/31 (22,6)	2/31 (6,5)	-	-
Pruritus/Quaddelbildung	n/N' (%) ^f	10/31 (32,3)	9/31 (29,0)	-	-
Schwere Osteopenie/Osteoporose	n/N' (%) ^f	5/31 (16,1)	2/31 (6,5)	-	-
Psychiatrische/psychologische Symptome	n/N' (%) ^f	5/31 (16,1)	5/31 (16,1)	-	-
Schmerzen	n/N' (%) ^f	4/31 (12,9)	3/31 (9,7)	-	-
Peptische Ulzera mit und ohne Blutungen	n/N' (%) ^f	2/31 (6,5)	2/31 (6,5)	-	-
Episodische Anaphylaxie/ (Beinahe-)Ohnmacht mit Hitzewallungen und Tachykardie	n/N' (%) ^f	2/31 (6,5)	1/31 (3,2)	-	-

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

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
Krankheitssymptomatik mittels MSAS					
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 0,6 Punkte ^d					
MSAS-Gesamtscore					
Ende von Zyklus 1	n/N' (%) ^g	87/97 (89,7)	-	-	
Ende von Zyklus 6		68/70 (97,1)			
Ende von Zyklus 12		54/56 (96,4)			
Ende von Zyklus 24		33/35 (94,3)			
Ende von Zyklus 36		20/21 (95,2)			
Ende von Zyklus 48		13/14 (92,9)			
MSAS-Global Distress Score					
Ende von Zyklus 1	n/N' (%) ^g	84/97 (86,6)	-	-	
Ende von Zyklus 6		66/69 (95,7)			
Ende von Zyklus 12		51/56 (91,1)			
Ende von Zyklus 24		32/35 (91,4)			
Ende von Zyklus 36		18/21 (85,7)			
Ende von Zyklus 48		12/14 (85,7)			
MSAS-PHYS					
Ende von Zyklus 1	n/N' (%) ^g	83/97 (85,6)	-	-	
Ende von Zyklus 6		67/70 (95,7)			
Ende von Zyklus 12		54/56 (96,4)			
Ende von Zyklus 24		31/35 (88,6)			
Ende von Zyklus 36		19/21 (90,5)			
Ende von Zyklus 48		12/14 (85,7)			
MSAS-PYSCH					
Ende von Zyklus 1	n/N' (%) ^g	87/96 (90,6)	-	-	
Ende von Zyklus 6		67/69 (97,1)			
Ende von Zyklus 12		51/55 (92,7)			
Ende von Zyklus 24		31/35 (88,6)			
Ende von Zyklus 36		20/21 (95,2)			
Ende von Zyklus 48		13/14 (92,9)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12					
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 8,7 Punkte ^d					

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

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
SF-12 PCS					
Ende von Zyklus 1	n/N' (%) ^h	28/100 (28,0)	-	-	
Ende von Zyklus 6		20/69 (29,0)			
Ende von Zyklus 12		17/54 (31,5)			
Ende von Zyklus 24		12/35 (34,3)			
Ende von Zyklus 36		6/18 (33,3)			
Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 9,9 Punkte ^d					
SF-12 MCS					
Ende von Zyklus 1	n/N' (%) ^h	24/99 (24,2) 22/69	-	-	
Ende von Zyklus 6		(31,9)			
Ende von Zyklus 12		16/54 (29,6)			
Ende von Zyklus 24		13/35 (37,1)			
Ende von Zyklus 36		5/18 (27,8)			
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse					
Patienten mit UE	n/N (%)	116/116 (100)	26/26 (100)	-	
Patienten mit UE CTCAE Grad 3/4	n/N (%)	105/116 (90,5)	16/26 (61,5)	-	
Patienten mit SUE	n/N (%)	88/116 (75,9)	12/26 (46,2)	-	
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	n/N (%)	35/116 (30,2)	4/26 (15,4)	-	
AESI					
Schwere Infektionen (D2201) / Infektionen (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	77/116 (66,4)	16/26 (61,5)	-	
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	37/116 (31,9)	7/26 (26,9)	-	
SUE	n/N (%)	36/116 (31,0)	-	-	
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	1/26 (3,8)	-	
Hämatologische Ereignisse (Leukopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie) (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	15/26 (57,7)	-	
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	8/26 (30,8)	-	

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

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	1/26 (3,8)	-	
Leukopenie (D2201)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	26/116 (22,4)	-	-	
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	21/116 (18,1)	-	-	
SUE	n/N (%)	8/116 (6,9)	-	-	
Lungenerkrankungen einschließlich Pleuraerguss und interstitielle Lungenerkrankung (D2201) / Pulmonale Ereignisse (pulmonale Infiltrate, Lungenödem und Lungenversagen; A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	16/116 (13,8)	2/26 (7,7)	-	
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	5/116 (4,3)	0	-	
SUE	n/N (%)	6/116 (5,2)	-	-	
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0	-	
Kardiale Dysfunktion (D2201) / Kardiale Ereignisse (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	11/116 (9,5)	4/26 (15,4)	-	
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	6/116 (5,2)	0	-	
SUE	n/N (%)	5/116 (4,3)	-	-	
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0	-	
QT-Verlängerung (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	3/26 (11,5)	-	
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	1/116 (3,8)	-	
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	1/116 (3,8)	-	
Gastrointestinale Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	26/26 (100,0)	-	
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	0	-	
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0	-	
Gastrointestinale Blutungen (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	3/26 (11,5)	-	

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

Endpunkt – Weitere Untersuchungen	Effektschätzer	Studie D2201	Studie A2213	Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 ^a	
		Midostaurin	Midostaurin	Midostaurin	Cladribin
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	0	-	-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0	-	-
Hepatische Ereignisse (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	9/26 (34,6)	-	-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	2/26 (7,7)	-	-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	1/26 (3,8)	-	-
Renale Ereignisse (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	-	1/26 (3,8)	-	-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	-	0	-	-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0	-	-
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität (D2201) / Reproduktionstoxizität (A2213)					
Alle CTCAE-Grade	n/N (%)	4/116 (3,4)	1/26 (3,8)	-	-
CTCAE-Grad 3/4	n/N (%)	2/116 (1,7)	0	-	-
SUE	n/N (%)	1/116 (0,9)	-	-	-
Therapieabbruch aufgrund von UE	n/N (%)	-	0	-	-

a: Die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** wird ergänzend dargestellt.

b: Die Patienten hatten nur Midostaurin oder nur Cladribin erhalten.

c: Gemäß den modifizierten IWG-Kriterien

d: Gemäß den modifizierten Valent-Kriterien

e: Alle mit Midostaurin bzw. Cladribin behandelten Patienten, unabhängig davon, ob sie nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten hatten.

f: n: Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Symptom; N': Anzahl Patienten, bei denen Angaben zu Baseline sowie an Tag 28 des zwölften Zyklus vorlagen (Vorher-Nachher-Vergleich)

g: Post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15% der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage

h: n: Anzahl der Patienten mit Verbesserung um den angegebenen Schwellenwert; N': Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten: Patienten, welche die Studie nicht abgebrochen hatten oder nicht gestorben waren

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das *OS* beträgt in der Studie **D2201** im Median 28,68 Monate [95%-KI: 20,30; 38,01]. Nach 24 Monaten sind noch 52,52% [95%-KI: 42,74; 61,39] der Patienten der FAS-Population am Leben, nach 5 bzw. 8 Jahren waren es 28,17% [95%-KI: 19,91; 37,00] bzw. 23,25% [95%-KI: 15,04; 32,52].

Das *OS* beträgt in der Studie **A2213** im Median 40,0 Monate [95%-KI: 19,2; n. b.]. Eine spätere Auswertung der Studie **A2213** mit Datenschnitt zum 1. März 2017 bestätigt das Ergebnis (medianes *OS* 40,0 Monate [95%-KI: 27,3; 52,7]). Nach 24 Monaten sind noch 61,8% [95%-KI: 38,6; 78,5] der Patienten der FAS-Population am Leben.

Das *OS* beträgt in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** nach Midostaurin im Median 4,2 Jahre [95%-KI: 2,0; 6,3] im Vergleich zu 1,9 Jahren [95%-KI: 1,2; 2,5] nach Cladribin ($p=0,033$).

Morbidität

Therapieansprechen

In der Studie **D2201** liegt die *ORR* (gemäß den modifizierten IWG-Kriterien) unter Midostaurin bei 28,4% [95%-KI: 20,46; 37,57]. Zwei Patienten (1,7%) erreichen eine CR, 18 Patienten (15,5%) eine PR und 13 Patienten (11,2%) eine CI.

In der Studie **A2213** liegt die *ORR* (gemäß den modifizierten Valent-Kriterien) unter Midostaurin bei 69% [95%-KI: 50; 88]. Die Hälfte der Studienteilnehmer erreicht ein MR ($n=13/26$, 50%) und fünf Patienten (19%) ein PR.

Bei Betrachtung aller mit Midostaurin bzw. Cladribin behandelten Patienten (d. h. Patienten, die nur Midostaurin oder nur Cladribin oder sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien erhalten hatten) in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** liegt die *ORR* bei 35% ($n=23/66$) bzw. 40% ($n=17/43$).

Die mediane *Ansprechdauer* ist in der Studie **D2201** zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts vom 24. August 2017 noch nicht erreicht. Nach 24 Monaten waren noch 84,75% [95%-KI: 64,15; 94,02] der Patienten der FAS-Population rezidivfrei und nicht an der advSM verstorben, nach fünf bzw. sieben Jahren sind es 78,70% [95%-KI: 55,07; 90,83] bzw. 78,70 [95%-KI: 55,07; 90,83].

Die mediane *Ansprechdauer* zum finalen Datenschnitt der Studie **A2213** (1. März 2017) liegt formell bei 132 Monaten. Dieses Ergebnis wird maßgeblich durch einen Patienten beeinflusst, der nach 11 Jahren Behandlung mit Midostaurin eine sekundäre AML entwickelt hatte [1]. Nach 12 Monaten waren noch 77,0% [95%-KI: 43,5; 92,1] der Patienten der FAS-Population

rezidivfrei und nicht an der advSM verstorben, nach 24 Monaten waren es 68,4% [95%-KI: 35,5; 87,0].

Progressionsfreies Überleben

Das *PFS* beträgt in der Studie **D2201** im Median 7,36 Monate [95%-KI: 5,32; 10,97]. Nach 24 Monaten sind noch 23,50% [95%-KI: 15,61; 32,33] der Patienten der FAS-Population am Leben und ohne Krankheitsprogression, nach fünf Jahren sind es 10,80% [95%-KI: 4,29; 20,73].

Das *PFS* beträgt in der Studie **A2213** im Median 41,0 Monate (Min – Max 4,4 - 77,6). Zehn Patienten (38,5%) sind bis zu diesem Zeitpunkt verstorben oder ihre Erkrankung war fortgeschritten [1]. Nach 24 Monaten sind noch 62,4% [95%-KI: 35,3; 80,7] der Patienten der FAS-Population am Leben und ohne Krankheitsprogression.

Das *PFS* liegt in der **Beobachtungstudie von Lübke et al. 2022** bei 1,6 Jahren bzw. einem Jahr nach Midostaurin bzw. Cladribin. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war zum Niveau von $p=0,047$ signifikant zugunsten von Midostaurin.

Leukämiefreies Überleben

Für den Endpunkt *Leukämiefreies Überleben* zeigt sich in der **Beobachtungstudie von Lübke et al. 2022** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Midostaurin gegenüber Cladribin (Median in Jahren [95%-KI:]: 2,7 [1,1; 4,4] vs. 1,3 [0,4; 1,6]; $p=0,044$).

Mediator-bedingte Symptome

In der Studie **D2201** nimmt der Anteil an Patienten mit Mediator-bedingten Symptomen für fast alle Symptome bis zum Ende des 12. Zyklus ab (9/15 Symptomen) oder bleibt unverändert (2/15 Symptomen). Um mehr als 10% verringert sich die Häufigkeit von Bauchschmerzen/-krämpfen, Aszites, Hitzewallungen, Urtikaria pigmentosa und neurologischer Symptome. Zu Studienbeginn liegt bei 51,6% der auswertbaren Patienten ein Aszites vor; nach 12 Zyklen Midostaurin sind nur noch zwei Patienten (6,5%) davon betroffen. Hinsichtlich des Mediator-bedingten Symptoms des Muskel- und Skelettsystems zeigt eine Zunahme um ca. 10%. Alle übrigen Mediator-bedingten Symptome, deren Häufigkeit zugenommen hat, betrafen den Gastrointestinaltrakt (hauptsächlich Übelkeit), was bekannte und sehr häufige Nebenwirkungen von Midostaurin [71] und Symptome der Erkrankung sind [33], Dem gegenüber steht eine deutliche Abnahme des Anteils an Patienten mit Bauchschmerzen/-krämpfen von 35,5% auf 12,9%.

In der Gesamtschau nehmen die Mediator-bedingten Symptome bei der Mehrzahl der Patienten unter Behandlung mit Midostaurin ab und nur bei wenigen Patienten verschlechterten sich die Symptome.

Krankheitssymptomatik mittels MSAS

In der Studie **D2201** wurde der Endpunkt *Krankheitssymptomatik mittels MSAS* anhand der Skalen MSAS-Gesamtscore, MSAS-GDI (Gesamtbelastung des Patienten durch die Symptome), MSAS-PHYS (körperliche Symptome) und MSAS-PSYCH (psychische Symptome) untersucht. In der Gesamtbetrachtung zeigt sich bereits zum Ende von Zyklus 1 mit Midostaurin bei rund 90% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der *Krankheitssymptomatik mittels MSAS-Gesamtscore* um mindestens 0,6 Punkte, die im Studienverlauf erhalten blieb. Die Verbesserung der *Krankheitssymptomatik* unter Behandlung mit Midostaurin ist über alle Skalen des MSAS konsistent und dauerhaft. Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch, um mindestens bis zu diesem Erhebungszeitpunkt (Ende von Zyklus 54) valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Midostaurin auf die *Krankheitssymptomatik mittels MSAS* treffen zu können.

In der Gesamtschau zeigt sich bei der Mehrzahl der Patienten unter Behandlung mit Midostaurin eine dauerhafte und klinisch relevante Verbesserung der *Krankheitssymptomatik*.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12

In der Studie **D2201** wurde die *Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12* anhand der Skalen SF-12 PCS (physische Gesundheit) und SF-12 MCS (psychische Gesundheit) untersucht. Bereits zum Ende von Zyklus 1 mit Midostaurin zeigt sich bei 28,0% bzw. 24,2% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität* bezogen auf die physische bzw. psychische Gesundheit um mindestens 8,7 bzw. 9,9 Punkte. Die erreichte Verbesserung der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12* bleibt unter Behandlung mit Midostaurin im Studienverlauf weitgehend erhalten. Der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-12* PCS bzw. MCS schwankt bis zum Ende von Zyklus 36 zwischen 24,7% und 39,7% bzw. 24,2% und 44,4%. Die Rücklaufquoten sind ausreichend hoch, um mindestens bis zu diesem Erhebungszeitpunkt (Ende von Zyklus 39) valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Midostaurin auf die *Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12* PCS und SF-12 MCS treffen zu können.

In der Gesamtschau zeigt sich bei einem relevanten Anteil an Patienten eine stabile und klinisch relevante Verbesserung der *Gesundheitsbezogenen Lebensqualität* unter Behandlung mit Midostaurin.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten UE

Bei allen Teilnehmern der Studie **D2201** trat mindestens ein UE auf. Die Häufigkeit von Schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) bzw. SUE liegt in der Studie **D2201** bei 90,5% bzw. 75,9%. Insgesamt 30,2% der Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab.

Analog zur Studie **D2201** trat bei allen Patienten der Studie **A2213** bis zum Datenschnitt zum 3. Dezember 2012 mindestens ein UE auf. Die Häufigkeit von Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) bzw. SUE liegt in der Studie **A2213** bei 61,5% bzw. 46,2%. Insgesamt 15,4% der Patienten brachen die Studienbehandlung aufgrund eines UE ab.

AESI

Mindestens ein AESI der Kategorie Schwere Infektionen ist bei 66,4% der Patienten der Studie **D2201** aufgetreten. Rund die Hälfte der beobachteten Ereignisse war von CTCAE-Grad 1/2 und bei 31,9% bzw. 31,0% der Patienten waren die Ereignisse schwer (CTCAE-Grad 3/4) bzw. schwerwiegend.

Leukopenien traten bei 22,4% der Patienten der Studie **D2201** auf. Ein Großteil der beobachteten Ereignisse war von CTCAE-Grad 3/4 (18,1%), schwerwiegende Leukopenien traten jedoch seltener auf (6,9%).

Mindestens ein AESI der Kategorie Lungenerkrankungen (einschließlich Pleuraerguss und interstitielle Lungenerkrankung) trat bei 13,8% der Patienten der Studie **D2201** auf. Der Großteil der beobachteten Ereignisse war vom CTCAE-Grad 1/2, während schwere Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4: 4,3%) und schwerwiegende Ereignisse (5,2%) seltener auftraten.

Die AESI Kardiale Dysfunktion und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität traten bei weniger als 10% bzw. weniger als 5% der Patienten der Studie **D2201** auf.

Mindestens ein AESI trat bei allen Patienten (100%) der Studie **A2213** aufgetreten. Die meisten AESI wurden innerhalb der AESI-Kategorien Gastrointestinale Erkrankungen (100%), Infektionen (61,5%), Hämatologische Ereignisse (57,7%) und Hepatische Ereignisse (34,6%) beobachtet. Die Häufigkeit von AESI lag bei den übrigen AESI-Kategorien bei höchstens 15,4% (Kardiale Ereignisse, QT-Verlängerung, Gastrointestinale Blutungen, Pulmonale und Renale Ereignisse und Reproduktionstoxizität).

In der Gesamtschau aus den Ergebnissen beider Studien sind gastrointestinale UE die häufigsten UE (siehe Anhang 4-G.7) bzw. AESI, und hämatologische UE und Infektionen die häufigsten CTCAE-Grad 3/4 AESI, die unter Behandlung mit Midostaurin beobachtet werden. Es handelt sich um erwartbare und in der Regel handhabbare Nebenwirkungen von Midostaurin oder Symptome der Erkrankung, die sich unter Midostaurin verstärken können. In der Gesamtschau zeigt sich für Midostaurin ein erwartbares und handbares Nebenwirkungsprofil.

Fazit

Die Nutzenbewertung von Midostaurin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der advSM als eine besonders gelagerte Fallkonstellation anzusehen. Bei der advSM handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf (siehe Modul

3). Midostaurin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet einen therapeutischen Solisten dar. Durch die Einführung von Midostaurin im Jahr 2017 basierend auf der einarmigen Zulassungsstudie **CPKC412D2201 (D2201)** und der supportiven Studie **CPKC412A2213 (A2213)** hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM dramatisch verbessert. Midostaurin hat sich im deutschen Versorgungsalltag als Therapiestandard etabliert und stellt auch heute nach wie vor das einzige zugelassene Arzneimittel in der Erstlinientherapie dar [4]. Auf Basis der vorliegenden Evidenz wird Midostaurin auch vom G-BA als relevante Behandlungsoption eingeschätzt [2]. Midostaurin wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet der advSM zugesprochen [5].

Für die Therapie dieser Erkrankung existiert seit 2017 auch zulassungsüberschreitend über Midostaurin hinaus keine andere Therapie mehr, die gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse noch als Therapiestandard angesehen werden kann [4]. Das zu bewertende Arzneimittel Midostaurin stellt seit sechs Jahren den alleinigen Therapiestandard dar. Entsprechend der Entscheidung des BSG vom 22. Februar 2023 (B 3 KR 14/21 R) zu Regadenoson unterliegt der Wirkstoff Midostaurin als therapeutischer Solist keiner Pflicht zur Nutzenbewertung. An diesem Umstand vermag nach der Rechtsauffassung der Novartis auch die gesetzliche Anpassung durch das ALBVVG nichts zu ändern.

Nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze und Aufforderung durch den G-BA [6] 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 [7–9].

In dieser besonderen Fallkonstellation ist es heute unmöglich, für Midostaurin nach der Zulassung im Jahr 2017 direkt vergleichende Evidenz gegenüber der definierten zVT zu generieren. Die Durchführung einer entsprechenden kontrollierten Studie ist nicht genehmigungsfähig und in Ländern mit kommerzieller Verfügbarkeit von Midostaurin nicht durchführbar. Darüber hinaus demonstriert die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** die überlegene Wirksamkeit von Midostaurin im Vergleich zur Off-Label-Option Cladribin [28].

Sollte der G-BA, entgegen den im vorliegenden Abschnitt diskutierten Ausführungen zur besonderen Fallkonstellation und der nicht-Umsetzbarkeit einer Bewertung von Midostaurin gegenüber der definierten zVT, eine Nutzenbewertung nach §35a SGB V als sachgerecht und angezeigt erachten, reicht Novartis vorsorglich das vorliegende Dossier ein.

Midostaurin ist aufgrund der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit seit bereits über fünf Jahren der Therapiestandard in einer seltenen Erkrankung mit aggressivem, quasi-deterministischem Krankheitsverlauf. Durch die Einführung von Midostaurin hat sich die Therapiesituation von Patienten mit advSM dramatisch verbessert. Aufgrund der

therapeutischen Solistenstellung kann aus Sicht von Novartis der Zusatznutzen anhand der beiden einarmigen Studien **D2201** und **A2213** sowie anhand des indirekten Vergleichs von Midostaurin und Cladribin in der **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**, der bestverfügbaren Evidenz, abgeleitet werden.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens sind die Ergebnisse bezogen auf die Endpunkte *OS* (*Mortalität*), *PFS* und *Therapieansprechen* (Morbidity), sowie die Abnahme der meisten *Mediator-bedingten Symptome* und eine nachhaltige Verbesserung der *Krankheitssymptomatik* (Morbidity) und *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* maßgeblich. Je nach Subtyp und Risikoprofil verläuft die Erkrankung der advSM innerhalb weniger Monate oder Jahre tödlich. Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit advSM lag ohne Midostaurin bei 19,5 Monaten. Die progressiven Verlaufsformen der SM, speziell die ASM und MCL, führen ohne entsprechende Behandlung innerhalb weniger Monate zum Tod. Ebenso ist die Lebenserwartung von Patienten mit SM-AHN kurz und liegt im Median bei 2-3 Jahren. Zum Vergleich betrug das mediane OS unter Midostaurin in der Studie **A2213** 40 Monate bei Patienten mit advSM sowie der Subgruppe SM-AHN, 18,5 Monate bei MCL und war zum 10-Jahres-Datenschnitt bei den Patienten mit ASM noch nicht erreicht. Die advSM zeigt häufig einen progredienten, aggressiven und deterministischen Verlauf. Die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022** bestätigt die Ergebnisse der Zulassungsstudien **D2201** und **A2213** und zeigt die Überlegenheit von Midostaurin gegenüber der Off-Label-Option Cladribin, insbesondere hinsichtlich des Endpunkts *OS*. Die UE, die unter Midostaurin auftreten, sind bei Patienten mit advSM erwartbare und bekannte Nebenwirkungen von Midostaurin und werden seit der Zulassung im Jahr 2017 im Versorgungsalltag routiniert behandelt. Die Aussicht auf ein längeres Überleben und langfristige Krankheitsfreiheit überwiegt die möglichen Nachteile auf Ebene der UE. Für Midostaurin ergibt sich somit aufgrund der dramatischen Verbesserung für die Versorgung laut AM-NutzenV ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht-quantifizierbar.

Aufgrund des einarmigen Designs der bewertungsrelevanten Studien **D2201** und **A2213** ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt mit einem „Anhaltspunkt“ zu bewerten (siehe Abschnitt 4.4.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

In der Gesamtschau und vor dem Hintergrund der besonders gelagerten Fallkonstellation mit Midostaurin als seit Jahren etabliertem Therapiestandard bei advSM und einzigem für die Erstlinientherapie zugelassenen Medikament (therapeutischer Solist), der advSM als schwerwiegender, potenziell lebensbedrohlicher Erkrankung und im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zeigt sich für Midostaurin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen [22]. Es ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren 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 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit advSM	nicht quantifizierbar
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.

Siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.5

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 2005²², Molenberghs 2010²³). 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 2006²⁴) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁵) 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)

²² Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²³ 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.

²⁴ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁵ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia* 2018; (32):470–8. doi: 10.1038/leu.2017.234.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-267 / 2022-B-268 (21. Dezember 2022); 2023.
3. Lübke J, Schwaab J, Naumann N, Horny H-P, Weiß C, Metzgeroth G et al. Superior Efficacy of Midostaurin Over Cladribine in Advanced Systemic Mastocytosis: A Registry-Based Analysis. *J Clin Oncol* 2022; 40(16):1783–94. doi: 10.1200/JCO.21.01849.
4. Reiter A, Jawhar M, Balabanov S, Bubnoff N von, Panse J, Sperr WR et al. Onkopedia Leitlinien - Mastozytose, systemische; 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mastozytose-systemische/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 15.08.2023.
5. 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 (aggressive systemische Mastozytose) vom 5. April 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3279/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_ASM_D-319_BAnz.pdf, aufgerufen am 10.10.2023.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. Novartis Pharma GmbH. PKC412D2201 - 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. Full Clinical Study Report; 28.6.2016.
11. Novartis Pharma GmbH. PKC412A2213 - A single arm, Phase II, open-label study to determine the efficacy of twice daily oral dosing of PKC412 administered to patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM) and mast cell leukemia (MCL) +/- hematological clonal nonmast cell lineage disease. Full Clinical Study Report; 29.9.2015.
12. Clinicaltrials.gov. NCT00233454 – Phase II Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia (Study Details); 2018. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00233454>, aufgerufen am 18.08.2023.
13. ICTRP WHO. NCT00233454 – Phase II PKC412 in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia (Registereintrag ICTRP); 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00233454>, aufgerufen am 11.10.2020.
14. Clinicaltrials.gov. NCT00782067 - Efficacy and Safety of Midostaurin in Patients With Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia (Study Details); 2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00782067>, aufgerufen am 28.09.2023.
15. EU Clinical Trials. 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 Agressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease (Registereintrag EU-CTR); 2008. Verfügbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000280-42, aufgerufen am 16.08.2023.
16. ICTRP WHO. 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 Agressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease (Registereintrag ICTRP); 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000280-42-BE>, aufgerufen am 16.08.2023.
17. Clinicaltrials.gov. NCT00782067 - Efficacy and Safety of Midostaurin in Patients With Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia (Results Posted); 2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00782067?tab=results>, aufgerufen am 28.09.2023.

18. EU Clinical Trials. 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 (Clinical Trial Results); 2018. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000280-42/results>, aufgerufen am 16.08.2023.
19. Clinicaltrials.gov. NCT00233454 – Phase II Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia (Results Posted); 2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00233454?tab=results>, aufgerufen am 18.08.2023.
20. Valent P, Akin C, Sperr WR, Escribano L, Arock M, Horny HP et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res* 2003; 27(7):635–41.
21. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013; 121(13):2393–401. doi: 10.1182/blood-2012-09-458521.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 2016; 374(26):2530–41. doi: 10.1056/NEJMoa1513098.
26. 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

- in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24):4642–9. doi: 10.1200/JCO.2003.04.036.
27. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108(2):419–25. doi: 10.1182/blood-2005-10-4149.
28. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, Li CY, Tefferi A. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2009; 84(12):790–4. doi: 10.1002/ajh.21561.
29. 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.
30. European Medicines Agency. Rydapt - EPAR Product Information; 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_en.pdf, aufgerufen am 29.08.2023.
31. Novartis Pharma GmbH. PKC412 (midostaurin). AdSM SCE Appendix 2. Analysis of PKC412D2201 data using IWG criteria. Clinical summary document appendix; 2016.
32. Shomali W, Gotlib J. Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis: Evolution in the Era of KIT Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2021; 22(6):2983. doi: 10.3390/ijms22062983.
33. Hartmann K, Gotlib J, Akin C, Hermine O, Awan FT, Hexner E et al. Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(2):356–366.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.044.
34. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products; 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf, aufgerufen am 11.10.2023.
35. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res* 2013; 3(2):159–72.
36. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(6):435–53. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x.
37. 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 (AWG B), Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2018; 2018. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2156/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA-Teil-B_Midostaurin-D-319.pdf, aufgerufen am 11.10.2023.
38. Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings SV et al. Perceptions of patient disease burden and management approaches in systemic mastocytosis: Results of the TouchStone Healthcare Provider Survey. *Cancer* 2022; 128(20):3700–8. doi: 10.1002/cncr.34421.
 39. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38(3):505–25. doi: 10.1016/j.iac.2018.04.006.
 40. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Kiyasu E et al. The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer* 1994; 30A(9):1326–36.
 41. 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Sutimlimab, Datum der Veröffentlichung: 3. April 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6312/2023-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Sutimlimab_D-897.pdf, aufgerufen am 05.09.2023.
 42. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V. Health-related quality-of-life measurement in patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics* 1999; 15(2):157–65. doi: 10.2165/00019053-199915020-00004.
 43. Novartis Pharma GmbH. PKC412D2201 - 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. Full Clinical Study Report; 27.4.2018.
 44. Gotlib J, Schwaab J, Shomali W, George TI, Radia DH, Castells M et al. Proposed European Competence Network on Mastocytosis-American Initiative in Mast Cell Diseases (ECNM-AIM) Response Criteria in Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(8):2025-2038.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.034.
 45. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113(23):5727–36. doi: 10.1182/blood-2009-02-205237.
 46. Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2020; 135(16):1365–76. doi: 10.1182/blood.2019000932.
 47. Sandes AF, Medeiros RSS, Rizzatti EG. Diagnosis and treatment of mast cell disorders: practical recommendations. *Sao Paulo Med J* 2013; 131(4):264–74. doi: 10.1590/1516-3180.2013.1314590.

48. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021; 96(4):508–25. doi: 10.1002/ajh.26118.
49. 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.
50. Novartis Pharma GmbH. Development Safety Update Report Investigational drug: PKC412 (midostaurin, Rydapt®) DSUR-PKC412-001; 2023.
51. European Medicines Agency. Compassionate use; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>, aufgerufen am 03.10.2023.
52. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, Horny H-P, Sotlar K, Haferlach T et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood* 2017; 130(2):137–45. doi: 10.1182/blood-2017-01-764423.
53. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Midostaurin (Rydapt®). Modul 4 B. Fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM). Stand: 06.10.2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2152/2017-10-06_Modul4B_Midostaurin.pdf, aufgerufen am 03.10.2023.
54. Blueprint Medicines GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avapritinib (AYVAKYT®). Modul 4 A. Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert. Stand: 01.04.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5638/2022_04_01_Modul4A_Avapritinib.pdf, aufgerufen am 03.10.2023.
55. 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Avapritinib (nAWG), Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5640/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-798.pdf, aufgerufen am 03.10.2023.
56. Horny HP, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Die Mastozytose: Eine Erkrankung der hämopoetischen Stammzelle. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(40):686–92. doi: 10.3238/arztebl.2008.0686.
57. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final appraisal document. Midostaurin for treating advanced systemic mastocytosis; 2021. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta728/documents/final-appraisal-determination-document>, aufgerufen am 29.09.2023.

58. Ustun C, Reiter A, Scott BL, Nakamura R, Damaj G, Kreil S et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol* 2014; 32(29):3264–74. doi: 10.1200/JCO.2014.55.2018.
59. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Glivec® 100 mg Filmtabletten, Glivec® 400 mg Filmtabletten. Stand März 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008242>, aufgerufen am 28.09.2023.
60. 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: systemische Mastozytose, nach mind. 1 Vortherapie) vom 15. September 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8819/2022-09-15_AM-RL-XII_Avapritinib_D-798_TrG.pdf, aufgerufen am 03.10.2023.
61. Marlies EHM, Van Hoef. Cladribine in the Treatment of Systemic Mastocytosis, a Review of the Literature. *Int J Rare Dis Disord* 2019; 2(1):7. doi: 10.23937/IJRDD-2017/1710007.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen; 2014. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf, aufgerufen am 03.10.2023.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023 2023.
64. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Midostaurin for the treatment of mastocytosis. EMA/COMP/323341/2010 Rev.1; 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/765-public-summary-opinion-orphan-designation-midostaurin-treatment-mastocytosis_en.pdf, aufgerufen am 28.09.2023.
65. European Medicines Agency. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Rydapt (midostaurin) for the treatment of acute myeloid leukaemia and mastocytosis. EMA/550601/2017; 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-rydapt-midostaurin_en.pdf, aufgerufen am 28.09.2023.
66. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25(7):603–25.
67. Schwaab J, Cabral do O Hartmann N, Naumann N, Jawhar M, Weiß C, Metzgeroth G et al. Importance of Adequate Diagnostic Workup for Correct Diagnosis of Advanced Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(9):3121-3127.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.005.

68. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2013; 121(13):2393–401. doi: 10.1182/blood-2012-09-458521.
69. Kompetenznetz Leukämien. Leukämie Rundbrief 25; 2021. Verfügbar unter: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/sites/kompetenznetz-leukaemie/content/e53457/e54472/e53077/e90830/25.Rundbrief_final.pdf, aufgerufen am 03.10.2023.
70. Horny HP, Akin C, Arber DA, Peterson LC, Tefferi A, Metcalfe DD et al. Mastocytosis (mast cell disease). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H und Thiele J (Hg.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (World Health Organization classification of tumours), 2017; 62–69, aufgerufen am 03.10.2023.
71. 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.
72. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis* 2011; 53(8):798–806. doi: 10.1093/cid/cir492.
73. Blueprint Medicines. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/ -50 mg/ -100 mg/ -200 mg/ -300 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023163>, aufgerufen am 15.08.2023.
74. 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.
75. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. *Internist (Berl)* 2008; 49(6):688–93. doi: 10.1007/s00108-008-2138-4.
76. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363(12):1117–27. doi: 10.1056/NEJMoa1002028.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁶] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁶ 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 [74]	
#	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 mastocytosis, systemic/	1314
3	exp leukemia, mast-cell/	239
4	((systemic adj3 mastocytos*) or (disseminat* adj3 mastocytos*) or (aggressiv* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 SM) or "advanced mast cell").ti,ab.	2211
5	(mastocytoma* or "mast cell activation syndrome*" or "mast cell activation disease*" or "mast cell activation disorder*" or "mast cell syndrome*" or "mast cell disease*" or "mast cell disorder*").ti,ab.	2672
6	((("mast cell" adj3 leukemia*) or ("mast cell" adj3 leukaemia*) or ("mast cell" adj3 leucemia*) or ("mast cell" adj3 leucaemia*) or ("mast cell" adj3 tumour*) or ("mast cell" adj3 tumor*) or ("mast cell" adj3 neoplas*) or ("mast cell" adj3 sarcom*)).ti,ab.	1842
7	("sm ahnmd" or ahnmd or "sm ahn" or smahn or "mcl ahn" or mclahn or advSM).ti,ab.	155
8	or/2-7	6247
9	randomized controlled trial.pt.	597955
10	randomized.mp.	1029230
11	placebo.mp.	248437
12	or/9-11	1099533
13	and/1,8,12	5
14	remove duplicates from 13	5

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 [74]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp midostaurin/	3561

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

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 systemic mastocytosis/	3521
5	exp mast cell leukemia/	1761
6	((systemic adj3 mastocytos*) or (disseminat* adj3 mastocytos*) or (aggressiv* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 SM) or "advanced mast cell").ti,ab.	3689
7	(mastocytoma* or "mast cell activation syndrome*" or "mast cell activation disease*" or "mast cell activation disorder*" or "mast cell syndrome*" or "mast cell disease*" or "mast cell disorder*").ti,ab.	3425
8	((("mast cell" adj3 leukemia*) or ("mast cell" adj3 leukaemia*) or ("mast cell" adj3 leucemia*) or ("mast cell" adj3 leucaemia*) or ("mast cell" adj3 tumour*) or ("mast cell" adj3 tumor*) or ("mast cell" adj3 neoplas*) or ("mast cell" adj3 sarcom*)).ti,ab.	2396
9	("sm ahnmd" or ahnmd or "sm ahn" or smahn or "mcl ahn" or mclahn or advSM).ti,ab.	418
10	or/4-9	9969
11	random:.tw.	1961347
12	placebo:.mp.	522416
13	double-blind:.tw.	243767
14	or/11-13	2239021
15	and/3,10,14	18
16	remove duplicates from 15	18

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 mastocytosis, systemic/	14
3	exp leukemia, mast-cell/	1
4	((systemic adj3 mastocytos*) or (disseminat* adj3 mastocytos*) or (aggressiv* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 SM) or "advanced mast cell").ti,ab.	78

5	(mastocytoma* or "mast cell activation syndrome*" or "mast cell activation disease*" or "mast cell activation disorder*" or "mast cell syndrome*" or "mast cell disease*" or "mast cell disorder*").ti,ab.	15
6	((("mast cell" adj3 leukemia*) or ("mast cell" adj3 leukaemia*) or ("mast cell" adj3 leucemia*) or ("mast cell" adj3 leucaemia*) or ("mast cell" adj3 tumour*) or ("mast cell" adj3 tumor*) or ("mast cell" adj3 neoplas*) or ("mast cell" adj3 sarcom*)).ti,ab.	15
7	("sm ahnmd" or ahnmd or "sm ahn" or smahn or "mcl ahn" or mclahn or advSM).ti,ab.	7
8	or/2-7	91
9	and/1,8	8
10	remove duplicates from 9	8

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

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	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.	904
2	exp mastocytosis, systemic/	1314
3	exp leukemia, mast-cell/	239
4	((systemic adj3 mastocytos*) or (disseminat* adj3 mastocytos*) or (aggressiv* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 SM) or "advanced mast cell").ti,ab.	2211
5	(mastocytoma* or "mast cell activation syndrome*" or "mast cell activation disease*" or "mast cell activation disorder*" or "mast cell syndrome*" or "mast cell disease*" or "mast cell disorder*").ti,ab.	2672
6	((("mast cell" adj3 leukemia*) or ("mast cell" adj3 leukaemia*) or ("mast cell" adj3 leucemia*) or ("mast cell" adj3 leucaemia*) or ("mast cell" adj3 tumour*) or ("mast cell" adj3 tumor*) or ("mast cell" adj3 neoplas*) or ("mast cell" adj3 sarcom*)).ti,ab.	1842
7	("sm ahnmd" or ahnmd or "sm ahn" or smahn or "mcl ahn" or mclahn or advSM).ti,ab.	155
8	or/2-7	6247
9	and/1,8	149
10	remove duplicates from 9	149

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.08.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 August 14	
Suchfilter	nicht zutreffend	
#	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

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

4	exp systemic mastocytosis/	3521
5	exp mast cell leukemia/	1761
6	((systemic adj3 mastocytos*) or (disseminat* adj3 mastocytos*) or (aggressiv* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 SM) or "advanced mast cell").ti,ab.	3689
7	(mastocytoma* or "mast cell activation syndrome*" or "mast cell activation disease*" or "mast cell activation disorder*" or "mast cell syndrome*" or "mast cell disease*" or "mast cell disorder*").ti,ab.	3425
8	((("mast cell" adj3 leukemia*) or ("mast cell" adj3 leukaemia*) or ("mast cell" adj3 leucemia*) or ("mast cell" adj3 leucaemia*) or ("mast cell" adj3 tumour*) or ("mast cell" adj3 tumor*) or ("mast cell" adj3 neoplas*) or ("mast cell" adj3 sarcom*)).ti,ab.	2396
9	("sm ahnmd" or ahnmd or "sm ahn" or smahn or "mcl ahn" or mclahn or advSM).ti,ab.	418
10	or/4-9	9969
11	and/3,10	546
12	remove duplicates from 11	532

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 mastocytosis, systemic/	14
3	exp leukemia, mast-cell/	1
4	((systemic adj3 mastocytos*) or (disseminat* adj3 mastocytos*) or (aggressiv* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 SM) or "advanced mast cell").ti,ab.	78
5	(mastocytoma* or "mast cell activation syndrome*" or "mast cell activation disease*" or "mast cell activation disorder*" or "mast cell syndrome*" or "mast cell disease*" or "mast cell disorder*").ti,ab.	15
6	((("mast cell" adj3 leukemia*) or ("mast cell" adj3 leukaemia*) or ("mast cell" adj3 leucemia*) or ("mast cell" adj3 leucaemia*) or ("mast cell" adj3 tumour*) or ("mast cell" adj3 tumor*) or ("mast cell" adj3 neoplas*) or ("mast cell" adj3 sarcom*)).ti,ab.	15
7	("sm ahnmd" or ahnmd or "sm ahn" or smahn or "mcl ahn" or mclahn or advSM).ti,ab.	7
8	or/2-7	91

9	and/1,8	8
10	remove duplicates from 9	8

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_xprt=Y
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 Benzoylstaurosporine
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 Benzoylstauosporine
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 Benzoylstauosporine
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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y
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 Benzoylstauosporine
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 Benzoylstauosporine
Treffer	57

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

Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
1	Abuhelwa Z, Beran A, Kahlon N, Sayeh W, Khokher W, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Ther. 2022 Apr 21. Epub ahead of print.	A7
2	van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Span LFR, de Monchy JGR, Rosati S, Mulder AB, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(3):1006-08.	A1
3	Jawhar M, Schwaab J, Meggendorfer M, Naumann N, Horny HP, Sotlar K, et al. The clinical and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm. Haematologica. 2017;102(6):1035-43.	A5
4	Jain P, Wang S, Patel KP, Sarwari N, Cortes J, Kantarjian H, et al. Mast cell leukemia (MCL): Clinico-pathologic and molecular features and survival outcome. Leuk Res. 2017;59:105-9.	A5
5	Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermitte L, Hanssens K, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med. 2016;374(26):2605-7.	A7

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
6	Ungerstedt J, Ljung C, Klimkowska M, Gülen T. Clinical Outcomes of Adults with Systemic Mastocytosis: A 15-Year Multidisciplinary Experience. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 ;14(16):3942.	A5

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 4-4)
1	NCT05488613	Healthcare Resource Utilization in Adults Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05488613	A1
2	NCT05219266	Managed Access Programs for PKC412, Midostaurin	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05219266	A1
3	NCT04982354	Induction Therapy for Patients With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04982354	A1
4	NCT04496999	HDM201 and Midostaurin (HDMM) in Relapsed/Refractory AML With FLT3mut and TP53wt.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04496999	A1
5	NCT04385290	Combination of Midostaurin and Gemtuzumab Ozogamicin in First-line Standard Therapy for Acute Myeloid Leukemia (MOSAIC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385290	A1
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	A1
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	A1
8	NCT03951961	Midostaurin in MRD (Minimal Residual Disease) Positive Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951961	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
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	A1
10	NCT03836209	Gilteritinib vs Midostaurin in FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836209	A1
11	NCT03686345	Midostaurin Associated With Standard Chemotherapy in Patients With Core-binding Factor Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686345	A1
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	A1
15	NCT03280030	A Study of Midostaurin Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Patients With FLT3-mutated AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280030	A1
16	NCT03258931	Study of Crenolanib vs Midostaurin Following Induction Chemotherapy and Consolidation Therapy in Newly Diagnosed FLT3 Mutated AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258931	A1
17	NCT03207334	iCare4: Genomic Signatures With Midostaurin in Acute Myeloid Leukemia (UF-HEM-004)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207334	A1
18	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	A1
19	NCT03092674	Azacitidine With or Without Nivolumab or Midostaurin, or Decitabine and Cytarabine Alone in Treating Older	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092674	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
		Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome		
20	NCT02723435	Midostaurin in Treating Older Patients With Mutated Acute Myeloid Leukemia Post-Transplant	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723435	A1
21	NCT02634827	Midostaurin and Decitabine in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634827	A1
22	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	A1
23	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	A1
24	NCT01920204	Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920204	A5
25	NCT01883362	Standard of Care +/- Midostaurin to Prevent Relapse Post Stem Cell Transplant in Patients With FLT3-ITD Mutated AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01883362	A1
26	NCT01846624	Decitabine and Midostaurin in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846624	A1
27	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	A1
28	NCT01477606	Protocol in Acute Myeloid Leukemia With FLT3-ITD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477606	A1
29	NCT04075747	A Phase 1b Master Trial to Investigate CPX-351 in Subjects With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075747	A1
30	NCT01429337	PK and Safety of Midostaurin in Subjects With Impaired Hepatic Function and Subjects With Normal Hepatic Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429337	A5
31	NCT01282502	Midostaurin (PKC412) for Locally Advanced Rectal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282502	A1
32	NCT01202877	PKC412 and 5-Azacytidine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01202877	A2, Intervention

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
33	NCT01174888	Phase I Combination of Midostaurin, Bortezomib, and Chemo in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174888	A1
34	NCT01161550	Cladribine Based Induction Therapy With All-Trans Retinoic Acid and Midostaurin in Relapsed/Refractory AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161550	A1
35	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	A1
36	NCT01093573	Midostaurin and Azacitidine in Treating Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093573	A1
37	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
38	NCT00819546	RAD001 in Combination With PKC412 in Patients With Relapsed, Refractory or Poor Prognosis AML or MDS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819546	A1
39	NCT00782067	Efficacy and Safety of Midostaurin in Patients With Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782067	A5
40	NCT04174612	AML Patients Bearing FLT3 Mutations Based on Peripheral Blast Clearance	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04174612	A1
41	NCT00651261	Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651261	A1
42	NCT00233454	Phase 2 Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233454	A5
43	NCT00093600	PKC412, Daunorubicin, and Cytarabine in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093600	A1
44	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	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
45	NCT03760445	HDM201 Added to CT in R/R or Newly Diagnosed AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760445	A1
46	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	A1
47	NCT04676243	Daunorubicin or Idarubicin With Cytarabine Plus Quizartinib vs Physician's Choice in Newly Diagnosed FLT3-ITD+ AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676243	A1
48	NCT00459524	Quality of Life of Patients With Acute Myelogenous Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459524	A1
49	NCT02428543	Ponatinib for FLT3-ITD Acute Myelogenous Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428543	A1
50	NCT03609060	Dexamethasone Added to Intensive Chemotherapy in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609060	A1
51	NCT03226418	Integrating Geriatric Assessment and Genetic Profiling to Personalize Therapy Selection in Older Adults With Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226418	A1
52	NCT02756962	Improving Risk Assessment of AML With a Precision Genomic Strategy to Assess Mutation Clearance	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756962	A1
53	NCT02665065	Study of Iomab-B vs. Conventional Care in Older Subjects With Active, Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665065	A1
54	NCT03680677	Frailty Phenotype Assessments to Optimize Treatment Strategies for Older Patients With Hematologic Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680677	A5
55	NCT04777916	Prospective Non-interventional Study of Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04777916	A1
56	NCT04477291	A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory AML or Higher-Risk MDS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	A1

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
1	NCT05488613	Healthcare Resource Utilization in Adults Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05488613	A1
2	NCT05219266	Managed Access Programs for PKC412, Midostaurin	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05219266	A1
3	NCT04982354	Induction Therapy for Patients With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04982354	A1
4	NCT04496999	HDM201 and Midostaurin (HDMM) in Relapsed/Refractory AML With FLT3mut and TP53wt.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04496999	A1
5	NCT04385290	Combination of Midostaurin and Gemtuzumab Ozogamicin in First-line Standard Therapy for Acute Myeloid Leukemia (MOSAIC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04385290	A1
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	A1
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	A1
8	NCT04174612	AML Patients Bearing FLT3 Mutations Based on Peripheral Blast Clearance	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04174612	A1
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	A1
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	A1
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	http://cris.nih.gov.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=13678	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
		children with untreated FLT3-mutated AML		
12	NCT03951961	Midostaurin in MRD (Minimal Residual Disease) Positive Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03951961	A1
13	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	A1
14	NCT03836209	Gilteritinib vs Midostaurin in FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836209	A1
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	A1
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	A1
17	NCT03760445	HDM201 Added to CT in R/R or Newly Diagnosed AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03760445	A1
18	NCT03686345	Midostaurin Associated With Standard Chemotherapy in Patients With Core-binding Factor Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03686345	A1
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	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
			:2017-003540-21	
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	A1
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 Monotherapy in Patients With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03379727	A1
24	NCT03280030	A Study of Midostaurin Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Patients With FLT3-mutated AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03280030	A1
25	NCT03258931	Study of Crenolanib vs Midostaurin Following Induction Chemotherapy and Consolidation Therapy in Newly Diagnosed FLT3 Mutated AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03258931	A1
26	NCT03207334	iCare4: Genomic Signatures With Midostaurin in Acute Myeloid Leukemia (UF-HEM-004)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207334	A1
27	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	A1
28	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	A1
29	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	A1
30	NCT02723435	Midostaurin in Treating Older Patients With Mutated Acute Myeloid Leukemia Post-Transplant	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723435	A1
31	NCT02634827	Midostaurin and Decitabine in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634827	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
32	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	A1
33	ISRCTN78449203	Adults with Acute Myeloid Leukaemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (AML19)	https://www.isrctn.com/ISRCTN78449203	A1
34	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	A1
35	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	A1
36	NCT01920204	Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01920204	A1
37	EUCTR2012-004868-22-NL	Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004868-22	A5
38	NCT01846624	Decitabine and Midostaurin in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01846624	A1
39	NCT01883362	Standard of Care +/- Midostaurin to Prevent Relapse Post Stem Cell Transplant in Patients With FLT3-ITD Mutated AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01883362	A1
40	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	A1
41	NCT01477606	Protocol in Acute Myeloid Leukemia With FLT3-ITD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01477606	A1
42	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	A1
43	NCT01429337	PK and Safety of Midostaurin in Subjects With Impaired Hepatic Function and	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01429337	A5

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
		Subjects With Normal Hepatic Function	429337	
44	NCT01282502	Midostaurin (PKC412) for Locally Advanced Rectal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01282502	A1
45	NCT01202877	PKC412 and 5-Azacytidine	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01202877	A2
46	NCT01174888	Phase I Combination of Midostaurin, Bortezomib, and Chemo in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01174888	A1
47	NCT01161550	Cladribine Based Induction Therapy With All-Trans Retinoic Acid and Midostaurin in Relapsed/Refractory AML	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01161550	A1
48	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	A1
49	NCT01093573	Midostaurin and Azacitidine in Treating Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01093573	A1
50	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	A1
51	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
52	NCT00819546	RAD001 in Combination With PKC412 in Patients With Relapsed, Refractory or Poor Prognosis AML or MDS	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00819546	A1
53	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	A5
54	NCT00651261	Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00651261	A1
55	NCT00233454	Phase 2 Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00233454	A5
56	NCT00093600	PKC412, Daunorubicin, and Cytarabine in Treating Patients With Newly	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00093600	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
		Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	93600	
57	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	A1

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
1	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)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006852-37	A1
2	2016-004440-12	An open-label, multicenter, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of midostaurin (PKC412) in patients 18 years of age or older with newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) who are eligible for “7+3” or “5+2” chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004440-12	A1
3	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	A1
4	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
5	2008-006931-11	A phase I/II, open-label, dose-escalating study to evaluate the safety, tolerability	https://www.clinicaltrialsregister.eu/c	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
		and pharmacokinetics of twice daily oral midostaurin and to evaluate the preliminary clinical and pharmacodynamic response in pediatric patients with relapsed or refractory leukemia	tr-search/search?query=eudract_number:2008-006931-11	
6	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/cttr-search/search?query=eudract_number:2018-003107-19	A1
7	2019-000136-26	Midostaurin in MRD positive acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/cttr-search/search?query=eudract_number:2019-000136-26	A1
8	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/cttr-search/search?query=eudract_number:2008-000280-42	A5
9	2018-000624-33	A phase 3, multicenter, open-label, randomized, 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 (AML) or Myelodysplastic syndromes with excess blasts-2 (MDS-EB2) with FLT3 mutations eligible for intensive chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/cttr-search/search?query=eudract_number:2018-000624-33	A1
10	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/cttr-search/search?query=eudract_number:2017-004830-28	A1
11	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/cttr-search/search?query=eudract_number:2017-002094-18	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-4)
12	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	A1
13	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	A1
14	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	A1
15	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	A5
16	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 AMLSG 16-10	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003168-63	A1
17	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	A1
18	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	A2

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 UntersuchungenListe der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
1	NCT05488613	Healthcare Resource Utilization in Adults Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05488613	A1
2	NCT05219266	Managed Access Programs for PKC412, Midostaurin	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05219266	A1
3	NCT04982354	Induction Therapy for Patients With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04982354	A1
4	NCT04496999	HDM201 and Midostaurin (HDMM) in Relapsed/Refractory AML With FLT3mut and TP53wt.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04496999	A1
5	NCT04385290	Combination of Midostaurin and Gemtuzumab Ozogamicin in First-line Standard Therapy for Acute Myeloid Leukemia (MOSAIC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385290	A1
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	A1
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	A1
8	NCT03951961	Midostaurin in MRD (Minimal Residual Disease) Positive Acute Myeloid	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951961	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
		Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation	3951961	
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	A1
10	NCT03836209	Gilteritinib vs Midostaurin in FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836209	A1
11	NCT03686345	Midostaurin Associated With Standard Chemotherapy in Patients With Core-binding Factor Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686345	A1
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	A1
15	NCT03280030	A Study of Midostaurin Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Patients With FLT3-mutated AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280030	A1
16	NCT03258931	Study of Crenolanib vs Midostaurin Following Induction Chemotherapy and Consolidation Therapy in Newly Diagnosed FLT3 Mutated AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258931	A1
17	NCT03207334	iCare4: Genomic Signatures With Midostaurin in Acute Myeloid Leukemia (UF-HEM-004)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207334	A1
18	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	A1
19	NCT03092674	Azacitidine With or Without Nivolumab	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092674	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
		or Midostaurin, or Decitabine and Cytarabine Alone in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome	ls.gov/show/NCT03092674	
20	NCT02723435	Midostaurin in Treating Older Patients With Mutated Acute Myeloid Leukemia Post-Transplant	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723435	A1
21	NCT02634827	Midostaurin and Decitabine in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634827	A1
22	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	A1
23	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	A1
24	NCT01920204	Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920204	A1
25	NCT01883362	Standard of Care +/- Midostaurin to Prevent Relapse Post Stem Cell Transplant in Patients With FLT3-ITD Mutated AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01883362	A1
26	NCT01846624	Decitabine and Midostaurin in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846624	A1
27	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	A1
28	NCT01477606	Protocol in Acute Myeloid Leukemia With FLT3-ITD	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477606	A1
29	NCT04075747	A Phase 1b Master Trial to Investigate CPX-351 in Subjects With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075747	A1
30	NCT01429337	PK and Safety of Midostaurin in Subjects With Impaired Hepatic Function and Subjects With Normal Hepatic Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429337	A5
31	NCT01282502	Midostaurin (PKC412) for Locally Advanced Rectal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282502	A1
32	NCT01202877	PKC412 and 5-Azacytidine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01202877	A2

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
			ls.gov/show/NCT01202877	
33	NCT01174888	Phase I Combination of Midostaurin, Bortezomib, and Chemo in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174888	A1
34	NCT01161550	Cladribine Based Induction Therapy With All-Trans Retinoic Acid and Midostaurin in Relapsed/Refractory AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161550	A1
35	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	A1
36	NCT01093573	Midostaurin and Azacitidine in Treating Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093573	A1
37	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
38	NCT00819546	RAD001 in Combination With PKC412 in Patients With Relapsed, Refractory or Poor Prognosis AML or MDS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819546	A1
39	NCT04174612	AML Patients Bearing FLT3 Mutations Based on Peripheral Blast Clearance	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04174612	A1
40	NCT00651261	Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651261	A1
41	NCT00093600	PKC412, Daunorubicin, and Cytarabine in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093600	A1
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	A1
43	NCT03760445	HDM201 Added to CT in R/R or Newly Diagnosed AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760445	A1
44	NCT02115295	Cladribine, Idarubicin, Cytarabine, and	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115295	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
		Venetoclax in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, High-Risk Myelodysplastic Syndrome, or Blastic Phase Chronic Myeloid Leukemia	ls.gov/show/NCT02115295	
45	NCT04676243	Daunorubicin or Idarubicin With Cytarabine Plus Quizartinib vs Physician's Choice in Newly Diagnosed FLT3-ITD+ AML	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676243	A1
46	NCT00459524	Quality of Life of Patients With Acute Myelogenous Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459524	A1
47	NCT02428543	Ponatinib for FLT3-ITD Acute Myelogenous Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428543	A1
48	NCT03609060	Dexamethasone Added to Intensive Chemotherapy in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609060	A1
49	NCT03226418	Integrating Geriatric Assessment and Genetic Profiling to Personalize Therapy Selection in Older Adults With Acute Myeloid Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226418	A1
50	NCT02756962	Improving Risk Assessment of AML With a Precision Genomic Strategy to Assess Mutation Clearance	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756962	A1
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	A1
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	A1
54	NCT04477291	A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory AML or Higher-Risk MDS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	A1

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
1	NCT05488613	Healthcare Resource Utilization in Adults Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05488613	A1
2	NCT05219266	Managed Access Programs for PKC412, Midostaurin	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05219266	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
			219266	
3	NCT04982354	Induction Therapy for Patients With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04982354	A1
4	NCT04496999	HDM201 and Midostaurin (HDMM) in Relapsed/Refractory AML With FLT3mut and TP53wt.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04496999	A1
5	NCT04385290	Combination of Midostaurin and Gemtuzumab Ozogamicin in First-line Standard Therapy for Acute Myeloid Leukemia (MOSAIC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04385290	A1
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	A1
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	A1
8	NCT04174612	AML Patients Bearing FLT3 Mutations Based on Peripheral Blast Clearance	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04174612	A1
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	A1
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	A1
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	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
13	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	A1
14	NCT03836209	Gilteritinib vs Midostaurin in FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836209	A1
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	A1
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	A1
17	NCT03760445	HDM201 Added to CT in R/R or Newly Diagnosed AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03760445	A1
18	NCT03686345	Midostaurin Associated With Standard Chemotherapy in Patients With Core-binding Factor Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03686345	A1
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	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
			:2017-002335-42	
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 Monotherapy in Patients With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03379727	A1
24	NCT03280030	A Study of Midostaurin Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Patients With FLT3-mutated AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03280030	A1
25	NCT03258931	Study of Crenolanib vs Midostaurin Following Induction Chemotherapy and Consolidation Therapy in Newly Diagnosed FLT3 Mutated AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03258931	A1
26	NCT03207334	iCare4: Genomic Signatures With Midostaurin in Acute Myeloid Leukemia (UF-HEM-004)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207334	A1
27	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	A1
28	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	A1
29	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	A1
30	NCT02723435	Midostaurin in Treating Older Patients With Mutated Acute Myeloid Leukemia Post-Transplant	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723435	A1
31	NCT02634827	Midostaurin and Decitabine in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634827	A1
32	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	A1
33	ISRCTN7844920	Adults with Acute Myeloid Leukaemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome	https://www.isrctn.com/ISRCTN7844	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
	3	(AML19)	9203	
34	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	A1
35	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	A1
36	NCT01920204	Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01920204	A1
37	EUCTR2012-004868-22-NL	Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004868-22	A7
38	NCT01846624	Decitabine and Midostaurin in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01846624	A1
39	NCT01883362	Standard of Care +/- Midostaurin to Prevent Relapse Post Stem Cell Transplant in Patients With FLT3-ITD Mutated AML	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01883362	A1
40	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	A1
41	NCT01477606	Protocol in Acute Myeloid Leukemia With FLT3-ITD	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01477606	A1
42	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	A1
43	NCT01429337	PK and Safety of Midostaurin in Subjects With Impaired Hepatic Function and Subjects With Normal Hepatic Function	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01429337	A5
44	NCT01282502	Midostaurin (PKC412) for Locally Advanced Rectal Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01282502	A1
45	NCT01202877	PKC412 and 5-Azacytidine	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01202877	A2

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
			202877	
46	NCT01174888	Phase I Combination of Midostaurin, Bortezomib, and Chemo in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01174888	A1
47	NCT01161550	Cladribine Based Induction Therapy With All-Trans Retinoic Acid and Midostaurin in Relapsed/Refractory AML	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01161550	A1
48	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	A1
49	NCT01093573	Midostaurin and Azacitidine in Treating Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01093573	A1
50	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	A1
51	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
52	NCT00819546	RAD001 in Combination With PKC412 in Patients With Relapsed, Refractory or Poor Prognosis AML or MDS	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00819546	A1
53	NCT00651261	Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00651261	A1
54	NCT00093600	PKC412, Daunorubicin, and Cytarabine in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00093600	A1
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	A1

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
1	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)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006852-37	A1
2	2016-004440-12	An open-label, multicenter, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of midostaurin (PKC412) in patients 18 years of age or older with newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) who are eligible for “7+3” or “5+2” chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004440-12	A1
3	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	A1
4	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
5	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
6	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	A1
7	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	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
			y=eudract_number:2019-000136-26	
8	2018-000624-33	A phase 3, multicenter, open-label, randomized, 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 (AML) or Myelodysplastic syndromes with excess blasts-2 (MDS-EB2) with FLT3 mutations eligible for intensive chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/cttr-search/search?query=eudract_number:2018-000624-33	A1
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/cttr-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/cttr-search/search?query=eudract_number:2017-002094-18	A1
11	2019-003863-23	Midostaurin + Gemtuzumab Ozogamicin combination in first-line standard therapy for acute myeloid leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/cttr-search/search?query=eudract_number:2019-003863-23	A1
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/cttr-search/search?query=eudract_number:2018-000047-31	A1
13	2014-002195-90	Adults with acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome (AML19)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/cttr-search/search?query=eudract_number:2014-002195-90	A1
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/cttr-search/search?query=eudract_number:2012-004868-22	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
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 exhibiting a FLT3 internal tandem duplication AMLSG 16-10	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003168-63	A1
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	A1
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	A2

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 4-93 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 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D2201

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>In die Studie D2201 wurden Patienten mit advSM eingeschlossen. Die Patienten mussten die SM-Diagnosekriterien gemäß WHO erfüllen und mindestens ein C-Finding oder eine transfusionsabhängige Anämie aufweisen. Patienten mit MCL mussten mindestens 20 % unausgereifte Mastzellen im Knochenmarkaspirat aufweisen. Bei Patienten mit AHN durfte diese Komponente der Erkrankung nicht akut bzw. nicht lebensbedrohlich sein. Andernfalls musste zunächst die AHN behandelt werden; anschließend konnte der Patient für eine Studienteilnahme berücksichtigt werden.</p> <p>Die wichtigsten Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 18 Jahre alt. • SM-Diagnose gemäß WHO. • Mindestens ein messbares C-Finding (Neutropenie, symptomatische Hepatomegalie, tastbare Splenomegalie mit Hypersplenismus, Malabsorption mit Hypoalbuminämie oder deutlichem Gewichtsverlust). • Patienten mit MCL: mindestens 20 % unausgereifte Mastzellen im Knochenmarkaspirat. • AHN-Komponente: nicht akut bzw. nicht lebensbedrohlich. • ECOG-Status: 0 bis 3. • Lebenserwartung über 12 Monate. • QTc-Zeit ≤ 450 ms. • AST, ALT maximal zweieinhalbfach erhöht, es sei denn, die Abweichung ist ausschließlich Mastozytose-bedingt (dann maximal ein Fünffaches des oberen Normwerts). • Serumbilirubin maximal eineinhalbfach erhöht, es sei denn, die Abweichung ist ausschließlich Mastozytose-bedingt (dann maximal ein Dreifaches des oberen Normwerts). • Serumkreatinin ≤ 2 mg/dl. • Schriftliche Einwilligung. <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder Stillende. • Gebärfähige Frauen ohne negativen Schwangerschaftstest. • Andere schwere oder unkontrollierte Erkrankungen. • Patienten mit HIV-Infektion oder aktiver Virus-Hepatitis. • Patienten mit Rezidiv nach mehr als zwei Behandlungsregimen. • Behandlung mit anderen Studienmedikamenten, Chemotherapie, Cladribin oder Interferon-α während der letzten 30 Tage vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin. • ASM mit Eosinophilie und FIP1L1-PDGFRα-Fusion (außer bei Rezidiv oder Refraktärität auf Imatinib).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne <i>KITD816V</i>-Mutation, die Imatinib erhalten (außer sie sind refraktär, zeigen Intoleranzen oder ein Rezidiv). • Midostaurin-Gabe vor der Studie. • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Midostaurin-Behandlung. • Operationen (außer Zentralvenenkatheter oder kleine Eingriffe) in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin. • Pulmonale Infiltrate oder Auffälligkeiten im Röntgenbild, die in den letzten vier Wochen neu aufgetreten sind; Patienten mit Pleuraerguss konnten eingeschlossen werden.
3b	Methoden der Rekrutierung	<p>Allen Patienten am Prüfzentrum, die die Einschlusskriterien erfüllten, musste die Möglichkeit gegeben werden, an der Studie teilzunehmen.</p> <p>Der Einschluss erfolgte sequenziell in drei Studienphasen (Phase I, Phase II und Extension).</p>
4	Interventionen	Midostaurin 100 mg zweimal täglich in Zyklen zu je 28 Tagen.
5	Zielsetzung und Fragestellung	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin zur Behandlung von Patienten mit ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN).
6	Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrage • Ansprechdauer • Zeit bis zum Ansprechen • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Histopathologisches Ansprechen (Mastzellinfiltrate) • Erkrankungskontrollrate • MSAS • SF-12 • Sicherheit
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde anhand eines adaptierten Zweistufen-Designs nach Fleming konzipiert.</p> <p>Für die Nullhypothese wurde eine Ansprechrage von 0,3 angenommen, für die alternative Hypothese eine Rate von 0,5. Bei einer Fallzahl von 80 Patienten für die PEP und 40 weiteren für die Extensionsphase ergibt sich ein nominales Alpha-Level von 0,025 (einseitiger binomialer Test) und ein Typ-I-Fehler von 0,015. Die Studienpower liegt bei 84 %.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Der Einschluss erfolgte sequenziell in drei Studienphasen (Phase I, Phase II und Extension). Der Einschluss in Phase II begann, nachdem mindestens 15 der ersten 40 Patienten der Phase I ein Therapieansprechen gezeigt hatten. Der Einschluss in die Extensionsphase begann, nachdem mindestens 19 Patienten der ersten 40 Patienten der Phase I bzw. mindestens 27 Patienten der ersten 60 Patienten der Phase II ein Therapieansprechen gezeigt hatten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Behandlungszuteilung	Nicht zutreffend (einarmige Studie).
9	Verblindung	Keine Verblindung.
10	Analyseeinheit	ITT-Population.
11a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Gesamtansprechrate mit exaktem, zweiseitigem p-Wert (Nullhypothese: Ansprechrate $\leq 30\%$) und Clopper-Pearson-Konfidenzintervall.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Kaplan-Meier-Schätzungen für Ansprechdauer, Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben. Deskriptive Statistik für die Zeit bis zum Ansprechen (Mittelwert, Median mit Angaben zur Unsicherheit). Deskriptive Statistik für Mediator-bedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität inklusive Post-hoc-Responder-Analysen. Deskriptive Statistik für unerwünschte Ereignisse.</p>
11b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Unter anderem Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Subtyp, AHN-Status, ECOG-Status (für Details siehe Tabelle 4-89)
11c	Umgang mit fehlenden Werten	Ersetzungsverfahren bei unvollständigen Datumsangaben.
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	Siehe Flussdiagramm.
12b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm.
13a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erste Patientenvsiste: 6. Januar 2009. Letzte Patientenvsiste: 24. August 2017 Die Studie ist abgeschlossen und der Abschlussbericht liegt vor.</p>
a: nach TREND 2004		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

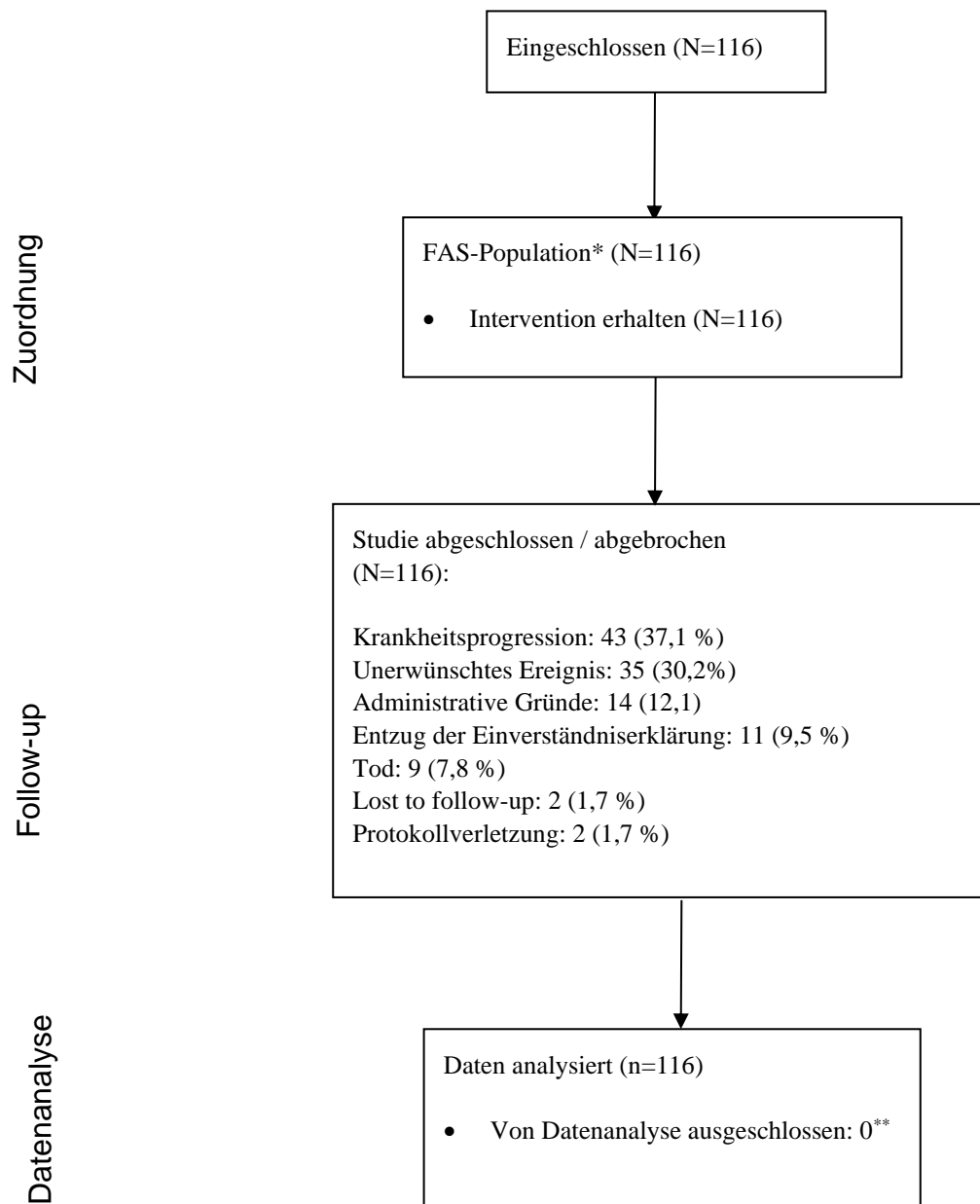


Abbildung 18: Flussdiagramm der **Studie D2201**

* FAS-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

** Dies betrifft die Auswertungen, in die alle Patienten eingingen wie z. B. Gesamtüberleben. Bei Analysen, in denen beispielsweise Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, betrachtet wurden, handelt es sich um Teilpopulationen (siehe die jeweilige Operationalisierung).

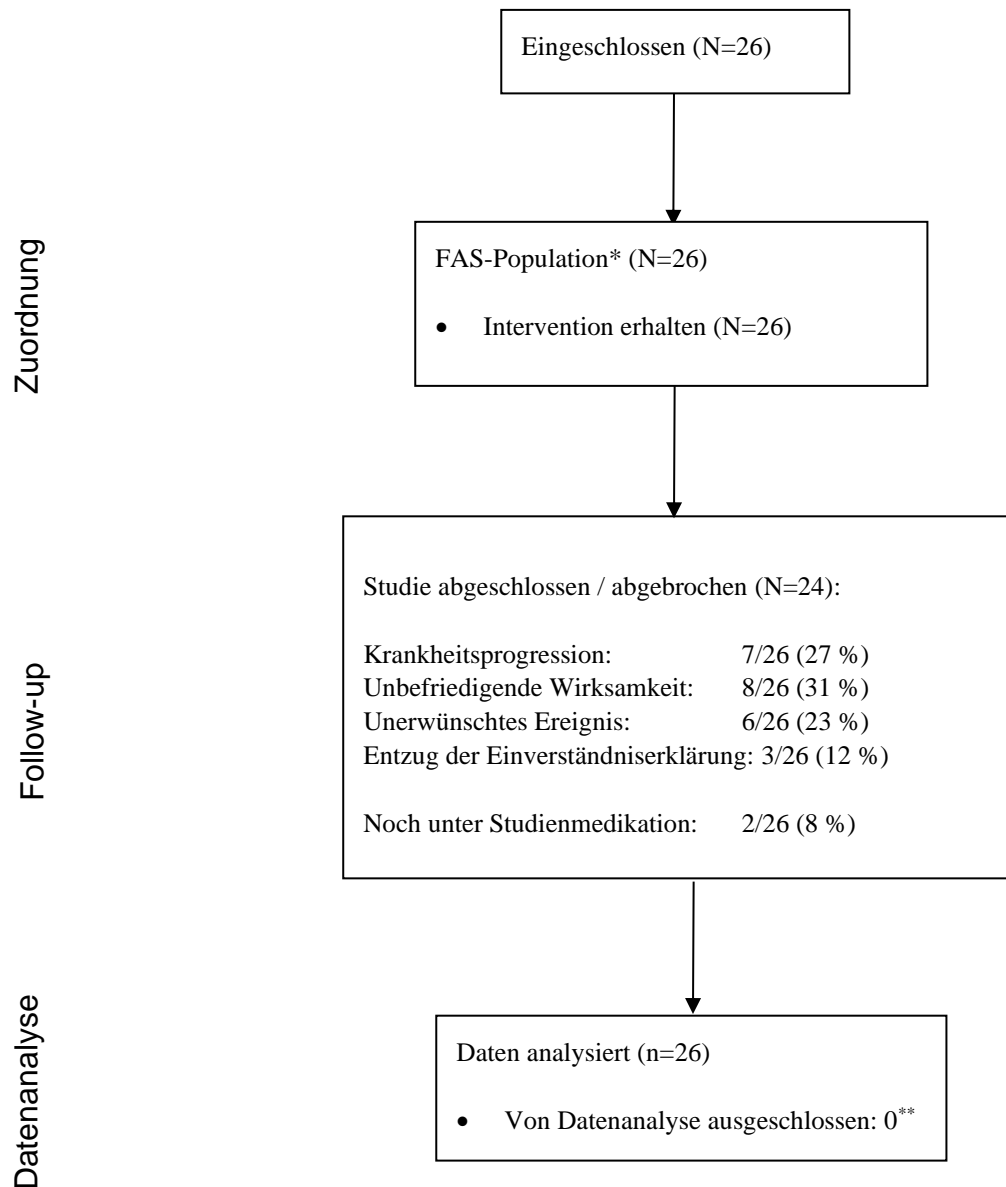
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für **Studie A2213**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Für die Teilnahme an der Studie A2213 musste eine ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN) histologisch dokumentiert sein. C-Findings wurden bei Einschluss nicht abgefragt. Das Vorhandensein von C-Findings wurde vom medizinisch-wissenschaftlichen Leiter der Studie nachträglich bewertet und dokumentiert.</p> <p>Die wichtigsten Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 18 Jahre alt. • ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN) histologisch dokumentiert. • SM mit Eosinophilie und FIPIL1-PDGFRα-Fusion bei Rezidiv oder Refraktärität auf Imatinib. • Karnofsky-Status mindestens 30 % (äquivalent ECOG-Status 0 bis 3). • Leberfunktionswerte im Normbereich, es sei denn, die Abweichung ist ausschließlich Mastozytose-bedingt (dann maximal ein Vierfaches des oberen Normwerts). • Serumkreatinin ≤ 2 mg/dl. • Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie nur erlaubt, wenn ausschließlich Mastozytose-bedingt. • Keine bestehende Lungenerkrankung, es sei denn, diese ist ausschließlich Mastozytose-bedingt. • Schriftliche Einwilligung. <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere oder Stillende. • Gebärfähige Frauen ohne negativen Schwangerschaftstest. • Andere schwere oder unkontrollierte Erkrankungen. • Patienten mit HIV-Infektion oder aktiver Virus-Hepatitis. • Behandlung mit anderen Studienmedikamenten, Chemotherapie, Cladribin oder Interferon-α während der letzten 30 Tage vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin. • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Midostaurin-Behandlung. • Glukokortikoide mussten abgesetzt oder zumindest auf die niedrigstmögliche Dosis reduziert werden. • Operationen (außer Zentralvenenkatheter) in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin. • Maligne Erkrankung einschließlich solcher des zentralen Nervensystems. • Pulmonäre Infiltrate oder Auffälligkeiten im Röntgenbild, die in den letzten vier Wochen neu aufgetreten sind. <p>Patienten mit asymptomatischem Pleuraerguss konnten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach Rücksprache mit dem Sponsor eingeschlossen werden.
3b	Methoden der Rekrutierung	Allen Patienten am Prüfzentrum, die die Einschlusskriterien erfüllten, musste die Möglichkeit gegeben werden, an der Studie teilzunehmen. Der Einschluss der Patienten erfolgte sequenziell in zwei Phasen.
4	Interventionen	Midostaurin 100 mg zweimal täglich in Zyklen zu je 28 Tagen.
5	Zielsetzung und Fragestellung	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin zur Behandlung von Patienten mit ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN).
6	Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates • Ansprechdauer • Zeit bis zum Ansprechen • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Histopathologisches Ansprechen (Mastzellinfiltrate) • Hepatomegalie/Splenomegalie • Knochenläsionen • Sicherheit
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde in einem Zweistufen-Design nach Simon mit 25 Patienten konzipiert. Die Ansprechrates für die Nullhypothese lag bei 10 %, die Ansprechrates für die alternative Hypothese lag bei 30 %. Der Typ-I-Fehler lag bei 0,094 und die statistische Power bei 89,6 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der Einschluss in Phase II begann erst, nachdem mindestens einer der ersten zehn Patienten ein Therapieansprechen erreicht hatte.
8	Behandlungszuteilung	Nicht zutreffend (einarmige Studie).
9	Verblindung	Keine Verblindung.
10	Analyseeinheit	ITT-Population.
11a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Gesamtansprechrates mit Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. Sekundäre Endpunkte (unter anderem): Kaplan-Meier-Schätzungen für Ansprechdauer, Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben. Deskriptive Statistik für die Zeit bis zum Ansprechen (Mittelwert, Median mit Angaben zur Unsicherheit).
11b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Unter anderem Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Subtyp, AHN-Status, Vortherapie, ECOG-Status.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11c	Umgang mit fehlenden Werten	Ersetzungsverfahren bei unvollständigen Datumsangaben.
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	Siehe Flussdiagramm.
12b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm.
13a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Patientenvsichte: 27. Juni 2005. Studie abgeschlossen; finaler Datenschnitt zum 1. März 2017.
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 19: Flussdiagramm der **Studie A2213**

Datenschnitt zum 1. März 2017 [1]

* FAS-Population: Alle Patienten, denen die Studienbehandlung zugewiesen worden war. Als zugewiesen galt die Studienbehandlung, wenn der Patient mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte.

** Dies betrifft die Auswertungen, in die alle Patienten eingingen wie z. B. Gesamtüberleben. Bei Analysen, in denen beispielsweise Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, betrachtet wurden, handelt es sich um Teilpopulationen (siehe die jeweilige Operationalisierung).

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die **Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Einleitung	
2	Hintergrund/Rationale	Die fortgeschrittene, systemische Mastozytose ist eine heterogene Erkrankung, an der häufig mehrere Zellreihen beteiligt sind (multilinear). Der Erfolg einer Therapie wird hauptsächlich anhand ihres Effekts auf die fortgeschrittene systemische Mastozytose (Mastzelllast oder Serumtryptase) und damit einhergehende Organschäden (C-Findings) beurteilt, während begleitende hämatologische Neoplasien oftmals nicht im Fokus stehen.
3	Zielsetzungen	Ziel der Studie war es zum einen, den Effekt von Midostaurin als Multikinase-/KIT-Inhibitor sowohl auf Mastzellen als auch andere Zellreihen und den Krankheitsverlauf mit dem Purin-Analog Cladribin zu vergleichen. Zum anderen sollten Marker identifiziert werden, die es erlauben, den Langzeitverlauf der Erkrankung frühzeitig vorherzusagen.
-	Methoden	
4	Studiendesign	Retrospektive und teilweise prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie auf Basis von Registerdaten
5	Rahmen (Setting)	Zur Analyse wurden Daten aus dem deutschen „Register für Erkrankungen der Eosinophilen und Mastzellen“ herangezogen. Rekrutierungszeitraum: 2003 bis 2020
6	Studienteilnehmer	Diagnose und Typisierung: Patienten mit fortgeschrittener, systemischer Mastozytose gemäß den modifizierten WHO-Kriterien 2017 Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Nur Midostaurin, • Nur Cladribin oder • Sowohl Midostaurin als auch Cladribin in verschiedenen Therapielinien
7	Variablen	Ansprechen auf die Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierte Ansprechrate nach Valent: C-Findings, Serumtryptase und Knochenmarksbiopsien • Abnahme der KIT D816V-Allellast (um mindestens 25%) • Monozytose und/oder Eosinophilie Klinische Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Leukämiefreies Überleben (LFS) • Ereignisfreies Überleben (EFS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Datenquellen/ Messmethoden	Modifizierte Ansprechrate nach Valent gemäß Gotlib et al. (2016) [25] und Lim et al. (2009) [28] Kriterien zur Bewertung des Effekts auf die Monozytose/ Eosinophilie: <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen: Monozyten bzw. Eosinophile $<1,0 \times 10^9/l$ bzw. $<0,5 \times 10^9/l$ und/oder Abnahme um jeweils mindestens 50% • Normalisierung: Monozyten $<1,0 \times 10^9/l$ oder Eosinophile $<0,5 \times 10^9/l$
9	Bias	Propensity-Score-Analyse der Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung der Faktoren Alter, Hämoglobin, Thrombozyten und S/A/R-Gen-Panel (als Teil des MARS)
10	Studiengröße	Es wurden alle identifizierten Patienten des Patientenregisters eingeschlossen, die den Kriterien hinsichtlich Diagnose und Behandlung entsprachen und bei denen Daten zu den jeweiligen Endpunkten vorlagen.
11	Quantitative Variablen	Auswertungen des Endpunkts Gesamtüberleben getrennt nach Ansprechen bei Patienten mit Monozytose oder Eosinophilie (siehe Punkt 8)
12	Statistische Methoden	Kaplan-Meier-Schätzer mit Log-Rank-Test für LFS, EFS und OS Cox- Regressionsmodell zur Berechnung der Hazard Ratios und multivariaten Analyse Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.
	Ergebnisse	
13	Teilnehmer	Identifizierte und geeignete Patienten: n=151 Ausschluss (fehlende Endpunktdaten): n=12 Analyse von OS, LFS, und EFS: n=139 Analyse der Ansprechrate nach Valent: n=66 Midostaurin, n=43 Cladribin Ausgeschlossene Patienten: n=50 Midostaurin n=34 Cladribin Ausschlussgründe: Aus der Nachbeobachtung gefallen: n=35 Midostaurin, n=26 Cladribin Tod: n=15 Midostaurin, n=8 Cladribin
EFS: Ereignisfreies Überleben, LFS: Leukämiefreies Überleben (leukaemia-free survival), KIT: Tyrosinkinase, MARS: Mutation-Adjusted Risk Score, n: Anzahl, OS: Gesamtüberleben (overall survival), S/A/R: SRSF2-, ASXL1- und RUNX1-Mutationen a: nach STROBE (von Elm et al., 2008) [75]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

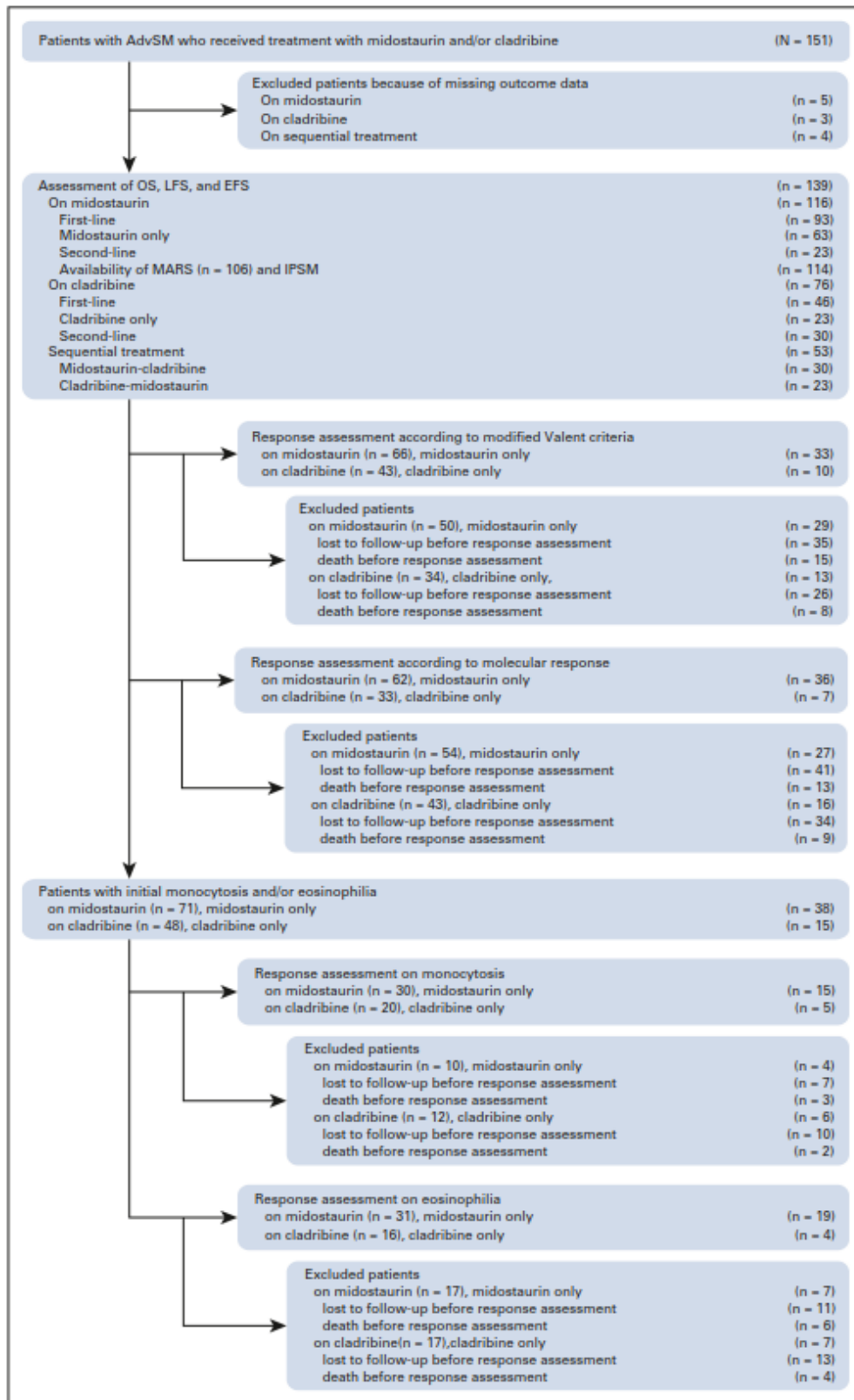


Abbildung 20: Flussdiagramm der Beobachtungsstudie von Lübke et al. 2022 [3]

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 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für **Studie D2201**

Studie: D2201

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht, Primäranalyse [10]	A
Finaler Studienbericht [43]	B
Studienregistereinträge [14–18]	C
Publikationen [25, 33, 52]	D
Zusätzliche Analysen, siehe Anhang 4-G	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:

Es handelt sich um eine nicht kontrollierte, einarmige Studie.

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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Eine Einstufung der zeitlichen Parallelität der Gruppen erübrigt sich damit.

A-E

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Eine Einstufung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren in den Gruppen erübrigt sich damit.

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 unverblindete, einarmige Studie.

A-E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgetriebene Berichterstattung der Endpunkte. Alle Endpunkte gemäß Studienprotokoll 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:

Auf Studienebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene einarmige Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: alle Endpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine offene einarmige Studie.

A-E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis des FAS gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis des *Safety Set*, die alle Patienten umfasst, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden.

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:

Für den Endpunkt *Mediator-bedingte Symptome* lagen Angaben zu Studienbeginn nur für einen Teil der Studienpopulation vor. Es gibt keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische verzerrende Aspekte.

A-E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene einarmige Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A2213

Studie: A2213

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [11]	A
Studienregistereinträge [12, 13, 19]	B
Publikation [1]	C

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:

 Es handelt sich um eine nicht kontrollierte, einarmige Studie.

A-C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es handelt sich um eine einarmige Studie. Eine Einstufung der zeitlichen Parallelität der Gruppen erübrigt sich damit.

A-C

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 nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Eine Einstufung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren in den Gruppen erübrigt sich damit.

A-C

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie.

A-C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie.

A-C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgetriebene Berichterstattung der Endpunkte. Alle relevanten Endpunkte sind im Studienbericht mit Datenschnitt zum 3. Dezember 2012 dargestellt. Für den finalen Datenschnitt zum 1. März 2017 liegen kein Studienbericht und keine vollständigen Auswertungen aller patientenrelevanten Endpunkte vor. Im Rahmen der zugehörigen Publikation (B) war es nicht möglich, alle Auswertungen vollumfänglich darzustellen. Dies ist nicht als ergebnisabhängige Berichterstattung zu bewerten, sondern ist dem Dokumenttyp geschuldet.

A-C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegen keine Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene einarmige Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

A-C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: alle Endpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine offene einarmige Studie.

A-C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle dargestellten Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten nach dem ITT-Prinzip auf Basis des FAS (alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen worden war). Als zugewiesen wurde die Studienbehandlung erachtet, wenn der Patient mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatte. Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis des *Safety Set*, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation umfasst. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

A-C

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). Für den finalen Datenschnitt zum 1. März 2017 liegen kein Studienbericht und keine vollständigen Auswertungen aller patientenrelevanten Endpunkte vor. Im Rahmen der zugehörigen Publikation (B) war es nicht möglich, alle Auswertungen vollumfänglich darzustellen. Dies ist nicht als ergebnisabhängige Berichterstattung zu bewerten, sondern ist dem Dokumenttyp geschuldet.

A-C

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 Hinweise auf sonstige endpunktspezifische verzerrende Aspekte.

A-C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene einarmige Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Beobachtungsstudie Lübke et al. (2022)

Studie: Beobachtungsstudie Lübke et al. 2020

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation inklusive Anhänge [3]	A

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:

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie auf Basis eines Patientenregisters.

A

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:

Es handelt sich um eine Studie auf Basis eines deutschen Patientenregisters. Die Patienten wurden im Zeitraum zwischen 2003 und 2020 rekrutiert und mit Midostaurin und/oder Cladribin behandelt. Ausgenommen des Zeitraums bis 2008, zu dem alle Patienten Cladribin erhielten, wurden die Patienten entweder mit Midostaurin und/oder Cladribin behandelt und zum Ende des Beobachtungszeitraums zunehmend häufiger mit Midostaurin. Daher wurden die Patienten teils parallel mit den beiden Arzneimitteln behandelt und teils nicht, sodass die Bewertung „unklar“ in diesem Fall angemessen erscheint.

A

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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 unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie auf Basis eines deutschen Patientenregisters bei Patienten, die mit Midostaurin und/oder Cladribin behandelt wurden. Anhand von demographischen und krankheitsspezifischen Merkmalen waren die Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar. Zusätzlich wurde eine Propensity-Score-Methode eingesetzt, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich bestimmter demographischer und Krankheitscharakteristika zu untersuchen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Propensity-Scores zwischen den Behandlungsgruppen. Da nicht auszuschließen ist, dass sich die Gruppen hinsichtlich anderer nicht berücksichtigter oder nicht bestimmter Merkmale unterscheiden, bleibt es unklar, ob eine Strukturgleichheit der Gruppen gegeben ist.

A

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie auf Basis eines deutschen Patientenregisters und die Patienten hatten Kenntnis von ihrer Behandlung.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Studie auf Basis eines deutschen Patientenregisters und die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen hatten Kenntnis von der Behandlung.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei einer retrospektiven Studie ohne Studienprotokoll oder Registereintrag ist nur bedingt überprüfbar, ob oder inwieweit Endpunkte ergebnisorientiert berichtet werden. Wichtige und in dem gegenständlichen Anwendungsgebiet etablierte Endpunkte wurden allerdings berichtet. Der Vergleich des Methoden- und Ergebnisteils der Publikation liefert keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Studie wurde unabhängig von Novartis in einem universitären Zentrum durchgeführt, sodass von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen ist.

Die Studie hatte einerseits zum Ziel, die Wirksamkeit von Midostaurin und Cladribin bei advSM einschließlich deren Effekte auf Mastzell- und Nicht-Mastzellreihen vergleichend zu untersuchen. Andererseits sollten frühe Prognosefaktoren identifiziert werden, die Voraussagen zum Langzeiterlauf der Erkrankung erlauben. Dementsprechend handelt es sich um eine sehr breit angelegte Untersuchung und es war im Rahmen einer Publikation nicht möglich, die Ergebnisse für jeden Endpunkt vollumfänglich zu berichten. Es ergeben sich daraus jedoch keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten wurden teilweise retrospektiv erhoben.
Bei den Analysen zum Gesamt-, Leukämie- und Ereignisfreien Überleben betrug der Nichtberücksichtigungsanteil in den Analysen jeweils 8%. Bei diesen Patienten lagen keine Daten zu den Endpunkten vor.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie auf Basis eines Patientenregisters. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entfällt bei nicht randomisierten Studien.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: alle Endpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine Beobachtungsstudie auf Basis eines Patientenregisters. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle in dem Register identifizierten Patienten mit advSM in die Analysen einbezogen, die im Zeitraum zwischen 2003 und 2020 registriert worden waren, mit Midostaurin und/oder Cladribin

behandelt worden waren und bei denen Angaben zu dem jeweiligen Endpunkt vorlagen. Zwar wurden die meisten Patienten bei den Analysen berücksichtigt, das ITT-Prinzip wurde jedoch nicht vollständig umgesetzt.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei einer retrospektiven Studie ohne Studienprotokoll oder Registereintrag ist nur bedingt überprüfbar, ob oder inwieweit Endpunkte ergebnisorientiert berichtet werden. Wichtige und in dem gegenständlichen Anwendungsgebiet etablierte Endpunkte wurden allerdings berichtet und der Vergleich des Methoden- und Ergebnisteils der Publikation liefert keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die Studie hatte einerseits zum Ziel die Wirksamkeit von Midostaurin und Cladribin bei advSM einschließlich deren Effekte auf Mastzell- und Nicht-Mastzellreihen zu untersuchen. Andererseits sollten frühe Prognosefaktoren identifiziert werden, die Voraussagen zum Langzeiterlauf der Erkrankung erlauben. Dementsprechend handelt es sich um eine sehr breit angelegte Untersuchung und es war im Rahmen einer Publikation nicht möglich, die Ergebnisse für jeden Endpunkt vollumfänglich zu berichten. Es ergeben sich daraus jedoch keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten wurden teilweise retrospektiv erhoben.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie auf Basis eines Patientenregisters. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials 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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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.

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

- 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: SCE Appendix 2 (D2201)

New consensus eligibility and response criteria for advanced SM were published in March 2013 by the International Working Group on Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) [21]. These criteria were applied in an exploratory analysis. Since the data collection for Study PKC412D2201 (hereafter referred to as Study D2201) was not designed according to the IWG-MRT/ECNM criteria (hereafter referred to as IWG criteria), Novartis applied slightly modified criteria for the following:

- **Symptomatic ascites or pleural effusion:** In Study D2201, the presence of ascites at baseline was recorded with the findings and continued to be collected at selected visits during the study. This information was used for eligibility and response assessments. A history of medical intervention for ascites was not collected, and the symptomatic nature of ascites was not recorded. No information about pleural effusions (thoracenteses, symptomatology) was recorded. The number of paracenteses during the past month was collected at baseline and continued to be collected at selected visits during the study. This information was used for response assessments.
- **Symptomatic marked splenomegaly:** As palpable measurements were not available, splenomegaly per CT/MRI was substituted. Regarding the assessment of splenomegaly, we proposed to use a $\geq 35\%$ reduction in volume per CT/MRI for ≥ 12 weeks, which correlates to a $\geq 50\%$ reduction in palpable splenomegaly [76].
- **Transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia:** In Study D2201 transfusions were collected for 8 weeks rather than 12 weeks prior to start of treatment hence transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia it are defined as a minimum of 4 units of PRBC or platelets in the 8 weeks before start of treatment rather than 6 units in the 12 weeks prior to start of treatment. There is no information about the RBC or platelets counts prior to transfusion.

The tables below describe the eligibility criteria, the clinical improvement criteria and the disease progression criteria which were implemented

Table: Eligibility criteria

As per IWG	Used by Novartis
Ascites or pleural effusions	
1) Symptomatic ascites or pleural effusion requiring medical intervention such as use of diuretics (grade 2) OR 2) ≥ 2 therapeutic paracenteses or thoracenteses at least 28 days apart over 12 weeks prior to study entry (grade 3), and one of the procedures is performed during the 6 weeks prior to drug start	Presence of ascites on baseline CT/MRI/US scan

Liver function abnormalities	
≥ Grade 2 abnormalities in direct bilirubin, AST, ALT or AP(*) in the presence of ascites, and/or clinically-relevant portal hypertension, and/or liver MC infiltration that is biopsy-proven or other causes for abnormal liver function are not identified	≥ Grade 2 abnormalities in direct bilirubin, AST, ALT or AP(*) in the presence of ascites, or other causes for abnormal liver function are not identified
Hypoalbuminemia	
≥ Grade 2 hypoalbuminemia (< 3.0 g/dL)	≥ Grade 2 hypoalbuminemia (<3.0 g/dL)
Symptomatic marked splenomegaly	
Symptomatic marked splenomegaly: a spleen that is palpable > 5 cm below the left costal margin and the patient endorses symptoms or discomfort and/or early satiety	Presence of splenomegaly on baseline CT/MRI/US scan
ANC	
Baseline grade ≥ 3 ANC (< 1x10 ⁹ /L)	Baseline grade ≥ 3 ANC (< 1x10 ⁹ /L)
Anemia (transfusion-independent)	
Grade ≥ 2 anemia (Hb < 10 g/dL) Grade ≥ 2 anemia	Grade ≥ 2 anemia (Hb < 10 g/dL) Grade ≥ 2 anemia
Anemia (transfusion-dependent)	
Transfusion of a minimum of 6 units of PRBC in the 12 weeks before the start of treatment with the most recent transfusion occurring in the previous 4 weeks. RBC transfusions are only considered as part of the baseline criteria if they are administered for an Hb level ≤8.5 g/dL and not associated with bleeding, hemolysis, or therapy	Transfusion of a minimum of 4 units of PRBC in the 8 weeks* before the start of treatment with the most recent transfusion occurring in the previous 4 weeks, and transfused due to underlying disease. *eligibility for the D2201 study
Thrombocytopenia (transfusion-independent)	
Grade ≥ 2 thrombocytopenia (< 75 x 10 ⁹ /L)	Grade ≥ 2 thrombocytopenia (< 75 x 10 ⁹ /L)
Thrombocytopenia (transfusion-dependent)	
1) Transfusion of a minimum of 6 units of apheresed platelets during the 12 weeks preceding treatment AND 2) at least 2 units transfused in the previous 4 weeks AND 3) transfusions are administered only for a platelet count < 20 x 10 ⁹ /L	1) Transfusion of a minimum of 4 units of apheresed platelets during the 8 weeks* preceding treatment AND 2) at least 2 units transfused in the previous 4 weeks *eligibility for the D2201 study
<p>- The response criteria were determined using National institutes of Health CTC version 4.03. - ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; PRBC, packed red blood cells (*): Gamma-glutamyl transferase can be used to determine the liver vs bone origin of alkaline phosphatase but is not considered eligible as a liver-related organ damage laboratory abnormality. The grades and associated laboratory ranges above the upper limit of normal used for the total bilirubin according to CTC version 4.03 should be applied to the direct bilirubin</p>	

Table: Clinical improvement response criteria

Clinical Improvement response criteria	
As per IWG	Used by Novartis
Ascites or pleural effusions	
1) Complete resolution of symptomatic ascites or pleural effusion(*) AND no longer in need of diuretic(s) for ≥ 12 weeks OR	1) No therapeutic paracentesis for ≥ 12 weeks OR 2) Substantial improvement of ascites on postbaseline CT/MRI/US scan for ≥ 12 weeks,

2) No therapeutic paracentesis or thoracentesis for ≥ 12 weeks	defined as complete resolution, or “trace/minimal” characterization by radiologist indicating a substantial improvement of pretreatment pathologic fluid accumulation, which required medical intervention (*).
Liver function abnormalities	
Reversion of 1 or more liver function tests to normal range for ≥ 12 weeks	Reversion of 1 or more liver function tests to normal range for ≥ 12 weeks
Hypoalbuminemia	
Reversion of albumin to normal range for ≥ 12 weeks	Reversion of albumin to normal range for ≥ 12 weeks
Symptomatic marked splenomegaly	
$\geq 50\%$ reduction in palpable splenomegaly and no endorsement of discomfort and/or early satiety for ≥ 12 weeks (3D computed tomography/magnetic resonance imaging evaluation may also be undertaken)	$\geq 35\%$ reduction in volume per CT/MRI for ≥ 12 weeks. Correlates to a $\geq 50\%$ reduction in palpable splenomegaly [76] OR 2) Disappearance of splenomegaly on postbaseline CT/MRI/US scan for ≥ 12 weeks
ANC	
A minimum 100% increase in the ANC and an ANC of at least $0.5 \times 10^9/L$ for ≥ 12 weeks	A minimum 100% increase in the ANC and an ANC of at least $0.5 \times 10^9/L$ for ≥ 12 weeks
Anemia (transfusion-independent)	
An increase in Hb level of at least 2 g/dL that is maintained for ≥ 12 weeks	An increase in Hb level of at least 2 g/dL that is maintained for ≥ 12 weeks
Anemia (transfusion-dependent)	
Transfusion independence for ≥ 12 weeks and maintenance of a minimal Hb level of 8.5 g/dL at the end of the 12 weeks period of response duration	Transfusion independence for ≥ 12 weeks and maintenance of a minimal Hb level of 8.5 g/dL at the end of the 12 weeks period of response duration
Thrombocytopenia (transfusion-independent)	
A minimum 100% increase in the platelet count and an absolute platelet count increase of at least $50 \times 10^9/L$ and no need for platelet transfusions for ≥ 12 weeks	A minimum 100% increase in the platelet count and an absolute platelet count increase of at least $50 \times 10^9/L$ and no need for platelet transfusions for ≥ 12 weeks
Thrombocytopenia (transfusion-dependent)	
Transfusion-independence for a minimal period of 12 weeks and maintenance of a platelet count of $\geq 20 \times 10^9/L$	Transfusion-independence for a minimal period of 12 weeks and maintenance of a platelet count of $\geq 20 \times 10^9/L$
<p>- The response criteria were determined using National institutes of Health CTC version 4.03. - ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; PRBC, packed red blood cells (*): Radiologic use of the term trace or minimal for ascites or pleural effusion indicates a substantial improvement of pretreatment pathologic fluid accumulation, which required medical intervention. These terms are acceptable in the absence of the radiologists’ use of the term(s) complete disappearance or resolution to describe the change in ascites or effusion.</p>	

For Partial Remission (PR) the following conditions needed to be fulfilled:

- Clinical improvement of specific organ damage
- Serum tryptase reduced from baseline ≥ 40 ng/ml by at least 50% for more that 12 weeks (starting from CI start)
- Mast cells reduced from baseline by at least 50%

For Complete Remission (CR) the following conditions needed to be fulfilled:

- Clinical improvement of specific organ damage
- Serum tryptase reduced from baseline ≥ 40 ng/ml to <20 ng/ml for more than 12 weeks (starting from CI start)
- No presence of multifocal dense infiltrates for mast cells

Table: Progression criteria

Progression criteria	
As per IWG	Used by Novartis
Liver function abnormalities	
1) For grade 2 abnormalities at baseline, worsening by one grade AND minimum 100% increase of laboratory abnormality for ≥ 8 weeks 2) For grade > 2 abnormalities at baseline, minimum 100% increase of laboratory abnormality for ≥ 8 weeks	1) For grade 2 abnormalities at baseline, worsening by one grade AND minimum 100% increase of laboratory abnormality for ≥ 8 weeks 2) For grade > 2 abnormalities at baseline, minimum 100% increase of laboratory abnormality for ≥ 8 weeks
Hypoalbuminemia	
For baseline grade ≥ 2 hypoalbuminemia, worsening by 1 grade AND decrease by ≥ 0.5 g/dL for ≥ 8 weeks	For baseline grade ≥ 2 hypoalbuminemia, worsening by 1 grade AND decrease by ≥ 0.5 g/dL for ≥ 8 weeks
Symptomatic marked splenomegaly	
1) Development of at least 10-cm palpable symptomatic splenomegaly for a baseline spleen size of not palpable or ≤ 5 cm for ≥ 8 weeks OR 2) if baseline symptomatic splenomegaly is > 5 cm, a $>50\%$ worsening and development of at least 10 cm of palpable symptomatic splenomegaly compared with baseline value for ≥ 8 weeks	$\geq 25\%$ increase in volume per CT/MRI for ≥ 8 weeks
ANC	
For patients with baseline neutropenia with grade ≥ 3 , a 50% decrease in neutrophil count AND absolute decrease of neutrophils count of $\geq 250/\text{mm}^3$ AND grade 4 for ≥ 8 weeks	For patients with baseline neutropenia with grade ≥ 3 , a 50% decrease in neutrophil count AND absolute decrease of neutrophils count of $\geq 0.250 \times 10^9/\text{L}$ AND grade 4 for ≥ 8 weeks
Anemia (transfusion-independent)	
For patients with baseline \geq grade 2 transfusion-independent anemia, new transfusion dependence of ≥ 4 units of RBCs at 8 weeks	For patients with baseline \geq grade 2 transfusion-independent anemia, new transfusion dependence of ≥ 4 units of RBCs at 8 weeks
Anemia (transfusion-dependent)	
$\geq 100\%$ increase in the average transfusion frequency for an 8-week period compared with the 12-week pretreatment period	$\geq 100\%$ increase in the average transfusion frequency for an 8-week period compared with the 8-week pretreatment period
Thrombocytopenia (transfusion-independent)	

For patients with baseline \geq grade 2 transfusion-independent thrombocytopenia, new transfusion dependence of \geq 4 units of platelets at 8 weeks	For patients with baseline \geq grade 2 transfusion-independent thrombocytopenia, new transfusion dependence of \geq 4 units of platelets at 8 weeks
Thrombocytopenia (transfusion-dependent)	
\geq 100% increase in the average transfusion frequency for an 8-week period compared with the 12-week pretreatment period	\geq 100% increase in the average transfusion frequency for an 8-week period compared with the 8-week pretreatment period

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 Prologation	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: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (A2213)

Studie A2213 SOC/PT	Midostaurin (N=26)			
	N	Jeglicher CTCAE- Grad n (%)	CTCAE- Grad 3/4 n (%)	SUE n (%)
1. Datenschnitt^a				
Patienten mit UE	26	26 (100,0)	16 (61,5)	12 (46,2)
Patienten mit häufigen UE ^b :				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26	26 (100,0)	1 (3,8)	3 (11,5)
• Übelkeit	26	24 (92,3)	0	0
• Erbrechen	26	19 (73,1)	0	0
• Verstopfung	26	12 (46,2)	0	0
• Durchfall	26	8 (30,8)	0	0
• Abdominelle Distension	26	6 (23,1)	0	0
• Abdominalschmerz	26	3 (11,5)	0	0
• Schmerzen Unterbauch	26	<10%	<10%	3 (11,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26	20 (76,9)	5 (19,2)	2 (7,7)
• Fatigue	26	13 (50,0)	2 (7,7)	0
• Periphere Ödeme	26	11 (42,3)	1 (3,8)	1 (3,8)
• Pyrexie	26	5 (19,2)	0	0
• Grippeähnliche Erkrankung	26	3 (11,5)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26	16 (61,5)	7 (26,9)	5 (19,2)
• Infektionen der oberen Atemwege	26	6 (23,1)	0	0
• Harnwegsinfekte	26	4 (15,4)	1 (3,8)	1 (3,8)
• Pneumonie	26	<10 %	<10 %	2 (7,7)
• Sepsis	26	<10 %	<10 %	2 (7,7)
Untersuchungen	26	16 (61,5)	7 (26,9)	1 (3,8)
• Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	26	5 (19,2)	2 (7,7)	0
• Gewicht erhöht	26	4 (15,4)	2 (7,7)	0
• Lipase erhöht	26	3 (11,5)	2 (7,7)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26	15 (57,7)	8 (30,8)	2 (7,7)
• Anämie	26	9 (34,6)	4 (15,4)	0
• Thrombozytopenie	26	8 (30,8)	3 (11,5)	1 (3,8)

Studie A2213 SOC/PT	Midostaurin (N=26)			
	N	Jeglicher CTCAE- Grad n (%)	CTCAE- Grad 3/4 n (%)	SUE n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26	15 (57,7)	3 (11,5)	2 (7,7)
• Atemnot	26	7 (26,9)	2 (7,7)	1 (3,8)
• Pleuraerguss	26	4 (15,4)	1 (3,8)	1 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems	26	14 (53,8)	1 (3,8)	0
• Kopfschmerzen	26	9 (34,6)	0	0
• Tremor	26	5 (19,2)	0	0
• Schwindelgefühl	26	4 (15,4)	0	0
• Aufmerksamkeitsstörungen	26	3 (11,5)	0	0
• Lethargie	26	3 (11,5)	0	0
• Periphere Sensoneuropathie	26	3 (11,5)	0	0
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	26	13 (50,0)	5 (19,2)	2 (7,7)
• Hyperglykämie	26	5 (19,2)	3 (11,5)	0
• Hyperlipasämie	26	3 (11,5)	3 (11,5)	0
• Hypokaliämie	26	4 (15,4)	1 (3,8)	0
• Hyponatriämie	26	3 (11,5)	1 (3,8)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	26	12 (46,2)	1 (3,8)	0
• Arthralgie	26	4 (15,4)	0	0
• Muskelschwäche	26	3 (11,5)	1 (3,8)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	26	12 (46,2)	0	0
• Pruritus	26	4 (15,4)	0	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26	11 (42,3)	1 (3,8)	1 (3,8)
• Kontusion	26	3 (11,5)	0	0
• Sturz	26	3 (11,5)	1 (3,8)	1 (3,8)
Gefäßerkrankungen	26	8 (30,8)	1 (3,8)	1 (3,8)
• Hitzewallung	26	4 (15,4)	0	0
• Hämatom	26	3 (11,5)	1 (3,8)	1 (3,8)
Psychiatrische Erkrankungen	26	9 (34,6)	1 (3,8)	0
• Insomnie	26	3 (11,5)	0	0
• Gemütszustand verändert	26	3 (11,5)	1 (3,8)	0

Studie A2213 SOC/PT	Midostaurin (N=26)			
	N	Jeglicher CTCAE- Grad n (%)	CTCAE- Grad 3/4 n (%)	SUE n (%)
Augenerkrankungen	26	8 (30,5)	2 (7,7)	0
• Katarakt	26	3 (11,5)	2 (7,7)	0
• Verschwommenes Sehen	26	3 (11,5)	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen	26	6 (23,1)	1 (3,8)	0
• Hepatosplenomegalie	26	4 (15,4)	0	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	26	5 (19,2)	1 (3,8)	1 (3,8)
• Plattenepithelkarzinom	26	3 (11,5)	0	0
Herzerkrankungen	26	4 (15,4)	1 (3,8)	1 (3,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	26	3 (11,5)	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	26	3 (11,5)	0	0
2. Datenschnitt^c				
Erste 12 Behandlungszyklen^c				
Patienten mit häufigen UE ^b :				
• Übelkeit	26	23 (88)	0	0
• Erbrechen	26	18 (69)	0	0
• Verstopfung	26	12 (46)	0	0
• Fatigue	26	9 (35)	2 (8)	0
• Ödem der unteren Extremitäten	26	9 (35)	0	0
• Kopfschmerzen	26	8 (31)	0	0
• Anämie	26	7 (27)	3 (12)	0
• Durchfall	26	7 (27)	0	0
• Thrombozytopenie	26	6 (23)	2 (8)	0
• Atemnot	26	5 (19)	2 (8)	0
• Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	26	5 (19)	2 (8)	0
• Hyperglykämie	26	5 (19)	1 (4)	0
• Lipase erhöht	26	5 (19) ^d	4 (15) ^d	0
• Hypokaliämie	26	4 (15)	1 (4)	0
• Lichtempfindlichkeit	26	4 (15)	0	0
• Abdominalschmerz	26	4 (15)	0	0
• Blähungen	26	3 (12)	k. A.	0
• Tremor	26	3 (12)	k. A.	0

Studie A2213 SOC/PT	Midostaurin (N=26)			
	N	Jeglicher CTCAE- Grad n (%)	CTCAE- Grad 3/4 n (%)	SUE n (%)
• Neutropenie	26	3 (12)	2 (8)	0
• Verminderte Konzentration	26	3 (12)	k. A.	0
Extensionsphase^e				
• Pneumonie	26	k. A.	k. A.	2 (8)
<p>a: Datenschnitt zum 3. Dezember 2012: Die Angaben beziehen sich auf UE, die bis zu 28 Tage nach Behandlungsende aufgetreten sind.</p> <p>b: UE und CTCAE-Grad 3/4-UE, die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind. Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind. Bei den sehr häufigen UE jeglichen Schweregrads wurden die SUE ergänzend dargestellt, auch wenn weniger als 5 % der Patienten davon betroffen waren.</p> <p>c: Datenschnitt zum 1. März 2017: Die Angaben beziehen sich auf die ersten 12 Zyklen mit Midostaurin. Eine Auswertung getrennt nach SOC liegt nicht vor.</p> <p>d: Die Patienten waren asymptomatisch ohne Anzeichen, dass eine Pankreatitis vorliegt.</p> <p>e: Datenschnitt zum 1. März 2017. Nach Abschluss von 12 Behandlungszyklen konnten die Patienten im Rahmen eines Extensionsprotokolls mit Midostaurin weiterbehandelt werden, vorausgesetzt, die Krankheit war nicht fortgeschritten. Angegeben sind Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind. Weitere Auswertungen zu UE während der Extensionsphase werden in der Publikation nicht berichtet.</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Population.</p>				

Anhang 4-G.4: Krankheitssymptomatik mittels MSAS (D2201)

Anhang 4-G.4.1: Mittlere Veränderung im Studienverlauf

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-3.1 (Page 1 of 4)
MSAS : Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores
Full Analysis Set

	TMSAS				MSAS GDI				MSAS PHYS				MSAS PSYCH			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	107	1.0 (0.6)	1.0	0.0-2.5	107	1.1 (0.7)	1.1	0.0-2.8	107	1.1 (0.7)	1.2	0.0-2.9	106	1.1 (0.8)	1.0	0.0-2.8
End of Cycle 1	97	-0.1 (0.5)	-0.1	-1.4-1.6	97	-0.1 (0.7)	-0.1	-1.8-2.1	97	-0.1 (0.7)	-0.1	-1.7-1.4	96	-0.2 (0.6)	-0.2	-1.4-1.6
End of Cycle 2	94	-0.2 (0.5)	-0.2	-1.3-1.6	94	-0.2 (0.7)	-0.2	-1.8-1.7	94	-0.2 (0.7)	-0.1	-1.9-1.5	93	-0.2 (0.6)	-0.2	-1.4-2.0
End of Cycle 3	82	-0.2 (0.6)	-0.3	-1.6-1.6	82	-0.3 (0.7)	-0.3	-2.2-1.6	82	-0.2 (0.7)	-0.2	-1.9-2.8	82	-0.3 (0.7)	-0.3	-1.8-1.9
End of Cycle 4	78	-0.3 (0.5)	-0.3	-1.6-1.4	78	-0.4 (0.7)	-0.4	-2.0-1.4	78	-0.3 (0.6)	-0.3	-2.2-1.1	78	-0.4 (0.6)	-0.4	-1.6-1.7
End of Cycle 5	75	-0.4 (0.5)	-0.2	-1.9-0.7	75	-0.4 (0.7)	-0.4	-1.8-1.4	75	-0.4 (0.6)	-0.3	-2.3-0.6	74	-0.4 (0.7)	-0.4	-1.7-1.5
End of Cycle 6	70	-0.4 (0.6)	-0.3	-1.9-2.5	69	-0.4 (0.6)	-0.4	-1.7-1.1	70	-0.4 (0.7)	-0.4	-2.4-2.2	69	-0.4 (0.7)	-0.4	-1.7-3.6
End of Cycle 7	67	-0.4 (0.5)	-0.3	-2.0-0.6	67	-0.5 (0.6)	-0.4	-1.9-1.0	67	-0.5 (0.6)	-0.3	-2.5-0.9	66	-0.4 (0.7)	-0.4	-1.9-1.1
End of Cycle 8	66	-0.3 (0.5)	-0.3	-1.5-1.2	66	-0.4 (0.7)	-0.4	-2.0-1.3	66	-0.3 (0.6)	-0.3	-1.9-1.2	64	-0.4 (0.7)	-0.4	-2.1-1.9
End of Cycle 9	60	-0.4 (0.5)	-0.3	-1.5-0.4	60	-0.5 (0.6)	-0.4	-1.7-1.2	60	-0.4 (0.6)	-0.2	-1.9-0.4	59	-0.4 (0.6)	-0.5	-2.1-1.0
End of Cycle 10	60	-0.4 (0.5)	-0.3	-1.5-0.6	60	-0.5 (0.7)	-0.4	-2.3-1.9	60	-0.4 (0.6)	-0.2	-2.2-1.1	59	-0.5 (0.7)	-0.5	-2.1-1.1
End of Cycle 11	56	-0.4 (0.5)	-0.4	-1.6-0.6	56	-0.4 (0.7)	-0.4	-2.0-1.3	56	-0.4 (0.6)	-0.3	-1.9-0.9	55	-0.4 (0.7)	-0.5	-2.1-1.1
End of Cycle 12	56	-0.4 (0.5)	-0.3	-1.6-0.8	56	-0.5 (0.7)	-0.5	-2.0-1.0	56	-0.4 (0.7)	-0.3	-2.1-1.1	55	-0.4 (0.6)	-0.4	-1.8-1.1

TMSAS: Total MSAS score

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_31.sas@@/main/10 03AUG23:13:02

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-3.1 (Page 2 of 4)
 MSAS : Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores
 Full Analysis Set

	TMSAS				MSAS GDI				MSAS PHYS				MSAS PSYCH			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 15	44	-0.3 (0.5)	-0.2	-1.5-1.0	44	-0.3 (0.7)	-0.3	-2.4-2.0	44	-0.3 (0.6)	-0.3	-1.8-1.1	44	-0.4 (0.7)	-0.3	-1.8-1.2
End of Cycle 18	40	-0.4 (0.5)	-0.3	-1.8-1.0	40	-0.5 (0.6)	-0.5	-1.7-1.6	40	-0.4 (0.7)	-0.4	-2.0-1.7	40	-0.5 (0.6)	-0.5	-1.7-1.5
End of Cycle 21	39	-0.4 (0.5)	-0.3	-1.5-0.8	39	-0.5 (0.7)	-0.5	-2.1-1.2	39	-0.4 (0.6)	-0.3	-1.8-1.2	39	-0.5 (0.6)	-0.7	-1.9-1.2
End of Cycle 24	35	-0.3 (0.5)	-0.2	-1.3-0.8	35	-0.4 (0.8)	-0.4	-1.7-1.8	35	-0.4 (0.6)	-0.3	-1.9-0.9	35	-0.4 (0.8)	-0.5	-1.7-1.9
End of Cycle 27	32	-0.2 (0.5)	-0.2	-1.3-0.8	32	-0.4 (0.7)	-0.4	-1.7-1.4	32	-0.3 (0.6)	-0.3	-1.9-1.1	32	-0.3 (0.6)	-0.2	-1.7-1.1
End of Cycle 30	29	-0.3 (0.4)	-0.3	-1.3-0.8	29	-0.4 (0.7)	-0.4	-1.7-1.2	29	-0.4 (0.6)	-0.4	-1.8-1.0	29	-0.3 (0.7)	-0.5	-1.7-1.4
End of Cycle 33	26	-0.3 (0.5)	-0.2	-1.3-0.8	26	-0.4 (0.7)	-0.4	-1.8-1.2	26	-0.3 (0.6)	-0.2	-1.2-1.1	26	-0.4 (0.7)	-0.4	-1.6-1.2
End of Cycle 36	21	-0.3 (0.5)	-0.2	-1.2-0.8	21	-0.3 (0.7)	-0.2	-1.4-1.2	21	-0.2 (0.6)	-0.2	-1.9-1.0	21	-0.4 (0.6)	-0.3	-1.5-1.3
End of Cycle 39	20	-0.3 (0.5)	-0.2	-1.3-0.7	20	-0.4 (0.7)	-0.4	-1.8-1.3	20	-0.2 (0.7)	-0.1	-1.7-1.2	20	-0.4 (0.7)	-0.4	-1.8-1.1
End of Cycle 42	15	-0.2 (0.5)	-0.2	-1.3-0.7	15	-0.2 (0.8)	-0.4	-1.6-1.4	15	-0.3 (0.7)	-0.2	-1.8-1.1	15	-0.2 (0.7)	-0.2	-1.7-1.2
End of Cycle 45	12	-0.5 (0.5)	-0.4	-1.3-0.5	12	-0.6 (0.8)	-0.8	-1.5-0.9	12	-0.5 (0.7)	-0.6	-1.9-0.7	12	-0.5 (0.8)	-0.7	-1.6-1.0
End of Cycle 48	14	-0.3 (0.5)	-0.3	-1.3-0.7	14	-0.3 (0.8)	-0.4	-1.5-1.6	14	-0.2 (0.6)	-0.2	-1.1-0.8	14	-0.4 (0.7)	-0.5	-1.4-1.1
End of Cycle 51	10	-0.2 (0.6)	-0.2	-1.0-0.9	10	-0.4 (0.7)	-0.5	-1.3-1.2	10	-0.3 (0.8)	-0.4	-1.8-1.2	10	-0.3 (0.7)	-0.4	-1.1-1.4

TMSAS: Total MSAS score
 MSAS-GDI: MSAS Global distress index
 MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score
 MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_31.sas@@/main/10 03AUG23:13:02

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-3.1 (Page 3 of 4)
 MSAS : Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores
 Full Analysis Set

	TMSAS				MSAS GDI				MSAS PHYS				MSAS PSYCH			
	N	Mean (SD)	Median	Min- Max	N	Mean (SD)	Median	Min- Max	N	Mean (SD)	Median	Min- Max	N	Mean (SD)	Median	Min- Max
End of Cycle 54	14	-0.4 (0.5)	-0.2	-1.2- 0.4	14	-0.5 (0.6)	-0.6	-1.4- 0.9	14	-0.4 (0.6)	-0.2	-1.8- 0.4	14	-0.4 (0.6)	-0.5	-1.0- 1.2
End of Cycle 57	10	-0.3 (0.5)	-0.1	-1.1- 0.3	10	-0.5 (0.7)	-0.4	-1.4- 0.4	10	-0.3 (0.7)	-0.2	-1.9- 0.4	10	-0.3 (0.7)	-0.3	-1.2- 0.9
End of Cycle 60	8	-0.3 (0.5)	-0.2	-1.0- 0.2	8	-0.4 (0.6)	-0.3	-1.3- 0.3	8	-0.3 (0.7)	-0.3	-1.7- 0.5	8	-0.3 (0.5)	-0.2	-1.1- 0.3
End of Cycle 63	6	-0.3 (0.4)	-0.2	-1.0- 0.1	6	-0.4 (0.6)	-0.4	-1.3- 0.4	6	-0.3 (0.4)	-0.3	-1.0- 0.1	6	-0.3 (0.7)	-0.2	-1.1- 0.8
End of Cycle 66	8	-0.4 (0.5)	-0.2	-1.1- 0.2	8	-0.6 (0.7)	-0.6	-1.4- 0.2	8	-0.4 (0.8)	-0.3	-1.9- 0.6	8	-0.5 (0.6)	-0.5	-1.3- 0.4
End of Cycle 69	7	-0.2 (0.3)	-0.2	-0.8- 0.2	6	-0.5 (0.6)	-0.6	-1.3- 0.4	7	-0.1 (0.4)	-0.1	-0.7- 0.4	7	-0.3 (0.5)	-0.2	-1.0- 0.5
End of Cycle 72	7	-0.2 (0.3)	-0.1	-0.9- 0.1	7	-0.5 (0.6)	-0.5	-1.2- 0.1	7	-0.2 (0.4)	-0.1	-0.9- 0.2	7	-0.4 (0.5)	-0.2	-1.1- 0.2
End of Cycle 75	4	-0.2 (0.6)	0.0	-1.1- 0.1	4	-0.4 (0.7)	-0.1	-1.4- 0.2	4	-0.3 (0.7)	-0.1	-1.2- 0.3	4	-0.4 (0.6)	-0.3	-1.2- 0.2
End of Cycle 78	5	-0.2 (0.4)	0.0	-0.9- 0.1	5	-0.3 (0.6)	-0.1	-1.1- 0.4	5	-0.1 (0.5)	0.1	-1.0- 0.2	5	-0.5 (0.7)	-0.5	-1.4- 0.2
End of Cycle 81	2	-0.2 (0.8)	-0.2	-0.8- 0.3	2	-0.4 (1.2)	-0.4	-1.3- 0.4	2	-0.4 (0.9)	-0.4	-1.1- 0.3	2	-0.1 (1.0)	-0.1	-0.8- 0.7
End of Cycle 84	1	-0.8 (NE)	-0.8	-0.8- -0.8	1	-1.1 (NE)	-1.1	-1.1- -1.1	1	-1.0 (NE)	-1.0	-1.0- -1.0	1	-0.8 (NE)	-0.8	-0.8- -0.8
End of treatment	30	0.0 (0.6)	-0.0	-0.9- 2.3	30	0.1 (0.8)	-0.0	-1.3- 2.4	30	0.0 (0.8)	0.0	-1.7- 2.0	29	0.0 (0.8)	0.0	-1.1- 2.2
Post-treat eval 1	1	-0.4 (NE)	-0.4	-0.4- -0.4	1	-1.3 (NE)	-1.3	-1.3- -1.3	1	-0.8 (NE)	-0.8	-0.8- -0.8	1	-0.4 (NE)	-0.4	-0.4- -0.4

TMSAS: Total MSAS score
 MSAS-GDI: MSAS Global distress index
 MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score
 MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_31.sas@@/main/10 03AUG23:13:02

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-3.1 (Page 4 of 4)
 MSAS : Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores
 Full Analysis Set

	TMSAS				MSAS GDI				MSAS PHYS				MSAS PSYCH			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Post-treat eval 2	1	-0.4 (NE)	-0.4	-0.4-0.4	1	-1.3 (NE)	-1.3	-1.3-1.3	1	-0.8 (NE)	-0.8	-0.8-0.8	1	-0.4 (NE)	-0.4	-0.4-0.4

TMSAS: Total MSAS score
 MSAS-GDI: MSAS Global distress index
 MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score
 MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_31.sas@@/main/10 03AUG23:13:02

Final Version

Anhang 4-G.4.2: Responderanalyse

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.1 (Page 1 of 2)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease
Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	97	87 (89.7)
Cycle 2 Day 28	94	90 (95.7)
Cycle 3 Day 28	82	77 (93.9)
Cycle 4 Day 28	78	75 (96.2)
Cycle 5 Day 28	75	74 (98.7)
Cycle 6 Day 28	70	68 (97.1)
Cycle 7 Day 28	67	66 (98.5)
Cycle 8 Day 28	66	62 (93.9)
Cycle 9 Day 28	60	60 (100)
Cycle 10 Day 28	60	60 (100)
Cycle 11 Day 28	56	56 (100)
Cycle 12 Day 28	56	54 (96.4)
Cycle 15 Day 28	44	42 (95.5)
Cycle 18 Day 28	40	38 (95.0)
Cycle 21 Day 28	39	38 (97.4)
Cycle 24 Day 28	35	33 (94.3)
Cycle 27 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 30 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 33 Day 28	26	24 (92.3)
Cycle 36 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 39 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 42 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 45 Day 28	12	12 (100)
Cycle 48 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 51 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 54 Day 28	14	14 (100)
Cycle 57 Day 28	10	10 (100)
Cycle 60 Day 28	8	8 (100)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_21.sas@@/main/15 03AUG23:12:49

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.1 (Page 2 of 2)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease
Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 63 Day 28	6	6 (100)
Cycle 66 Day 28	8	8 (100)
Cycle 69 Day 28	7	7 (100)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100)
End of treatment	30	28 (93.3)
Post-treat eval 1	1	1 (100)
Post-treat eval 2	1	1 (100)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_21.sas@@/main/15 03AUG23:12:49

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.2 (Page 1 of 2)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >= 0.6 point decrease
 Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	97	84 (86.6)
Cycle 2 Day 28	94	85 (90.4)
Cycle 3 Day 28	82	75 (91.5)
Cycle 4 Day 28	78	71 (91.0)
Cycle 5 Day 28	75	70 (93.3)
Cycle 6 Day 28	69	66 (95.7)
Cycle 7 Day 28	67	64 (95.5)
Cycle 8 Day 28	66	60 (90.9)
Cycle 9 Day 28	60	57 (95.0)
Cycle 10 Day 28	60	57 (95.0)
Cycle 11 Day 28	56	52 (92.9)
Cycle 12 Day 28	56	51 (91.1)
Cycle 15 Day 28	44	40 (90.9)
Cycle 18 Day 28	40	39 (97.5)
Cycle 21 Day 28	39	35 (89.7)
Cycle 24 Day 28	35	32 (91.4)
Cycle 27 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 30 Day 28	29	26 (89.7)
Cycle 33 Day 28	26	24 (92.3)
Cycle 36 Day 28	21	18 (85.7)
Cycle 39 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 42 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 51 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 54 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 57 Day 28	10	10 (100)
Cycle 60 Day 28	8	8 (100)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_22.sas@@/main/7 03AUG23:12:51

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.2 (Page 2 of 2)

MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease
Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 63 Day 28	6	6 (100)
Cycle 66 Day 28	8	8 (100)
Cycle 69 Day 28	6	6 (100)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100)
End of treatment	30	24 (80.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100)
Post-treat eval 2	1	1 (100)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_22.sas@@/main/7 03AUG23:12:51

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.3 (Page 1 of 2)

MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease
Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	97	83 (85.6)
Cycle 2 Day 28	94	87 (92.6)
Cycle 3 Day 28	82	77 (93.9)
Cycle 4 Day 28	78	72 (92.3)
Cycle 5 Day 28	75	75 (100)
Cycle 6 Day 28	70	67 (95.7)
Cycle 7 Day 28	67	65 (97.0)
Cycle 8 Day 28	66	62 (93.9)
Cycle 9 Day 28	60	60 (100)
Cycle 10 Day 28	60	59 (98.3)
Cycle 11 Day 28	56	54 (96.4)
Cycle 12 Day 28	56	54 (96.4)
Cycle 15 Day 28	44	41 (93.2)
Cycle 18 Day 28	40	37 (92.5)
Cycle 21 Day 28	39	37 (94.9)
Cycle 24 Day 28	35	31 (88.6)
Cycle 27 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 30 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 33 Day 28	26	24 (92.3)
Cycle 36 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 39 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 42 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 51 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 54 Day 28	14	14 (100)
Cycle 57 Day 28	10	10 (100)
Cycle 60 Day 28	8	8 (100)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_23.sas@@/main/7 03AUG23:12:51

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.3 (Page 2 of 2)

MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease
Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 63 Day 28	6	6 (100)
Cycle 66 Day 28	8	8 (100)
Cycle 69 Day 28	7	7 (100)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100)
End of treatment	30	25 (83.3)
Post-treat eval 1	1	1 (100)
Post-treat eval 2	1	1 (100)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_23.sas@@/main/7 03AUG23:12:51

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.4 (Page 1 of 2)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease
 Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	96	87 (90.6)
Cycle 2 Day 28	93	84 (90.3)
Cycle 3 Day 28	82	73 (89.0)
Cycle 4 Day 28	78	74 (94.9)
Cycle 5 Day 28	74	68 (91.9)
Cycle 6 Day 28	69	67 (97.1)
Cycle 7 Day 28	66	63 (95.5)
Cycle 8 Day 28	64	59 (92.2)
Cycle 9 Day 28	59	54 (91.5)
Cycle 10 Day 28	59	56 (94.9)
Cycle 11 Day 28	55	51 (92.7)
Cycle 12 Day 28	55	51 (92.7)
Cycle 15 Day 28	44	42 (95.5)
Cycle 18 Day 28	40	39 (97.5)
Cycle 21 Day 28	39	36 (92.3)
Cycle 24 Day 28	35	31 (88.6)
Cycle 27 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 30 Day 28	29	27 (93.1)
Cycle 33 Day 28	26	23 (88.5)
Cycle 36 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 39 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 42 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 51 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 54 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 57 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 60 Day 28	8	8 (100)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_24.sas@@/main/7 03AUG23:12:52

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.4 (Page 2 of 2)

MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease
Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 63 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 66 Day 28	8	8 (100)
Cycle 69 Day 28	7	7 (100)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100)
Cycle 81 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100)
End of treatment	29	26 (89.7)
Post-treat eval 1	1	1 (100)
Post-treat eval 2	1	1 (100)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_24.sas@@/main/7 03AUG23:12:52

Final Version

Anhang 4-G.5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12-Fragebogen (D2201)

Anhang 4-G.5.1: Mittlere Veränderung im Studienverlauf

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-3.2 (Page 1 of 2)
 SF-12: Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 and mental component summary (MCS)
 Full Analysis Set

	PCS				MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	109	36.5 (10.0)	36.5	12.6-57.8	108	44.7 (10.3)	45.3	21.6-68.1
End of Cycle 1	100	4.1 (8.9)	4.1	-27.9 - 29.7	99	3.4 (10.4)	3.1	-20.0 - 34.5
End of Cycle 2	93	4.5 (9.9)	3.2	-15.5 - 40.2	93	5.4 (8.9)	4.8	-19.3 - 36.1
End of Cycle 3	83	5.4 (9.8)	3.2	-13.5 - 38.7	83	4.2 (8.7)	5.0	-19.3 - 21.0
End of Cycle 4	79	5.9 (9.2)	5.6	-11.8 - 38.7	79	5.4 (8.8)	5.9	-15.5 - 30.4
End of Cycle 5	74	6.5 (9.5)	4.6	-10.8 - 41.5	74	5.0 (10.1)	5.0	-28.5 - 30.1
End of Cycle 6	69	6.6 (9.5)	4.8	-7.5 - 41.5	69	4.9 (9.6)	5.7	-34.4 - 33.1
End of Cycle 7	68	6.7 (10.3)	5.7	-16.2 - 41.5	68	6.1 (10.3)	7.3	-27.6 - 30.1
End of Cycle 8	66	6.7 (10.7)	5.4	-19.4 - 40.2	66	4.8 (9.5)	5.6	-19.0 - 23.8
End of Cycle 9	60	6.2 (9.9)	4.9	-11.1 - 38.7	60	5.6 (8.1)	5.6	-14.6 - 20.1
End of Cycle 10	61	7.0 (9.7)	7.0	-16.3 - 40.2	61	6.3 (8.5)	7.4	-21.2 - 19.9
End of Cycle 11	57	6.6 (10.5)	4.3	-10.6 - 40.2	57	5.1 (9.7)	4.6	-17.8 - 27.4
End of Cycle 12	54	5.7 (11.0)	3.8	-17.9 - 41.5	54	4.5 (9.0)	3.5	-19.3 - 22.4
End of Cycle 15	45	6.4 (9.6)	3.5	-6.0 - 37.1	45	4.3 (9.7)	5.0	-16.2 - 27.3
End of Cycle 18	39	6.3 (10.8)	5.5	-8.4 - 36.8	39	3.8 (9.7)	6.8	-17.3 - 20.7
End of Cycle 21	39	5.8 (9.9)	4.7	-11.4 - 38.7	39	6.0 (7.9)	3.8	-8.2 - 20.8
End of Cycle 24	35	6.5 (10.6)	4.8	-8.7 - 40.2	35	4.9 (10.0)	4.7	-18.5 - 22.2
End of Cycle 27	30	4.1 (12.8)	3.6	-20.6 - 40.2	30	4.2 (9.2)	5.0	-12.8 - 17.4
End of Cycle 30	27	4.7 (12.0)	3.5	-21.4 - 39.7	27	6.8 (10.7)	6.8	-11.5 - 22.8
End of Cycle 33	26	4.9 (10.3)	1.7	-8.5 - 40.2	26	3.5 (8.6)	3.0	-17.0 - 17.1
End of Cycle 36	18	5.0 (13.0)	5.9	-16.7 - 40.0	18	2.7 (10.3)	2.5	-15.8 - 19.5
End of Cycle 39	16	4.4 (11.9)	2.4	-7.2 - 40.0	16	3.7 (7.7)	2.3	-6.0 - 15.9
End of Cycle 42	11	8.3 (14.5)	4.3	-4.5 - 40.0	11	-0.2 (11.0)	-1.3	-24.4 - 14.4
End of Cycle 45	9	8.9 (14.1)	5.2	-5.8 - 40.2	9	2.0 (13.3)	1.5	-24.3 - 17.1
End of Cycle 48	8	5.9 (6.3)	4.1	-1.2 - 20.2	8	0.7 (9.9)	1.8	-17.1 - 15.5
End of Cycle 51	8	8.3 (14.1)	6.0	-6.9 - 38.7	8	5.2 (7.9)	4.6	-9.5 - 17.2
End of Cycle 54	9	7.5 (13.6)	4.5	-5.7 - 36.4	9	-1.5 (14.1)	1.8	-35.5 - 13.9
End of Cycle 57	8	4.8 (13.0)	-2.6	-3.3 - 30.9	8	4.4 (9.5)	3.7	-9.6 - 16.5
End of Cycle 60	6	4.2 (8.1)	2.8	-2.8 - 18.5	6	0.2 (5.4)	0.7	-9.7 - 5.1

Physical component summary (PCS) and Mental component summary (MCS)

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_32.sas@@/main/4 03AUG23:13:05

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-3.2 (Page 2 of 2)
 SF-12: Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 and mental component summary (MCS)
 Full Analysis Set

	PCS				MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	4	6.9 (9.2)	7.3	-4.8 - 17.6	4	2.3 (10.5)	-2.1	-4.6 - 17.8
End of Cycle 66	6	3.1 (8.5)	2.8	-8.3 - 15.6	6	0.6 (4.8)	0.1	-5.4 - 8.0
End of Cycle 69	3	6.1 (11.2)	0.5	-1.2 - 19.1	3	7.3 (5.0)	6.6	2.6 - 12.6
End of Cycle 72	2	6.6 (15.0)	6.6	-4.0 - 17.2	2	5.7 (3.1)	5.7	3.5 - 7.9
End of treatment	31	-2.6 (8.1)	-2.8	-27.4 - 15.1	31	0.3 (10.3)	0.1	-22.9 - 21.5

Physical component summary (PCS) and Mental component summary (MCS)

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_32.sas@@/main/4 03AUG23:13:05

Final Version

Anhang 4-G.5.2: Responderanalyse

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.5 (Page 1 of 2)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase
Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	100	28 (28.0)
Cycle 2 Day 28	93	23 (24.7)
Cycle 3 Day 28	83	27 (32.5)
Cycle 4 Day 28	79	24 (30.4)
Cycle 5 Day 28	74	23 (31.1)
Cycle 6 Day 28	69	20 (29.0)
Cycle 7 Day 28	68	27 (39.7)
Cycle 8 Day 28	66	23 (34.8)
Cycle 9 Day 28	60	16 (26.7)
Cycle 10 Day 28	61	21 (34.4)
Cycle 11 Day 28	57	19 (33.3)
Cycle 12 Day 28	54	17 (31.5)
Cycle 15 Day 28	45	13 (28.9)
Cycle 18 Day 28	39	13 (33.3)
Cycle 21 Day 28	39	14 (35.9)
Cycle 24 Day 28	35	12 (34.3)
Cycle 27 Day 28	30	10 (33.3)
Cycle 30 Day 28	27	8 (29.6)
Cycle 33 Day 28	26	8 (30.8)
Cycle 36 Day 28	18	6 (33.3)
Cycle 39 Day 28	16	3 (18.8)
Cycle 42 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 45 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 48 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 51 Day 28	8	3 (37.5)
Cycle 54 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 57 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 60 Day 28	6	1 (16.7)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_25.sas@@/main/6 03AUG23:12:56

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.5 (Page 2 of 2)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7 point increase
Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 63 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 66 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 69 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 72 Day 28	2	1 (50.0)
End of treatment	31	2 (6.5)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_25.sas@@/main/6 03AUG23:12:56

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.6 (Page 1 of 2)

SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase
Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	99	24 (24.2)
Cycle 2 Day 28	93	27 (29.0)
Cycle 3 Day 28	83	21 (25.3)
Cycle 4 Day 28	79	24 (30.4)
Cycle 5 Day 28	74	22 (29.7)
Cycle 6 Day 28	69	22 (31.9)
Cycle 7 Day 28	68	27 (39.7)
Cycle 8 Day 28	66	23 (34.8)
Cycle 9 Day 28	60	19 (31.7)
Cycle 10 Day 28	61	22 (36.1)
Cycle 11 Day 28	57	18 (31.6)
Cycle 12 Day 28	54	16 (29.6)
Cycle 15 Day 28	45	15 (33.3)
Cycle 18 Day 28	39	12 (30.8)
Cycle 21 Day 28	39	12 (30.8)
Cycle 24 Day 28	35	13 (37.1)
Cycle 27 Day 28	30	9 (30.0)
Cycle 30 Day 28	27	12 (44.4)
Cycle 33 Day 28	26	7 (26.9)
Cycle 36 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 39 Day 28	16	4 (25.0)
Cycle 42 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 45 Day 28	9	3 (33.3)
Cycle 48 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 51 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 54 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 57 Day 28	8	3 (37.5)
Cycle 60 Day 28	6	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_26.sas@@/main/6 03AUG23:12:59

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 3-2.6 (Page 2 of 2)

SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase
Full Analysis Set

Time point	All patients N=116	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 63 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 66 Day 28	6	0
Cycle 69 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 72 Day 28	2	0
End of treatment	31	6 (19.4)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t3_26.sas@@/main/6 03AUG23:12:59

Final Version

Anhang 4-G.6: UE von besonderem Interesse (D2201)

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-5.1 (Page 1 of 5)

AESI - regardless of study drug relationship, by preferred term and maximum CTC grade - All grades and Grade3/4 Safety Set

AE of special interest Preferred term	All patients	
	N=116	
	All grades	Grade 3/4
	n (%)	n (%)
Severe infections		
-Total	77 (66.4)	37 (31.9)
Viral upper respiratory tract infection	20 (17.2)	0
Urinary tract infection	17 (14.7)	3 (2.6)
Pneumonia	16 (13.8)	10 (8.6)
Upper respiratory tract infection	13 (11.2)	2 (1.7)
Sepsis	11 (9.5)	11 (9.5)
Bronchitis	9 (7.8)	0
Cystitis	7 (6.0)	0
Herpes zoster	6 (5.2)	1 (0.9)
Oral herpes	6 (5.2)	0
Sinusitis	6 (5.2)	1 (0.9)
Erysipelas	5 (4.3)	2 (1.7)
Gastroenteritis	5 (4.3)	0
Influenza	4 (3.4)	0
Tooth infection	4 (3.4)	0
Wound infection	4 (3.4)	1 (0.9)
Candida infection	3 (2.6)	0
Folliculitis	2 (1.7)	0
Gastroenteritis viral	2 (1.7)	0
Peritonitis	2 (1.7)	1 (0.9)
Pyelonephritis	2 (1.7)	0
Pyoderma	2 (1.7)	0

- AESIs are sorted by descending frequency of all grades column and preferred terms are sorted in descending frequency of all grades column within each AESI.

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-5.1 (Page 2 of 5)

AESI - regardless of study drug relationship, by preferred term and maximum CTC grade - All grades and Grade3/4 Safety Set

AE of special interest Preferred term	All patients			
	N=116			
	All grades		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)
Rhinitis	2	(1.7)	0	
Abdominal abscess	1	(0.9)	0	
Acute sinusitis	1	(0.9)	0	
Bacterial vaginosis	1	(0.9)	0	
Bacteriuria	1	(0.9)	0	
Campylobacter colitis	1	(0.9)	1	(0.9)
Cellulitis	1	(0.9)	1	(0.9)
Chronic sinusitis	1	(0.9)	0	
Clostridial infection	1	(0.9)	0	
Clostridium difficile colitis	1	(0.9)	1	(0.9)
Clostridium difficile infection	1	(0.9)	0	
Conjunctivitis	1	(0.9)	0	
Endocarditis	1	(0.9)	1	(0.9)
Enterobacter sepsis	1	(0.9)	1	(0.9)
Escherichia infection	1	(0.9)	0	
Escherichia sepsis	1	(0.9)	1	(0.9)
Escherichia urinary tract infection	1	(0.9)	0	
Food poisoning	1	(0.9)	0	
Furuncle	1	(0.9)	0	
Gastrointestinal infection	1	(0.9)	0	
Genital infection fungal	1	(0.9)	0	
Groin abscess	1	(0.9)	0	
Herpes simplex	1	(0.9)	1	(0.9)

- AESIs are sorted by descending frequency of all grades column and preferred terms are sorted in descending frequency of all grades column within each AESI.

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-5.1 (Page 3 of 5)

AESI - regardless of study drug relationship, by preferred term and maximum CTC grade - All grades and Grade3/4 Safety Set

AE of special interest Preferred term	All patients			
	N=116			
	All grades		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)
Hordeolum	1	(0.9)	0	
Infected skin ulcer	1	(0.9)	0	
Infection	1	(0.9)	1	(0.9)
Intervertebral discitis	1	(0.9)	0	
Localised infection	1	(0.9)	0	
Lower respiratory tract infection	1	(0.9)	0	
Lung infection	1	(0.9)	1	(0.9)
Malaria	1	(0.9)	1	(0.9)
Nasopharyngitis	1	(0.9)	0	
Nocardiosis	1	(0.9)	1	(0.9)
Oral candidiasis	1	(0.9)	0	
Otitis externa	1	(0.9)	1	(0.9)
Otitis media	1	(0.9)	1	(0.9)
Paronychia	1	(0.9)	0	
Pharyngitis	1	(0.9)	0	
Pharyngitis streptococcal	1	(0.9)	0	
Pseudomembranous colitis	1	(0.9)	1	(0.9)
Pulpitis dental	1	(0.9)	1	(0.9)
Rectal abscess	1	(0.9)	1	(0.9)
Respiratory tract infection	1	(0.9)	0	
Respiratory tract infection viral	1	(0.9)	0	
Skin bacterial infection	1	(0.9)	1	(0.9)
Skin infection	1	(0.9)	0	

- AESIs are sorted by descending frequency of all grades column and preferred terms are sorted in descending frequency of all grades column within each AESI.

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-5.1 (Page 4 of 5)

AESI - regardless of study drug relationship, by preferred term and maximum CTC grade - All grades and Grade3/4 Safety Set

AE of special interest Preferred term	All patients			
	N=116			
	All grades		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)
Skin papilloma	1	(0.9)	0	
Splenic abscess	1	(0.9)	1	(0.9)
Splenic infection	1	(0.9)	1	(0.9)
Staphylococcal infection	1	(0.9)	0	
Staphylococcal sepsis	1	(0.9)	1	(0.9)
Streptococcal infection	1	(0.9)	1	(0.9)
Trichomoniasis	1	(0.9)	0	
Urethritis	1	(0.9)	1	(0.9)
Viral infection	1	(0.9)	0	
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.9)	0	
Leukopenia				
-Total	26	(22.4)	21	(18.1)
Neutropenia	17	(14.7)	13	(11.2)
Febrile neutropenia	10	(8.6)	9	(7.8)
Leukopenia	7	(6.0)	6	(5.2)
Lymphopenia	2	(1.7)	1	(0.9)
Neutrophil count decreased	2	(1.7)	1	(0.9)
Agranulocytosis	1	(0.9)	1	(0.9)
Granulocytopenia	1	(0.9)	1	(0.9)
White blood cell count decreased	1	(0.9)	0	

Pulmonary Toxicity (including pleural effusion and interstitial lung disease)

- AESIs are sorted by descending frequency of all grades column and preferred terms are sorted in descending frequency of all grades column within each AESI.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_51.sas@@/main/3 03AUG23:14:16

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-5.1 (Page 5 of 5)

AESI - regardless of study drug relationship, by preferred term and maximum CTC grade - All grades and Grade3/4 Safety Set

AE of special interest Preferred term	All patients			
	N=116			
	All grades		Grade 3/4	
	n	(%)	n	(%)
-Total	16	(13.8)	5	(4.3)
Pleural effusion	14	(12.1)	5	(4.3)
Interstitial lung disease	2	(1.7)	0	
Lung infiltration	1	(0.9)	0	
Pneumonitis	1	(0.9)	0	
Cardiac dysfunction				
-Total	11	(9.5)	6	(5.2)
Cardiac failure	6	(5.2)	3	(2.6)
Pulmonary oedema	3	(2.6)	0	
Cardiac failure chronic	1	(0.9)	1	(0.9)
Cardiac failure congestive	1	(0.9)	1	(0.9)
Ejection fraction decreased	1	(0.9)	1	(0.9)
Left ventricular failure	1	(0.9)	1	(0.9)
Right ventricular failure	1	(0.9)	0	
Reproductive and developmental toxicity				
-Total	4	(3.4)	2	(1.7)
Phimosis	2	(1.7)	1	(0.9)
Aplasia	1	(0.9)	1	(0.9)
Hydrocele	1	(0.9)	0	

- AESIs are sorted by descending frequency of all grades column and preferred terms are sorted in descending frequency of all grades column within each AESI.

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-5.4 (Page 1 of 2)
 Serious AESI - regardless of study drug relationship, by preferred term
 Safety Set

Serious AESI Preferred term	All patients (N=116)	
	n	(%)
Severe infections	36	(31.0)
Pneumonia	11	(9.5)
Sepsis	10	(8.6)
Urinary tract infection	5	(4.3)
Erysipelas	2	(1.7)
Bronchitis	1	(0.9)
Campylobacter colitis	1	(0.9)
Cellulitis	1	(0.9)
Clostridium difficile colitis	1	(0.9)
Endocarditis	1	(0.9)
Escherichia urinary tract infection	1	(0.9)
Gastroenteritis	1	(0.9)
Herpes zoster	1	(0.9)
Infection	1	(0.9)
Intervertebral discitis	1	(0.9)
Lung infection	1	(0.9)
Malaria	1	(0.9)
Nocardiosis	1	(0.9)
Otitis externa	1	(0.9)
Otitis media	1	(0.9)
Peritonitis	1	(0.9)
Sinusitis	1	(0.9)
Skin bacterial infection	1	(0.9)
Splenic infection	1	(0.9)
Staphylococcal sepsis	1	(0.9)
Upper respiratory tract infection	1	(0.9)

- AESIs are sorted by descending frequency of all grades column and preferred terms are sorted in descending frequency of all grades column within each AESI.

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_54.sas@@/main/4 03AUG23:14:18

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-5.4 (Page 2 of 2)
 Serious AESI - regardless of study drug relationship, by preferred term
 Safety Set

Serious AESI Preferred term	All patients (N=116)	
	n	(%)
Urethritis	1	(0.9)
Wound infection	1	(0.9)
Leukopenia	8	(6.9)
Febrile neutropenia	6	(5.2)
Granulocytopenia	1	(0.9)
Neutropenia	1	(0.9)
Pulmonary Toxicity (including pleural effusion and interstitial lung disease)	6	(5.2)
Pleural effusion	5	(4.3)
Pneumonitis	1	(0.9)
Cardiac dysfunction	5	(4.3)
Cardiac failure	2	(1.7)
Cardiac failure chronic	1	(0.9)
Cardiac failure congestive	1	(0.9)
Left ventricular failure	1	(0.9)
Right ventricular failure	1	(0.9)
Reproductive and developmental toxicity	1	(0.9)
Aplasia	1	(0.9)

- AESIs are sorted by descending frequency of all grades column and preferred terms are sorted in descending frequency of all grades column within each AESI.

- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_54.sas@@/main/4 03AUG23:14:18

Final Version

Anhang 4-G.7: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (D2201)

Anhang 4-G.7.1: UE

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 1 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
-Any primary system organ class						
-Total	2 (1.7)	9 (7.8)	54 (46.6)	51 (44.0)	0	116 (100)
Blood and lymphatic system disorders						
-Total	2 (1.7)	13 (11.2)	35 (30.2)	21 (18.1)	1 (0.9)	72 (62.1)
Anaemia	1 (0.9)	8 (6.9)	29 (25.0)	4 (3.4)	0	42 (36.2)
Thrombocytopenia	2 (1.7)	6 (5.2)	6 (5.2)	9 (7.8)	0	23 (19.8)
Neutropenia	0	4 (3.4)	9 (7.8)	4 (3.4)	0	17 (14.7)
Febrile neutropenia	0	1 (0.9)	8 (6.9)	1 (0.9)	0	10 (8.6)
Leukocytosis	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)	0	7 (6.0)
Leukopenia	1 (0.9)	0	6 (5.2)	0	0	7 (6.0)
Splenic infarction	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.6)
Coagulopathy	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Lymphopenia	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Agranulocytosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Cytopenia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Disseminated intravascular coagulation	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Eosinophilia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Granulocytopenia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Haemorrhagic anaemia	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Lymphadenopathy	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Mastocytosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Monocytosis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Thrombocytosis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)

Cardiac disorders

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 2 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
-Total	11 (9.5)	11 (9.5)	5 (4.3)	8 (6.9)	0	35 (30.2)
Cardiac failure	0	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	6 (5.2)
Tachycardia	1 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	5 (4.3)
Angina pectoris	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	0	4 (3.4)
Coronary artery disease	0	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	4 (3.4)
Sinus bradycardia	4 (3.4)	0	0	0	0	4 (3.4)
Atrioventricular block	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.6)
Bradycardia	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	0	3 (2.6)
Sinus tachycardia	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.6)
Aortic valve stenosis	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Atrial fibrillation	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Cardiac arrest	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Mitral valve incompetence	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Myocardial infarction	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Ventricular tachycardia	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Acute myocardial infarction	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Aortic valve calcification	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Aortic valve incompetence	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Bundle branch block right	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Cardiac failure chronic	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cardiac failure congestive	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cardiac flutter	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Cardiac valve disease	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Extrasystoles	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Heart valve incompetence	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Left ventricular failure	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Mitral valve calcification	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 3 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Palpitations	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Right ventricular failure	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Supraventricular tachycardia	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Tricuspid valve incompetence	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Congenital, familial and genetic disorders						
-Total	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	4 (3.4)
Phimosis	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Aplasia	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hydrocele	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Ear and labyrinth disorders						
-Total	7 (6.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	9 (7.8)
Vertigo	6 (5.2)	0	0	0	0	6 (5.2)
Ear discomfort	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Ear disorder	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Hypoacusis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Sudden hearing loss	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Endocrine disorders						
-Total	2 (1.7)	3 (2.6)	0	0	0	5 (4.3)
Hyperthyroidism	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	0	3 (2.6)
Hyperparathyroidism	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Hypothyroidism	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

Eye disorders

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 4 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
-Total	14 (12.1)	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	18 (15.5)
Conjunctival haemorrhage	4 (3.4)	0	0	0	0	4 (3.4)
Cataract	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)
Eyelid oedema	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.6)
Eye swelling	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)
Photopsia	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Vision blurred	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Dry eye	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Erythema of eyelid	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Eye pain	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Ocular hyperaemia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Papilloedema	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Periorbital oedema	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Retinopathy hypertensive	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Uveitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Vitreous haemorrhage	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders						
-Total	26 (22.4)	51 (44.0)	26 (22.4)	8 (6.9)	0	111 (95.7)
Nausea	46 (39.7)	40 (34.5)	7 (6.0)	1 (0.9)	0	94 (81.0)
Vomiting	45 (38.8)	24 (20.7)	7 (6.0)	1 (0.9)	0	77 (66.4)
Diarrhoea	37 (31.9)	19 (16.4)	9 (7.8)	0	0	65 (56.0)
Abdominal pain	20 (17.2)	9 (7.8)	5 (4.3)	0	0	34 (29.3)
Constipation	22 (19.0)	6 (5.2)	1 (0.9)	0	0	29 (25.0)
Ascites	2 (1.7)	7 (6.0)	3 (2.6)	1 (0.9)	0	13 (11.2)
Abdominal pain upper	5 (4.3)	3 (2.6)	3 (2.6)	0	0	11 (9.5)
Abdominal distension	4 (3.4)	3 (2.6)	0	0	0	7 (6.0)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 5 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Dyspepsia	3 (2.6)	4 (3.4)	0	0	0	7 (6.0)
Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.9)	5 (4.3)	1 (0.9)	0	7 (6.0)
Flatulence	5 (4.3)	1 (0.9)	0	0	0	6 (5.2)
Abdominal discomfort	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0	0	5 (4.3)
Haemorrhoids	1 (0.9)	4 (3.4)	0	0	0	5 (4.3)
Dry mouth	4 (3.4)	0	0	0	0	4 (3.4)
Gastrooesophageal reflux disease	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	0	4 (3.4)
Gingival bleeding	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.6)
Stomatitis	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	3 (2.6)
Abdominal hernia	0	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)
Abdominal tenderness	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Colitis	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Gastric ulcer	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Gastritis	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)
Gastrointestinal disorder	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Haemorrhoidal haemorrhage	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Melaena	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Mouth ulceration	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Oesophageal varices haemorrhage	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Peptic ulcer	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Poor dental condition	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Rectal haemorrhage	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Varices oesophageal	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)
Abdominal pain lower	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Anal prolapse	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 6 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Cheilitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Duodenal polyp	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Dysphagia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Enteritis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Enterocolitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Faeces soft	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Food poisoning	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Gastric haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Gastric varices	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Gastric varices haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Gastritis erosive	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Gastritis haemorrhagic	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Gastroduodenitis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Gastrointestinal inflammation	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Gastrointestinal toxicity	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Gastrointestinal ulcer haemorrhage	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Inguinal hernia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Intestinal haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Intestinal mass	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Lip haematoma	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Lip oedema	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Oesophageal haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Oesophagitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Oral pain	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Pancreatitis acute	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Pancreatitis chronic	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Portal hypertensive gastropathy	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 7 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Proctalgia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Small intestinal obstruction	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Toothache	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Umbilical hernia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Umbilical hernia, obstructive	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions						
-Total	17 (14.7)	35 (30.2)	24 (20.7)	8 (6.9)	0	84 (72.4)
Oedema peripheral	17 (14.7)	20 (17.2)	5 (4.3)	0	0	42 (36.2)
Fatigue	11 (9.5)	12 (10.3)	9 (7.8)	2 (1.7)	0	34 (29.3)
Pyrexia	17 (14.7)	11 (9.5)	6 (5.2)	0	0	34 (29.3)
Pain	1 (0.9)	3 (2.6)	3 (2.6)	0	0	7 (6.0)
Chills	6 (5.2)	0	0	0	0	6 (5.2)
Oedema	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	6 (5.2)
Asthenia	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0	0	5 (4.3)
General physical health deterioration	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	4 (3.4)
Generalised oedema	0	0	3 (2.6)	1 (0.9)	0	4 (3.4)
Influenza like illness	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	0	3 (2.6)
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	3 (2.6)	0	3 (2.6)
Disease progression	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Malaise	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Peripheral swelling	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Chest discomfort	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Cyst	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 8 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Drug intolerance	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Gait disturbance	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Local swelling	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Localised oedema	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Performance status decreased	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Secretion discharge	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Hepatobiliary disorders						
-Total	4 (3.4)	4 (3.4)	8 (6.9)	2 (1.7)	0	18 (15.5)
Cholelithiasis	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0	0	4 (3.4)
Hepatic failure	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	3 (2.6)
Hyperbilirubinaemia	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)
Portal hypertension	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)
Cholecystitis	0	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)
Hepatic cyst	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Bile duct stenosis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Cholecystitis chronic	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Gallbladder polyp	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Hepatic cirrhosis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hepatic function abnormal	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Hepatic pain	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Hepatic steatosis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Hepatorenal syndrome	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Jaundice	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Immune system disorders						
-Total	1 (0.9)	2 (1.7)	0	1 (0.9)	0	4 (3.4)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 9 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Hypersensitivity	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.6)
Anaphylactic shock	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Seasonal allergy	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Infections and infestations						
-Total	14 (12.1)	26 (22.4)	28 (24.1)	9 (7.8)	0	77 (66.4)
Viral upper respiratory tract infection	17 (14.7)	3 (2.6)	0	0	0	20 (17.2)
Urinary tract infection	2 (1.7)	12 (10.3)	3 (2.6)	0	0	17 (14.7)
Pneumonia	0	6 (5.2)	10 (8.6)	0	0	16 (13.8)
Upper respiratory tract infection	6 (5.2)	5 (4.3)	2 (1.7)	0	0	13 (11.2)
Sepsis	0	0	4 (3.4)	7 (6.0)	0	11 (9.5)
Bronchitis	1 (0.9)	8 (6.9)	0	0	0	9 (7.8)
Cystitis	0	7 (6.0)	0	0	0	7 (6.0)
Herpes zoster	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (0.9)	0	0	6 (5.2)
Oral herpes	3 (2.6)	3 (2.6)	0	0	0	6 (5.2)
Sinusitis	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (0.9)	0	0	6 (5.2)
Erysipelas	0	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0	5 (4.3)
Gastroenteritis	2 (1.7)	3 (2.6)	0	0	0	5 (4.3)
Influenza	4 (3.4)	0	0	0	0	4 (3.4)
Tooth infection	1 (0.9)	3 (2.6)	0	0	0	4 (3.4)
Wound infection	0	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	4 (3.4)
Candida infection	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.6)
Folliculitis	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Gastroenteritis viral	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Peritonitis	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Pyelonephritis	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 10 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Pyoderma	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)
Rhinitis	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Abdominal abscess	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Acute sinusitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Bacterial vaginosis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Bacteriuria	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Campylobacter colitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Cellulitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Chronic sinusitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Clostridial infection	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Clostridium difficile colitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Clostridium difficile infection	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Conjunctivitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Endocarditis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Enterobacter sepsis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Escherichia infection	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Escherichia sepsis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Escherichia urinary tract infection	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Furuncle	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Gastrointestinal infection	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Genital infection fungal	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Groin abscess	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Herpes simplex	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Hordeolum	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Infected skin ulcer	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Infection	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 11 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Intervertebral discitis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Localised infection	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Lower respiratory tract infection	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Lung infection	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Malaria	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Nasopharyngitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Nocardiosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Oral candidiasis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Otitis externa	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Otitis media	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Paronychia	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Pharyngitis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Pharyngitis streptococcal	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Pseudomembranous colitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Pulpitis dental	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Rectal abscess	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Respiratory tract infection	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Respiratory tract infection viral	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Skin bacterial infection	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Skin infection	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Splenic abscess	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Splenic infection	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Staphylococcal infection	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Staphylococcal sepsis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Streptococcal infection	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Trichomoniasis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Urethritis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 12 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Viral infection	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Vulvovaginal mycotic infection	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications						
-Total	10 (8.6)	9 (7.8)	5 (4.3)	1 (0.9)	0	25 (21.6)
Contusion	4 (3.4)	3 (2.6)	0	0	0	7 (6.0)
Fall	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.6)
Laceration	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.6)
Post procedural haematoma	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Transfusion reaction	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Ankle fracture	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Eye injury	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Iliotibial band syndrome	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Ligament sprain	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Meniscus injury	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Muscle strain	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Periorbital haematoma	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Post procedural haemorrhage	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Postoperative ileus	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Procedural pain	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Stoma site haemorrhage	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Stress fracture	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Subdural haematoma	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Transfusion related complication	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Wound	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 13 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Wound dehiscence	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Wound haemorrhage	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Investigations						
-Total	10 (8.6)	25 (21.6)	21 (18.1)	9 (7.8)	0	65 (56.0)
Electrocardiogram QT prolonged	7 (6.0)	5 (4.3)	1 (0.9)	0	0	13 (11.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.9)	5 (4.3)	3 (2.6)	2 (1.7)	0	11 (9.5)
Lipase increased	0	5 (4.3)	3 (2.6)	3 (2.6)	0	11 (9.5)
Weight decreased	6 (5.2)	4 (3.4)	0	0	0	10 (8.6)
Blood alkaline phosphatase increased	0	4 (3.4)	5 (4.3)	0	0	9 (7.8)
Amylase increased	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.6)	0	7 (6.0)
Alanine aminotransferase increased	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.6)	0	0	6 (5.2)
Blood creatinine increased	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	6 (5.2)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.9)	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	5 (4.3)
C-reactive protein increased	0	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	5 (4.3)
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.9)	2 (1.7)	0	1 (0.9)	0	4 (3.4)
Blood bilirubin increased	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	0	4 (3.4)
Blood glucose increased	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	4 (3.4)
Weight increased	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	4 (3.4)
International normalised ratio increased	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Neutrophil count decreased	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Platelet count decreased	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 14 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Troponin increased	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Bilirubin conjugated increased	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Bleeding time prolonged	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Blood albumin decreased	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Blood calcium decreased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Blood creatinine decreased	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Blood lactate dehydrogenase decreased	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Blood magnesium decreased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Blood sodium decreased	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Blood testosterone decreased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Blood urea increased	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Coagulation time prolonged	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Ejection fraction decreased	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Electrocardiogram QT interval abnormal	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Electrocardiogram ST segment depression	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Eosinophil count increased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Glycosylated haemoglobin increased	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Haemoglobin decreased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Inspiratory capacity decreased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Lipase	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Liver function test abnormal	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Liver function test increased	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 15 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Neutrophil count increased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Portal vein pressure increased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Quality of life decreased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Serum ferritin decreased	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Serum ferritin increased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
White blood cell count decreased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
White blood cell count increased	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders						
-Total	13 (11.2)	13 (11.2)	21 (18.1)	3 (2.6)	0	50 (43.1)
Decreased appetite	6 (5.2)	4 (3.4)	1 (0.9)	0	0	11 (9.5)
Hypokalaemia	5 (4.3)	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (0.9)	0	11 (9.5)
Hyperglycaemia	1 (0.9)	3 (2.6)	5 (4.3)	0	0	9 (7.8)
Hyperkalaemia	3 (2.6)	1 (0.9)	3 (2.6)	0	0	7 (6.0)
Hypomagnesaemia	6 (5.2)	1 (0.9)	0	0	0	7 (6.0)
Hypocalcaemia	3 (2.6)	3 (2.6)	0	0	0	6 (5.2)
Diabetes mellitus	0	2 (1.7)	3 (2.6)	0	0	5 (4.3)
Gout	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0	0	5 (4.3)
Dehydration	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	4 (3.4)
Hyponatraemia	3 (2.6)	0	1 (0.9)	0	0	4 (3.4)
Hyperuricaemia	2 (1.7)	0	0	1 (0.9)	0	3 (2.6)
Hypoalbuminaemia	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.6)
Tumour lysis syndrome	0	0	3 (2.6)	0	0	3 (2.6)
Folate deficiency	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Hypercalcaemia	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Cachexia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 16 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Diabetes mellitus inadequate control	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Failure to thrive	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Food intolerance	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Haemochromatosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Hypermagnesaemia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Hyperphagia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Hypoglycaemia	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hypophosphataemia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Hypovitaminosis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Iron deficiency	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Iron overload	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Malnutrition	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
-Total	24 (20.7)	29 (25.0)	11 (9.5)	0	0	64 (55.2)
Back pain	14 (12.1)	10 (8.6)	2 (1.7)	0	0	26 (22.4)
Arthralgia	15 (12.9)	5 (4.3)	4 (3.4)	0	0	24 (20.7)
Musculoskeletal pain	14 (12.1)	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0	19 (16.4)
Muscle spasms	10 (8.6)	3 (2.6)	0	0	0	13 (11.2)
Myalgia	6 (5.2)	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	9 (7.8)
Pain in extremity	3 (2.6)	5 (4.3)	1 (0.9)	0	0	9 (7.8)
Bone pain	5 (4.3)	0	1 (0.9)	0	0	6 (5.2)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	4 (3.4)
Neck pain	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	0	4 (3.4)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 17 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Arthritis	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.6)
Joint swelling	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.6)
Musculoskeletal chest pain	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.6)
Musculoskeletal stiffness	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.6)
Flank pain	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Osteoarthritis	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)
Spinal pain	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)
Tendonitis	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)
Bursitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Diastasis recti abdominis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Joint lock	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Limb discomfort	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Muscle haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Muscle tightness	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Muscular weakness	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Musculoskeletal discomfort	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Neck mass	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Osteolysis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Osteonecrosis of jaw	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Osteopenia	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Osteosclerosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Periarthritis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Plantar fasciitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Polyarthritis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Polymyalgia rheumatica	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Tendon pain	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 18 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)						
-Total	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.4)	11 (9.5)	0	19 (16.4)
Acute myeloid leukaemia	0	0	2 (1.7)	5 (4.3)	0	7 (6.0)
Acute leukaemia	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Adenocarcinoma of colon	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Gastrointestinal tract adenoma	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Haematological malignancy	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Lung neoplasm malignant	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Melanocytic naevus	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Myelofibrosis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Non-Hodgkin's lymphoma recurrent	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Seborrhoeic keratosis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Skin papilloma	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Squamous cell carcinoma	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Tumour compression	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nervous system disorders						
-Total	32 (27.6)	16 (13.8)	8 (6.9)	1 (0.9)	0	57 (49.1)
Headache	20 (17.2)	7 (6.0)	2 (1.7)	0	0	29 (25.0)
Dizziness	16 (13.8)	0	0	0	0	16 (13.8)
Disturbance in attention	8 (6.9)	0	0	0	0	8 (6.9)
Paraesthesia	6 (5.2)	0	0	0	0	6 (5.2)
Memory impairment	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	5 (4.3)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 19 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Hypoaesthesia	4 (3.4)	0	0	0	0	4 (3.4)
Tremor	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	0	4 (3.4)
Seizure	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)
Somnolence	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.6)
Cerebrovascular accident	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Sciatica	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Cerebral artery stenosis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Diabetic neuropathy	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Dysarthria	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Dysgeusia	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Dystonia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Hepatic encephalopathy	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Intracranial aneurysm	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Lethargy	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Loss of consciousness	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Narcolepsy	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Neuralgia	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Neuropathy peripheral	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Restless legs syndrome	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Sedation	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Syncope	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Psychiatric disorders						
-Total	19 (16.4)	19 (16.4)	2 (1.7)	0	0	40 (34.5)
Depression	9 (7.8)	4 (3.4)	0	0	0	13 (11.2)
Insomnia	7 (6.0)	5 (4.3)	0	0	0	12 (10.3)
Anxiety	4 (3.4)	4 (3.4)	1 (0.9)	0	0	9 (7.8)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 20 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Sleep disorder	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	0	4 (3.4)
Mental status changes	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)
Depressed mood	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)
Hallucination	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)
Irritability	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Abnormal dreams	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Agitation	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Anxiety disorder	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Confusional state	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Delirium	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Mood altered	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Restlessness	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Seasonal affective disorder	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Renal and urinary disorders						
-Total	9 (7.8)	7 (6.0)	6 (5.2)	3 (2.6)	0	25 (21.6)
Renal failure	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (0.9)	0	7 (6.0)
Acute kidney injury	0	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)	0	5 (4.3)
Urinary retention	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)
Pollakiuria	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)
Bladder spasm	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Calculus urinary	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Dysuria	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Haematuria	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Leukocyturia	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Nocturia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Oliguria	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 21 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Proteinuria	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Renal colic	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Renal cyst	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Renal cyst haemorrhage	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Renal impairment	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Urethral stenosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Urinary incontinence	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Reproductive system and breast disorders						
-Total	6 (5.2)	1 (0.9)	4 (3.4)	0	0	11 (9.5)
Gynaecomastia	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Prostatitis	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Breast discomfort	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Menorrhagia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Nipple pain	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Ovarian cyst	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Scrotal oedema	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Vaginal haemorrhage	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Vulvovaginal inflammation	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
-Total	28 (24.1)	23 (19.8)	13 (11.2)	4 (3.4)	0	68 (58.6)
Cough	11 (9.5)	10 (8.6)	1 (0.9)	0	0	22 (19.0)
Dyspnoea	8 (6.9)	6 (5.2)	6 (5.2)	1 (0.9)	0	21 (18.1)
Epistaxis	7 (6.0)	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)	0	14 (12.1)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 22 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Pleural effusion	1 (0.9)	8 (6.9)	5 (4.3)	0	0	14 (12.1)
Oropharyngeal pain	5 (4.3)	1 (0.9)	0	0	0	6 (5.2)
Bronchospasm	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	0	3 (2.6)
Dyspnoea exertional	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.6)
Productive cough	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.6)
Pulmonary oedema	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	0	3 (2.6)
Interstitial lung disease	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)
Pulmonary congestion	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)
Respiratory failure	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Atelectasis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Dysphonia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Haemoptysis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Hypoxia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Lung disorder	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Lung infiltration	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Nasal congestion	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Orthopnoea	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Pneumonitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Pneumothorax spontaneous	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Pulmonary haemorrhage	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Pulmonary hypertension	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Pulmonary mass	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Respiratory tract congestion	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Respiratory tract inflammation	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Rhinalgia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Sinus congestion	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Sinus pain	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 23 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Tachypnoea	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Upper respiratory tract congestion	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Vocal cord thickening	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Wheezing	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders						
-Total	28 (24.1)	19 (16.4)	13 (11.2)	0	0	60 (51.7)
Pruritus	13 (11.2)	7 (6.0)	4 (3.4)	0	0	24 (20.7)
Night sweats	8 (6.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	10 (8.6)
Alopecia	6 (5.2)	1 (0.9)	0	0	0	7 (6.0)
Rash	5 (4.3)	2 (1.7)	0	0	0	7 (6.0)
Hyperhidrosis	5 (4.3)	1 (0.9)	0	0	0	6 (5.2)
Ecchymosis	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	0	4 (3.4)
Photosensitivity reaction	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	4 (3.4)
Toxic skin eruption	0	0	4 (3.4)	0	0	4 (3.4)
Urticaria	1 (0.9)	3 (2.6)	0	0	0	4 (3.4)
Dry skin	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.6)
Skin ulcer	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	3 (2.6)
Actinic keratosis	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Angioedema	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Eczema	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)
Pigmentation disorder	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Rash papular	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)
Skin hyperpigmentation	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)
Skin lesion	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)
Blood blister	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 24 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Decubitus ulcer	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Dermatitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Dermatitis allergic	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Erythema	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Macule	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Nail disorder	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Onychoclasia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Purpura	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Rash macular	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Rosacea	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Sebaceous gland disorder	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Skin fragility	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Skin haemorrhage	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Spider naevus	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Swelling face	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Urticaria pigmentosa	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Surgical and medical procedures						
-Total	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	3 (2.6)
Heart valve operation	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Tooth extraction	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Varicose vein operation	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Vascular disorders						
-Total	12 (10.3)	8 (6.9)	11 (9.5)	0	0	31 (26.7)
Hypotension	5 (4.3)	3 (2.6)	5 (4.3)	0	0	13 (11.2)
Flushing	4 (3.4)	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0	9 (7.8)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-1.1 (Page 25 of 25)

Any AE - regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Haematoma	5 (4.3)	0	1 (0.9)	0	0	6 (5.2)
Hypertension	0	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	4 (3.4)
Circulatory collapse	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
Hot flush	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	2 (1.7)
Angiodysplasia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Aortic arteriosclerosis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Arterial occlusive disease	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Deep vein thrombosis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Haemodynamic instability	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Orthostatic hypotension	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Peripheral arterial occlusive disease	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Peripheral artery stenosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Peripheral vascular disorder	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Thromboangiitis obliterans	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Vasodilatation	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Venous thrombosis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/5 03AUG23:14:11

Final Version

Anhang 4-G.7.2: Schwere UE (CTCAE Grad 3/4)

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 1 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
-Any primary system organ class	
-Total	105 (90.5)
Blood and lymphatic system disorders	
-Total	56 (48.3)
Anaemia	33 (28.4)
Thrombocytopenia	15 (12.9)
Neutropenia	13 (11.2)
Febrile neutropenia	9 (7.8)
Leukopenia	6 (5.2)
Leukocytosis	3 (2.6)
Splenic infarction	2 (1.7)
Agranulocytosis	1 (0.9)
Coagulopathy	1 (0.9)
Cytopenia	1 (0.9)
Disseminated intravascular coagulation	1 (0.9)
Eosinophilia	1 (0.9)
Granulocytopenia	1 (0.9)
Haemorrhagic anaemia	1 (0.9)
Lymphopenia	1 (0.9)
Mastocytosis	1 (0.9)
Cardiac disorders	
-Total	13 (11.2)
Cardiac failure	3 (2.6)
Aortic valve stenosis	2 (1.7)
Cardiac arrest	2 (1.7)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_21.sas@@/main/5 03AUG23:14:12

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 2 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
Coronary artery disease	2 (1.7)
Myocardial infarction	2 (1.7)
Tachycardia	2 (1.7)
Ventricular tachycardia	2 (1.7)
Acute myocardial infarction	1 (0.9)
Aortic valve calcification	1 (0.9)
Atrial fibrillation	1 (0.9)
Cardiac failure chronic	1 (0.9)
Cardiac failure congestive	1 (0.9)
Heart valve incompetence	1 (0.9)
Left ventricular failure	1 (0.9)
Mitral valve calcification	1 (0.9)
Mitral valve incompetence	1 (0.9)
Congenital, familial and genetic disorders	
-Total	2 (1.7)
Aplasia	1 (0.9)
Phimosis	1 (0.9)
Ear and labyrinth disorders	
-Total	1 (0.9)
Ear disorder	1 (0.9)
Eye disorders	
-Total	2 (1.7)
Cataract	1 (0.9)
Papilloedema	1 (0.9)
Retinopathy hypertensive	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 3 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
Uveitis	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders -Total	34 (29.3)
Diarrhoea	9 (7.8)
Nausea	8 (6.9)
Vomiting	8 (6.9)
Gastrointestinal haemorrhage	6 (5.2)
Abdominal pain	5 (4.3)
Ascites	4 (3.4)
Abdominal pain upper	3 (2.6)
Abdominal hernia	2 (1.7)
Melaena	2 (1.7)
Oesophageal varices haemorrhage	2 (1.7)
Upper gastrointestinal haemorrhage	2 (1.7)
Colitis	1 (0.9)
Constipation	1 (0.9)
Duodenal polyp	1 (0.9)
Gastric haemorrhage	1 (0.9)
Gastric ulcer	1 (0.9)
Gastric varices haemorrhage	1 (0.9)
Gastrointestinal disorder	1 (0.9)
Gastrointestinal ulcer haemorrhage	1 (0.9)
Intestinal haemorrhage	1 (0.9)
Intestinal mass	1 (0.9)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 4 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
Oesophageal haemorrhage	1 (0.9)
Pancreatitis acute	1 (0.9)
Poor dental condition	1 (0.9)
Small intestinal obstruction	1 (0.9)
Stomatitis	1 (0.9)
Umbilical hernia	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions	
-Total	32 (27.6)
Fatigue	11 (9.5)
Pyrexia	6 (5.2)
Oedema peripheral	5 (4.3)
Generalised oedema	4 (3.4)
Multiple organ dysfunction syndrome	3 (2.6)
Pain	3 (2.6)
Disease progression	2 (1.7)
General physical health deterioration	2 (1.7)
Malaise	2 (1.7)
Chest discomfort	1 (0.9)
Drug intolerance	1 (0.9)
Localised oedema	1 (0.9)
Oedema	1 (0.9)
Hepatobiliary disorders	
-Total	10 (8.6)
Hepatic failure	3 (2.6)
Cholecystitis	2 (1.7)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_21.sas@@/main/5 03AUG23:14:12

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 5 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
Cholelithiasis	2 (1.7)
Hepatic cirrhosis	1 (0.9)
Hepatic pain	1 (0.9)
Hepatorenal syndrome	1 (0.9)
Hyperbilirubinaemia	1 (0.9)
Portal hypertension	1 (0.9)
Immune system disorders	
-Total	1 (0.9)
Anaphylactic shock	1 (0.9)
Infections and infestations	
-Total	37 (31.9)
Sepsis	11 (9.5)
Pneumonia	10 (8.6)
Urinary tract infection	3 (2.6)
Erysipelas	2 (1.7)
Upper respiratory tract infection	2 (1.7)
Campylobacter colitis	1 (0.9)
Cellulitis	1 (0.9)
Clostridium difficile colitis	1 (0.9)
Endocarditis	1 (0.9)
Enterobacter sepsis	1 (0.9)
Escherichia sepsis	1 (0.9)
Herpes simplex	1 (0.9)
Herpes zoster	1 (0.9)
Infection	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 6 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
Lung infection	1 (0.9)
Malaria	1 (0.9)
Nocardiosis	1 (0.9)
Otitis externa	1 (0.9)
Otitis media	1 (0.9)
Peritonitis	1 (0.9)
Pseudomembranous colitis	1 (0.9)
Pulpitis dental	1 (0.9)
Rectal abscess	1 (0.9)
Sinusitis	1 (0.9)
Skin bacterial infection	1 (0.9)
Splenic abscess	1 (0.9)
Splenic infection	1 (0.9)
Staphylococcal sepsis	1 (0.9)
Streptococcal infection	1 (0.9)
Urethritis	1 (0.9)
Wound infection	1 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications	
-Total	6 (5.2)
Post procedural haematoma	1 (0.9)
Stoma site haemorrhage	1 (0.9)
Subdural haematoma	1 (0.9)
Transfusion reaction	1 (0.9)
Transfusion related complication	1 (0.9)
Wound dehiscence	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_21.sas@@/main/5 03AUG23:14:12

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 7 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
Investigations	
-Total	30 (25.9)
Lipase increased	6 (5.2)
Amylase increased	5 (4.3)
Blood alkaline phosphatase increased	5 (4.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	5 (4.3)
Aspartate aminotransferase increased	4 (3.4)
Alanine aminotransferase increased	3 (2.6)
Blood creatinine increased	2 (1.7)
Blood glucose increased	2 (1.7)
C-reactive protein increased	2 (1.7)
Weight increased	2 (1.7)
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.9)
Bleeding time prolonged	1 (0.9)
Coagulation time prolonged	1 (0.9)
Ejection fraction decreased	1 (0.9)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.9)
International normalised ratio increased	1 (0.9)
Lipase	1 (0.9)
Liver function test increased	1 (0.9)
Neutrophil count decreased	1 (0.9)
Troponin increased	1 (0.9)
White blood cell count increased	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	
-Total	24 (20.7)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 8 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
Hyperglycaemia	5 (4.3)
Hypokalaemia	5 (4.3)
Diabetes mellitus	3 (2.6)
Hyperkalaemia	3 (2.6)
Tumour lysis syndrome	3 (2.6)
Cachexia	1 (0.9)
Decreased appetite	1 (0.9)
Dehydration	1 (0.9)
Failure to thrive	1 (0.9)
Haemochromatosis	1 (0.9)
Hypercalcaemia	1 (0.9)
Hyperuricaemia	1 (0.9)
Hypoglycaemia	1 (0.9)
Hyponatraemia	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
-Total	11 (9.5)
Arthralgia	4 (3.4)
Back pain	2 (1.7)
Musculoskeletal pain	2 (1.7)
Myalgia	2 (1.7)
Bone pain	1 (0.9)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.9)
Muscle haemorrhage	1 (0.9)
Osteolysis	1 (0.9)
Osteonecrosis of jaw	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 9 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
Osteosclerosis	1 (0.9)
Pain in extremity	1 (0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	
-Total	15 (12.9)
Acute myeloid leukaemia	7 (6.0)
Acute leukaemia	2 (1.7)
Adenocarcinoma of colon	1 (0.9)
Haematological malignancy	1 (0.9)
Lung neoplasm malignant	1 (0.9)
Myelofibrosis	1 (0.9)
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia	1 (0.9)
Squamous cell carcinoma	1 (0.9)
Tumour compression	1 (0.9)
Nervous system disorders	
-Total	9 (7.8)
Cerebrovascular accident	2 (1.7)
Headache	2 (1.7)
Memory impairment	2 (1.7)
Dystonia	1 (0.9)
Loss of consciousness	1 (0.9)
Narcolepsy	1 (0.9)
Seizure	1 (0.9)
Psychiatric disorders	
-Total	2 (1.7)
Anxiety	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 10 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
Mental status changes	1 (0.9)
Renal and urinary disorders	
-Total	9 (7.8)
Renal failure	4 (3.4)
Acute kidney injury	3 (2.6)
Calculus urinary	1 (0.9)
Urethral stenosis	1 (0.9)
Urinary retention	1 (0.9)
Reproductive system and breast disorders	
-Total	4 (3.4)
Menorrhagia	1 (0.9)
Ovarian cyst	1 (0.9)
Prostatitis	1 (0.9)
Vulvovaginal inflammation	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
-Total	17 (14.7)
Dyspnoea	7 (6.0)
Pleural effusion	5 (4.3)
Epistaxis	4 (3.4)
Respiratory failure	2 (1.7)
Cough	1 (0.9)
Hypoxia	1 (0.9)
Lung disorder	1 (0.9)
Orthopnoea	1 (0.9)
Pulmonary hypertension	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-2.1 (Page 11 of 11)

Adverse events Grade >=3: regardless of study drug relationship, by primary system organ class, preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	All patients (N=116) Grade>=3 n (%)
Pulmonary mass	1 (0.9)
Tachypnoea	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
-Total	13 (11.2)
Pruritus	4 (3.4)
Toxic skin eruption	4 (3.4)
Skin ulcer	2 (1.7)
Angioedema	1 (0.9)
Macule	1 (0.9)
Night sweats	1 (0.9)
Photosensitivity reaction	1 (0.9)
Rosacea	1 (0.9)
Surgical and medical procedures	
-Total	1 (0.9)
Heart valve operation	1 (0.9)
Vascular disorders	
-Total	11 (9.5)
Hypotension	5 (4.3)
Flushing	2 (1.7)
Arterial occlusive disease	1 (0.9)
Haematoma	1 (0.9)
Haemodynamic instability	1 (0.9)
Hypertension	1 (0.9)
Peripheral arterial occlusive disease	1 (0.9)
Peripheral artery stenosis	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

Anhang 4-G.7.3: SUE

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-3.1 (Page 1 of 10)

SAE: regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
-Any primary system organ class						
-Total	1 (0.9)	4 (3.4)	41 (35.3)	42 (36.2)	0	88 (75.9)
Blood and lymphatic system disorders						
-Total	1 (0.9)	1 (0.9)	13 (11.2)	11 (9.5)	0	26 (22.4)
Anaemia	0	1 (0.9)	4 (3.4)	3 (2.6)	0	8 (6.9)
Febrile neutropenia	0	0	5 (4.3)	1 (0.9)	0	6 (5.2)
Leukocytosis	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)	0	3 (2.6)
Splenic infarction	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Coagulopathy	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cytopenia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Disseminated intravascular coagulation	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Eosinophilia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Granulocytopenia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Lymphadenopathy	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Mastocytosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Neutropenia	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Thrombocytopenia	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cardiac disorders						
-Total	0	4 (3.4)	3 (2.6)	8 (6.9)	0	15 (12.9)
Coronary artery disease	0	2 (1.7)	0	1 (0.9)	0	3 (2.6)
Aortic valve stenosis	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Atrial fibrillation	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Cardiac arrest	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Cardiac failure	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-3.1 (Page 2 of 10)

SAE: regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Myocardial infarction	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Ventricular tachycardia	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Acute myocardial infarction	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Angina pectoris	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Bradycardia	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Cardiac failure chronic	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cardiac failure congestive	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Extrasystoles	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Heart valve incompetence	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Left ventricular failure	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Right ventricular failure	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Sinus tachycardia	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Tachycardia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Congenital, familial and genetic disorders						
-Total	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Aplasia	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Ear and labyrinth disorders						
-Total	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Ear disorder	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Eye disorders						
-Total	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Papilloedema	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Retinopathy hypertensive	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_31.sas@@/main/2 03AUG23:14:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-3.1 (Page 3 of 10)

SAE: regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Uveitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders						
-Total	1 (0.9)	7 (6.0)	18 (15.5)	7 (6.0)	0	33 (28.4)
Diarrhoea	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (3.4)	0	0	8 (6.9)
Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.9)	5 (4.3)	1 (0.9)	0	7 (6.0)
Ascites	0	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	5 (4.3)
Vomiting	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.6)	0	0	5 (4.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	3 (2.6)
Colitis	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Gastric ulcer	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Gastrointestinal disorder	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Oesophageal varices haemorrhage	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Abdominal discomfort	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Abdominal hernia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Abdominal pain	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Abdominal pain upper	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Constipation	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Gastric haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Gastric varices haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Gastritis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Gastritis haemorrhagic	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Gastrointestinal toxicity	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Gastrointestinal ulcer haemorrhage	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Haemorrhoids	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Intestinal haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Intestinal mass	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_31.sas@@/main/2 03AUG23:14:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-3.1 (Page 4 of 10)

SAE: regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Melaena	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nausea	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Pancreatitis acute	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Small intestinal obstruction	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Stomatitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Umbilical hernia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Umbilical hernia, obstructive	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Varices oesophageal	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions						
-Total	3 (2.6)	1 (0.9)	10 (8.6)	7 (6.0)	0	21 (18.1)
Pyrexia	2 (1.7)	1 (0.9)	4 (3.4)	0	0	7 (6.0)
Fatigue	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	3 (2.6)
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	0	3 (2.6)	0	3 (2.6)
Disease progression	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
General physical health deterioration	0	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)
Malaise	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Oedema peripheral	0	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)
Asthenia	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Generalised oedema	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Hepatobiliary disorders						
-Total	0	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (0.9)	0	6 (5.2)
Hepatic failure	0	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_31.sas@@/main/2 03AUG23:14:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-3.1 (Page 5 of 10)

SAE: regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Bile duct stenosis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Cholecystitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Cholecystitis chronic	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Cholelithiasis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Hepatic cirrhosis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hepatorenal syndrome	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Immune system disorders						
-Total	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Anaphylactic shock	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infections and infestations						
-Total	0	5 (4.3)	22 (19.0)	9 (7.8)	0	36 (31.0)
Pneumonia	0	2 (1.7)	9 (7.8)	0	0	11 (9.5)
Sepsis	0	0	3 (2.6)	7 (6.0)	0	10 (8.6)
Urinary tract infection	0	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0	5 (4.3)
Erysipelas	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Bronchitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Campylobacter colitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Cellulitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Clostridium difficile colitis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Endocarditis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Escherichia urinary tract infection	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Gastroenteritis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Herpes zoster	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Infection	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Intervertebral discitis	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_31.sas@@/main/2 03AUG23:14:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-3.1 (Page 6 of 10)

SAE: regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Lung infection	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Malaria	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Nocardiosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Otitis externa	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Otitis media	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Peritonitis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Sinusitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Skin bacterial infection	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Splenic infection	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Staphylococcal sepsis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Upper respiratory tract infection	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Urethritis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Wound infection	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications						
-Total	1 (0.9)	2 (1.7)	4 (3.4)	1 (0.9)	0	8 (6.9)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Muscle strain	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Post procedural haematoma	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Postoperative ileus	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Stoma site haemorrhage	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Subdural haematoma	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Transfusion reaction	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Transfusion related complication	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Wound dehiscence	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_31.sas@@/main/2 03AUG23:14:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-3.1 (Page 7 of 10)

SAE: regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Investigations						
-Total	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	5 (4.3)
Amylase increased	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Bleeding time prolonged	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Electrocardiogram ST segment depression	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Troponin increased	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders						
-Total	0	1 (0.9)	5 (4.3)	0	0	6 (5.2)
Hyperglycaemia	0	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)
Failure to thrive	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Gout	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Hypercalcaemia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Tumour lysis syndrome	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
-Total	1 (0.9)	1 (0.9)	7 (6.0)	0	0	9 (7.8)
Arthralgia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Bone pain	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Intervertebral disc protrusion	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Muscle haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Musculoskeletal stiffness	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Myalgia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Osteolysis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_31.sas@@/main/2 03AUG23:14:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-3.1 (Page 8 of 10)

SAE: regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Osteonecrosis of jaw	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Osteosclerosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Spinal pain	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)						
-Total	0	0	3 (2.6)	10 (8.6)	0	13 (11.2)
Acute myeloid leukaemia	0	0	1 (0.9)	4 (3.4)	0	5 (4.3)
Acute leukaemia	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Adenocarcinoma of colon	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Haematological malignancy	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Lung neoplasm malignant	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Myelofibrosis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Squamous cell carcinoma	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Tumour compression	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nervous system disorders						
-Total	0	3 (2.6)	5 (4.3)	0	0	8 (6.9)
Seizure	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)
Cerebrovascular accident	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Headache	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Intracranial aneurysm	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Loss of consciousness	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Memory impairment	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Restless legs syndrome	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_31.sas@@/main/2 03AUG23:14:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-3.1 (Page 9 of 10)

SAE: regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Psychiatric disorders						
-Total	1 (0.9)	0	2 (1.7)	0	0	3 (2.6)
Anxiety	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Insomnia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Mental status changes	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Renal and urinary disorders						
-Total	1 (0.9)	3 (2.6)	5 (4.3)	3 (2.6)	0	12 (10.3)
Renal failure	0	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	5 (4.3)
Acute kidney injury	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	0	4 (3.4)
Calculus urinary	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Renal impairment	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Urethral stenosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Urinary retention	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Reproductive system and breast disorders						
-Total	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Ovarian cyst	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
-Total	1 (0.9)	4 (3.4)	6 (5.2)	4 (3.4)	0	15 (12.9)
Dyspnoea	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)	0	6 (5.2)
Pleural effusion	0	1 (0.9)	4 (3.4)	0	0	5 (4.3)
Epistaxis	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	3 (2.6)
Respiratory failure	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
Orthopnoea	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-3.1 (Page 10 of 10)

SAE: regardless of study drug relationship by primary system organ class, preferred term and maximum CTCAE grade
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All grades n (%)
Pneumonitis	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Pulmonary haemorrhage	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Tachypnoea	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders						
-Total	0	1 (0.9)	6 (5.2)	0	0	7 (6.0)
Toxic skin eruption	0	0	3 (2.6)	0	0	3 (2.6)
Skin ulcer	0	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)
Angioedema	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Rash papular	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Surgical and medical procedures						
-Total	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Heart valve operation	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Vascular disorders						
-Total	0	1 (0.9)	4 (3.4)	0	0	5 (4.3)
Hypotension	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Arterial occlusive disease	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Flushing	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Haemodynamic instability	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Peripheral artery stenosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_31.sas@@/main/2 03AUG23:14:14

Final Version

Anhang 4-G.7.4: UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-4.1 (Page 1 of 4)
 AE leading to discontinuation: regardless of study drug relationship by primary system organ class,
 preferred term and maximum CTCAE grade
 Safety Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All Grades n (%)
-Any primary system organ class						
-Total	3 (2.6)	4 (3.4)	17(14.7)	11 (9.5)	0	35(30.2)
Blood and lymphatic system disorders						
-Total	0	0	3 (2.6)	3 (2.6)	0	6 (5.2)
Neutropenia	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Thrombocytopenia	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Febrile neutropenia	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Leukocytosis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Splenic infarction	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Cardiac disorders						
-Total	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Left ventricular failure	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Myocardial infarction	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Ventricular tachycardia	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Gastrointestinal disorders						
-Total	0	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)	0	7 (6.0)
Nausea	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)
Ascites	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Vomiting	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (1.7)
Diarrhoea	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Gastric haemorrhage	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Gastric ulcer	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Melaena	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_41.sas@@/main/4 03AUG23:14:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-4.1 (Page 2 of 4)
 AE leading to discontinuation: regardless of study drug relationship by primary system organ class,
 preferred term and maximum CTCAE grade
 Safety Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	All Grades n (%)
General disorders and administration site conditions						
-Total	1 (0.9)	0	2 (1.7)	0	0	3 (2.6)
Fatigue	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Pain	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Pyrexia	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
Hepatobiliary disorders						
-Total	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Hepatic cirrhosis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Infections and infestations						
-Total	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	3 (2.6)
Pneumonia	0	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)
Sepsis	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications						
-Total	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Subdural haematoma	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Investigations						
-Total	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	6 (5.2)
Electrocardiogram QT prolonged	2 (1.7)	0	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)
Amylase increased	0	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_41.sas@@/main/4 03AUG23:14:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-4.1 (Page 3 of 4)
 AE leading to discontinuation: regardless of study drug relationship by primary system organ class,
 preferred term and maximum CTCAE grade
 Safety Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)	Grade 4 n(%)	Missing n(%)	All Grades n(%)
Lipase increased	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Quality of life decreased	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders						
-Total	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Diabetes mellitus	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
-Total	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Osteosclerosis	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)						
-Total	0	0	2 (1.7)	3 (2.6)	0	5 (4.3)
Acute myeloid leukaemia	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.7)
Acute leukaemia	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Adenocarcinoma of colon	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Haematological malignancy	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Nervous system disorders						
-Total	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Memory impairment	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_41.sas@@/main/4 03AUG23:14:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 4-4.1 (Page 4 of 4)
 AE leading to discontinuation: regardless of study drug relationship by primary system organ class,
 preferred term and maximum CTCAE grade
 Safety Set

Primary System Organ Class Preferred Term	Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)	Grade 4 n(%)	Missing n(%)	All Grades n(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
-Total	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)
Pleural effusion	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.7)

Primary system organ classes are presented alphabetically, preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency of the all grades column.

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category.

A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t4_41.sas@@/main/4 03AUG23:14:14

Final Version

Anhang 4-G.8: Subgruppenanalysen (D2201)

Anhang 4-G.8.1: Mortalität

Gesamtüberleben

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.1.1 (Page 1 of 3)
Overall Survival - subgroup analysis
Full Analysis Set

	n/N* (%)	All patients N=116	
		Median [95% CI]	
Diagnosis			
ASM	69/100 (69.0)	29.93	[20.30 , 40.64]
MCL	11/ 16 (68.8)	16.95	[7.72 , NE]
AHNMD			
Yes	64/ 79 (81.0)	22.11	[16.95 , 34.33]
No	15/ 35 (42.9)	NE	[22.60 , NE]
Disease - as per Central histopathologist review			
ASM without	6/ 22 (27.3)	NE	[46.19 , NE]
AHNMD			
SM-AHNMD	61/ 73 (83.6)	21.09	[16.76 , 32.23]
MCL	13/ 21 (61.9)	22.60	[8.31 , NE]
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD			
Yes	33/ 52 (63.5)	28.68	[16.95 , 57.63]
No	47/ 64 (73.4)	29.93	[18.20 , 37.59]
Baseline BM MC percentage			
<5%	1/ 1 (100)	21.09	[NE , NE]
5-30%	36/ 49 (73.5)	32.23	[16.33 , 41.99]
31-50%	15/ 23 (65.2)	23.29	[11.30 , 50.76]
51-75%	16/ 28 (57.1)	35.48	[17.87 , NE]
76-100%	12/ 15 (80.0)	29.93	[7.33 , 57.63]

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_211.sas@@/main/5 03AUG23:13:09

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.1.1 (Page 2 of 3)
Overall Survival - subgroup analysis
Full Analysis Set

	All patients N=116	
	n/N* (%)	Median [95% CI]
Age		
<65 years	39/ 65 (60.0)	40.64 [22.11 , 73.46]
>=65 years	41/ 51 (80.4)	21.09 [15.74 , 29.93]
Gender		
Male	55/ 76 (72.4)	23.29 [17.58 , 35.48]
Female	25/ 40 (62.5)	33.91 [16.33 , 61.27]
ECOG PS		
0	13/ 22 (59.1)	46.19 [26.81 , NE]
1	36/ 55 (65.5)	34.37 [18.20 , 51.09]
>=2	31/ 39 (79.5)	17.22 [8.74 , 28.68]
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component		
Positive	63/ 94 (67.0)	33.91 [22.08 , 40.64]
Negative	11/ 13 (84.6)	10.68 [6.01 , 22.11]
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component		
Positive	66/ 98 (67.3)	33.91 [22.08 , 41.66]
Negative	11/ 13 (84.6)	10.68 [6.01 , 22.11]

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_211.sas@@/main/5 03AUG23:13:09

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.1.1 (Page 3 of 3)
 Overall Survival - subgroup analysis
 Full Analysis Set

	All patients N=116	
	n/N* (%)	Median [95% CI]
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component		
Positive	20/ 27 (74.1)	32.23 [15.97 , 41.99]
Negative	22/ 27 (81.5)	26.81 [16.62 , 45.47]

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.

CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_211.sas@@/main/5 03AUG23:13:09

Final Version

Anhang 4-G.8.2: Morbidität

Gesamtansprechrage

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 1 of 22)
 Response - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

	All patients
	N=100
	n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (1.0)
Partial Remission (PR) (2)	16 (16.0)
Clinical improvement (CI) (3)	10 (10.0)
Overall response rate	27 (27.0)
(ORR=CR+PR+CI) (4)	
95% C.I for ORR*	[18.61, 36.80]
Time to response n(%) Median	27 (27.0) 33.12
95% C.I for TTR	[7.43, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:12

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 2 of 22)
 Response - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

	All patients N=16 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (6.3)
Partial Remission (PR) (2)	2 (12.5)
Clinical improvement (CI) (3)	3 (18.8)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	6 (37.5)
95% C.I for ORR*	[15.20, 64.57]
Time to response n(%) Median	6 (37.5) 5.62
95% C.I for TTR	[2.76, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:12

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 3 of 22)
 Response - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

	All patients N=79 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (1.3)
Partial Remission (PR) (2)	11 (13.9)
Clinical improvement (CI) (3)	5 (6.3)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	17 (21.5)
95% C.I for ORR*	[13.06, 32.20]
Time to response n(%) Median	17 (21.5) 33.12
95% C.I for TTR	[11.14, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

- (1) =Patients with all organ damages in complete remission
 - (2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage
 - (3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI
 - (4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.
- Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:12

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 4 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD : No

	All patients N=35 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (2.9)
Partial Remission (PR) (2)	6 (17.1)
Clinical improvement (CI) (3)	8 (22.9)
Overall response rate	15 (42.9)
(ORR=CR+PR+CI) (4)	
95% C.I for ORR*	[26.32, 60.65]
Time to response n(%) Median	15 (42.9) 5.62
95% C.I for TTR	[1.91, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:12

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 5 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

	All patients N=22 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	0
Partial Remission (PR) (2)	7 (31.8)
Clinical improvement (CI) (3)	4 (18.2)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	11 (50.0)
95% C.I for ORR*	[28.22, 71.78]
Time to response n(%) Median	11 (50.0) 2.83
95% C.I for TTR	[0.99, 36.30]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:12

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 6 of 22)
 Response - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

	All patients N=73 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (1.4)
Partial Remission (PR) (2)	8 (11.0)
Clinical improvement (CI) (3)	6 (8.2)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	15 (20.5)
95% C.I for ORR*	[11.98, 31.62]
Time to response n(%) Median	15 (20.5) 33.12
95% C.I for TTR	[11.14, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

- (1) =Patients with all organ damages in complete remission
 - (2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage
 - (3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI
 - (4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.
- Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:12

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 7 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

	All patients N=21 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (4.8)
Partial Remission (PR) (2)	3 (14.3)
Clinical improvement (CI) (3)	3 (14.3)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	7 (33.3)
95% C.I for ORR*	[14.59, 56.97]
Time to response n(%) Median	7 (33.3) 5.62
95% C.I for TTR	[2.76, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:13

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 8 of 22)
 Response - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

	All patients
	N=52
	n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	0
Partial Remission (PR) (2)	8 (15.4)
Clinical improvement (CI) (3)	8 (15.4)
Overall response rate	16 (30.8)
(ORR=CR+PR+CI) (4)	
95% C.I for ORR*	[18.72, 45.10]
Time to response n(%) Median	16 (30.8) 11.07
95% C.I for TTR	[2.83, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:13

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 9 of 22)
 Response - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

	All patients
	N=64
	n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	2 (3.1)
Partial Remission (PR) (2)	10 (15.6)
Clinical improvement (CI) (3)	5 (7.8)
Overall response rate	17 (26.6)
(ORR=CR+PR+CI) (4)	
95% C.I for ORR*	[16.30, 39.09]
Time to response n(%) Median	17 (26.6) 36.30
95% C.I for TTR	[6.05, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

- (1) =Patients with all organ damages in complete remission
 - (2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage
 - (3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI
 - (4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.
- Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:13

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 10 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Age : <65 years

	All patients N=65 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (1.5)
Partial Remission (PR) (2)	15 (23.1)
Clinical improvement (CI) (3)	8 (12.3)
Overall response rate	24 (36.9)
(ORR=CR+PR+CI) (4)	
95% C.I for ORR*	[25.28, 49.80]
Time to response n(%) Median	24 (36.9) 7.43
95% C.I for TTR	[2.76, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:13

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 11 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Age : >=65 years

	All patients N=51 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (2.0)
Partial Remission (PR) (2)	3 (5.9)
Clinical improvement (CI) (3)	5 (9.8)
Overall response rate	9 (17.6)
(ORR=CR+PR+CI) (4)	
95% C.I for ORR*	[8.40, 30.87]
Time to response n(%) Median	9 (17.6) 33.12
95% C.I for TTR	[33.12, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:13

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 12 of 22)
 Response - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

	All patients N=76 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	2 (2.6)
Partial Remission (PR) (2)	9 (11.8)
Clinical improvement (CI) (3)	8 (10.5)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	19 (25.0)
95% C.I for ORR*	[15.77, 36.26]
Time to response n(%) Median	19 (25.0) 33.12
95% C.I for TTR	[5.45, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:13

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 13 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender : Female

	All patients N=40 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	0
Partial Remission (PR) (2)	9 (22.5)
Clinical improvement (CI) (3)	5 (12.5)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	14 (35.0)
95% C.I for ORR*	[20.63, 51.68]
Time to response n(%) Median	14 (35.0) 11.14
95% C.I for TTR	[2.83, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 14 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : 0

	All patients N=22 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (4.5)
Partial Remission (PR) (2)	5 (22.7)
Clinical improvement (CI) (3)	4 (18.2)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	10 (45.5)
95% C.I for ORR*	[24.39, 67.79]
Time to response n(%) Median	10 (45.5) 7.43
95% C.I for TTR	[5.45, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 15 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : 1

	All patients N=55 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (1.8)
Partial Remission (PR) (2)	9 (16.4)
Clinical improvement (CI) (3)	6 (10.9)
Overall response rate	16 (29.1)
(ORR=CR+PR+CI) (4)	
95% C.I for ORR*	[17.63, 42.90]
Time to response n(%) Median	16 (29.1) 33.12
95% C.I for TTR	[2.76, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 16 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : >=2

	All patients N=39 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	0
Partial Remission (PR) (2)	4 (10.3)
Clinical improvement (CI) (3)	3 (7.7)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	7 (17.9)
95% C.I for ORR*	[7.54, 33.53]
Time to response n(%) Median	7 (17.9) NE
95% C.I for TTR	[2.83, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 17 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

	All patients
	N=94
	n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	2 (2.1)
Partial Remission (PR) (2)	15 (16.0)
Clinical improvement (CI) (3)	10 (10.6)
Overall response rate	27 (28.7)
(ORR=CR+PR+CI) (4)	
95% C.I for ORR*	[19.86, 38.98]
Time to response n(%) Median	27 (28.7) 33.12
95% C.I for TTR	[6.70, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 18 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Negative

	All patients N=13 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	0
Partial Remission (PR) (2)	1 (7.7)
Clinical improvement (CI) (3)	2 (15.4)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	3 (23.1)
95% C.I for ORR*	[5.04, 53.81]
Time to response n(%) Median	3 (23.1) NE
95% C.I for TTR	[0.69, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:14

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 19 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

	All patients
	N=98
	n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	2 (2.0)
Partial Remission (PR) (2)	17 (17.3)
Clinical improvement (CI) (3)	11 (11.2)
Overall response rate	30 (30.6)
(ORR=CR+PR+CI) (4)	
95% C.I for ORR*	[21.70, 40.74]
Time to response n(%) Median	30 (30.6) 33.12
95% C.I for TTR	[6.70, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:15

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 20 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Negative

	All patients N=13 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	0
Partial Remission (PR) (2)	1 (7.7)
Clinical improvement (CI) (3)	2 (15.4)
Overall response rate	3 (23.1)
(ORR=CR+PR+CI) (4)	
95% C.I for ORR*	[5.04, 53.81]
Time to response n(%) Median	3 (23.1) NE
95% C.I for TTR	[0.69, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:15

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 21 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

	All patients N=27 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	0
Partial Remission (PR) (2)	5 (18.5)
Clinical improvement (CI) (3)	1 (3.7)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	6 (22.2)
95% C.I for ORR*	[8.62, 42.26]
Time to response n(%) Median	6 (22.2) NE
95% C.I for TTR	[6.05, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:15

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.1 (Page 22 of 22)
Response - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

	All patients N=27 n (%)
Best overall response	
Complete Remission (CR) (1)	1 (3.7)
Partial Remission (PR) (2)	4 (14.8)
Clinical improvement (CI) (3)	3 (11.1)
Overall response rate (ORR=CR+PR+CI) (4)	8 (29.6)
95% C.I for ORR*	[13.75, 50.18]
Time to response n(%) Median	8 (29.6) 33.12
95% C.I for TTR	[5.45, NE]

Confirmation period for responses: 12 weeks. Patients who do not meet the IWG criteria will be counted as non-responder. Ascites as C-finding are not taken into account in the analysis.* Exact (Clopper-Pearson) confidence interval.

(1) =Patients with all organ damages in complete remission

(2) =Patients with at least one organ damage in Partial Remission AND no progression on any other organ damage

(3) =Patients with at least one organ damage clinically improved AND patient not in complete remission AND patient not in partial remission. A clinical improvement can't be considered if a progression started before confirmation of CI

(4) =Sum of patients in complete remission, patients in partial remission and patients with clinical improvement.

Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_221.sas@@/main/11 03AUG23:13:15

Final Version

Ansprechdauer

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.2.2 (Page 1 of 1)
Duration of Response (DoR)- subgroup analysis
Full Analysis Set

No record met the criteria

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.
Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_222.sas@@/main/6 03AUG23:13:18

Final Version

Progressionsfreies Überleben

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.3.1 (Page 1 of 3)
 Progression free survival (PFS) - subgroup analysis
 Full Analysis Set

	n/N* (%)	All patients N=116	
		Median [95% CI]	
Diagnosis			
ASM	73/100 (73.0)	7.39	[4.70 , 11.83]
MCL	12/ 16 (75.0)	6.47	[1.84 , 13.86]
AHNMD			
Yes	68/ 79 (86.1)	5.59	[2.63 , 8.28]
No	16/ 35 (45.7)	22.60	[5.55 , NE]
Disease - as per Central histopathologist review			
ASM without AHNMD	7/ 22 (31.8)	37.29	[14.62 , NE]
SM-AHNMD	64/ 73 (87.7)	5.88	[2.63 , 8.34]
MCL	14/ 21 (66.7)	5.52	[1.87 , 11.30]
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD			
Yes	34/ 52 (65.4)	9.30	[4.70 , 16.95]
No	51/ 64 (79.7)	7.13	[3.68 , 10.22]
Baseline BM MC percentage			
<5%	1/ 1 (100)	21.09	[NE , NE]
5-30%	37/ 49 (75.5)	2.63	[1.87 , 7.13]
31-50%	16/ 23 (69.6)	9.56	[2.76 , 33.58]
51-75%	19/ 28 (67.9)	10.22	[3.75 , 22.60]
76-100%	12/ 15 (80.0)	16.56	[4.47 , 28.75]

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.3.1 (Page 2 of 3)
 Progression free survival (PFS) - subgroup analysis
 Full Analysis Set

	n/N* (%)		All patients N=116	
			Median	[95% CI]
Age				
<65 years	42/ 65 (64.6)	9.56	[4.70 , 17.87]	
>=65 years	43/ 51 (84.3)	6.47	[2.63 , 11.04]	
Gender				
Male	58/ 76 (76.3)	7.13	[2.76 , 11.04]	
Female	27/ 40 (67.5)	7.39	[4.47 , 28.68]	
ECOG PS				
0	14/ 22 (63.6)	10.97	[3.68 , 14.06]	
1	38/ 55 (69.1)	7.43	[5.55 , 16.95]	
>=2	33/ 39 (84.6)	2.76	[1.61 , 10.22]	
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component				
Positive	68/ 94 (72.3)	8.28	[5.32 , 13.86]	
Negative	11/ 13 (84.6)	4.70	[0.23 , 7.43]	
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component				
Positive	71/ 98 (72.4)	8.28	[5.52 , 13.86]	
Negative	11/ 13 (84.6)	4.70	[0.23 , 7.43]	

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-2.3.1 (Page 3 of 3)
 Progression free survival (PFS) - subgroup analysis
 Full Analysis Set

	All patients N=116	
	n/N* (%)	Median [95% CI]
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component		
Positive	21/ 27 (77.8)	7.26 [3.71 , 13.86]
Negative	24/ 27 (88.9)	7.39 [3.68 , 11.83]

Median (time to event) and its 95% CI are generated by KM estimation.
 CI: Confidence Interval, n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis.
 Subgroup Missing will not be analyzed for any of the attributes.

Krankheitssymptomatik mittels MSAS – Mittlere Veränderung im Studienverlauf

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 1 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	92	0.96 (0.597)	0.972	0.00 - 2.51
End of Cycle 1	84	-0.11 (0.512)	-0.118	-1.43 - 1.35
End of Cycle 2	81	-0.20 (0.541)	-0.221	-1.29 - 1.62
End of Cycle 3	70	-0.24 (0.567)	-0.251	-1.59 - 1.62
End of Cycle 4	68	-0.32 (0.509)	-0.333	-1.63 - 1.35
End of Cycle 5	64	-0.38 (0.499)	-0.248	-1.94 - 0.67
End of Cycle 6	61	-0.37 (0.598)	-0.284	-1.87 - 2.49
End of Cycle 7	57	-0.42 (0.505)	-0.304	-1.97 - 0.61
End of Cycle 8	58	-0.32 (0.534)	-0.258	-1.55 - 1.15
End of Cycle 9	52	-0.36 (0.468)	-0.254	-1.55 - 0.39
End of Cycle 10	53	-0.41 (0.524)	-0.288	-1.54 - 0.58
End of Cycle 11	50	-0.38 (0.537)	-0.308	-1.65 - 0.57
End of Cycle 12	49	-0.35 (0.534)	-0.310	-1.61 - 0.83
End of Cycle 15	38	-0.28 (0.570)	-0.228	-1.48 - 1.04
End of Cycle 18	35	-0.40 (0.565)	-0.304	-1.78 - 0.98
End of Cycle 21	34	-0.37 (0.523)	-0.279	-1.46 - 0.84
End of Cycle 24	31	-0.32 (0.566)	-0.285	-1.26 - 0.83
End of Cycle 27	27	-0.27 (0.467)	-0.213	-1.26 - 0.77
End of Cycle 30	26	-0.35 (0.442)	-0.339	-1.33 - 0.84
End of Cycle 33	24	-0.31 (0.471)	-0.258	-1.29 - 0.79
End of Cycle 36	19	-0.28 (0.514)	-0.257	-1.18 - 0.77
End of Cycle 39	18	-0.34 (0.511)	-0.215	-1.33 - 0.72
End of Cycle 42	13	-0.26 (0.570)	-0.217	-1.28 - 0.73
End of Cycle 45	12	-0.46 (0.544)	-0.407	-1.26 - 0.47
End of Cycle 48	12	-0.34 (0.567)	-0.376	-1.29 - 0.71
End of Cycle 51	8	-0.32 (0.631)	-0.359	-1.03 - 0.95
End of Cycle 54	12	-0.45 (0.468)	-0.356	-1.16 - 0.36
End of Cycle 57	8	-0.43 (0.458)	-0.349	-1.09 - 0.10
End of Cycle 60	6	-0.44 (0.454)	-0.399	-1.03 - 0.11
End of Cycle 63	5	-0.33 (0.390)	-0.289	-0.97 - 0.08
End of Cycle 66	6	-0.48 (0.448)	-0.360	-1.13 - 0.02

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 2 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	5	-0.31 (0.309)	-0.227	-0.75 - 0.06
End of Cycle 72	5	-0.32 (0.334)	-0.296	-0.86 - 0.01
End of Cycle 75	2	-0.54 (0.789)	-0.536	-1.09 - 0.02
End of Cycle 78	4	-0.28 (0.464)	-0.161	-0.88 - 0.09
End of Cycle 81	2	-0.23 (0.776)	-0.229	-0.78 - 0.32
End of Cycle 84	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	28	0.05 (0.631)	0.047	-0.91 - 2.25

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 3 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	15	1.05 (0.614)	1.216	0.16 - 2.08
End of Cycle 1	13	-0.08 (0.724)	-0.125	-1.11 - 1.59
End of Cycle 2	13	-0.22 (0.509)	-0.199	-1.03 - 0.77
End of Cycle 3	12	-0.31 (0.496)	-0.201	-1.06 - 0.47
End of Cycle 4	10	-0.31 (0.522)	-0.260	-1.18 - 0.70
End of Cycle 5	11	-0.35 (0.463)	-0.213	-1.12 - 0.32
End of Cycle 6	9	-0.28 (0.344)	-0.204	-0.89 - 0.23
End of Cycle 7	10	-0.33 (0.368)	-0.257	-1.04 - 0.18
End of Cycle 8	8	-0.53 (0.556)	-0.372	-1.41 - 0.17
End of Cycle 9	8	-0.50 (0.404)	-0.381	-1.17 - -0.08
End of Cycle 10	7	-0.35 (0.369)	-0.222	-1.07 - -0.05
End of Cycle 11	6	-0.47 (0.355)	-0.488	-0.98 - -0.05
End of Cycle 12	7	-0.46 (0.359)	-0.413	-1.10 - -0.10
End of Cycle 15	6	-0.25 (0.255)	-0.157	-0.62 - 0.00
End of Cycle 18	5	-0.22 (0.263)	-0.276	-0.51 - 0.12
End of Cycle 21	5	-0.26 (0.170)	-0.342	-0.41 - -0.02
End of Cycle 24	4	-0.17 (0.207)	-0.178	-0.41 - 0.09
End of Cycle 27	5	0.01 (0.288)	0.083	-0.41 - 0.35
End of Cycle 30	3	0.00 (0.220)	-0.078	-0.17 - 0.25
End of Cycle 33	2	0.08 (0.286)	0.083	-0.12 - 0.29
End of Cycle 36	2	-0.03 (0.044)	-0.026	-0.06 - 0.01
End of Cycle 39	2	-0.02 (0.060)	-0.021	-0.06 - 0.02
End of Cycle 42	2	-0.03 (0.166)	-0.031	-0.15 - 0.09
End of Cycle 48	2	-0.08 (0.206)	-0.081	-0.23 - 0.06
End of Cycle 51	2	0.06 (0.424)	0.055	-0.24 - 0.36
End of Cycle 54	2	0.04 (0.006)	0.044	0.04 - 0.05
End of Cycle 57	2	0.10 (0.226)	0.103	-0.06 - 0.26
End of Cycle 60	2	0.04 (0.293)	0.041	-0.17 - 0.25
End of Cycle 63	1	-0.16 (NE)	-0.158	-0.16 - -0.16
End of Cycle 66	2	0.02 (0.211)	0.018	-0.13 - 0.17
End of Cycle 69	2	0.07 (0.192)	0.068	-0.07 - 0.20

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 4 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 72	2	0.02 (0.134)	0.016	-0.08 - 0.11
End of Cycle 75	2	0.06 (0.007)	0.057	0.05 - 0.06
End of Cycle 78	1	0.04 (NE)	0.035	0.04 - 0.04
End of treatment	2	-0.28 (0.183)	-0.283	-0.41 - -0.15
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 5 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	73	0.95 (0.613)	0.968	0.00 - 2.20
End of Cycle 1	65	-0.12 (0.479)	-0.105	-1.43 - 0.90
End of Cycle 2	62	-0.20 (0.538)	-0.190	-1.29 - 1.62
End of Cycle 3	54	-0.33 (0.492)	-0.257	-1.59 - 0.61
End of Cycle 4	53	-0.34 (0.507)	-0.278	-1.63 - 0.68
End of Cycle 5	49	-0.37 (0.478)	-0.248	-1.54 - 0.67
End of Cycle 6	46	-0.34 (0.617)	-0.275	-1.46 - 2.49
End of Cycle 7	45	-0.41 (0.481)	-0.302	-1.59 - 0.61
End of Cycle 8	43	-0.30 (0.585)	-0.256	-1.55 - 1.15
End of Cycle 9	40	-0.40 (0.461)	-0.263	-1.55 - 0.39
End of Cycle 10	39	-0.43 (0.513)	-0.275	-1.49 - 0.58
End of Cycle 11	35	-0.43 (0.565)	-0.346	-1.65 - 0.57
End of Cycle 12	37	-0.39 (0.573)	-0.315	-1.61 - 0.83
End of Cycle 15	29	-0.37 (0.545)	-0.235	-1.48 - 0.83
End of Cycle 18	24	-0.39 (0.487)	-0.290	-1.21 - 0.70
End of Cycle 21	23	-0.47 (0.491)	-0.395	-1.46 - 0.59
End of Cycle 24	20	-0.46 (0.485)	-0.267	-1.26 - 0.44
End of Cycle 27	19	-0.29 (0.423)	-0.152	-1.26 - 0.42
End of Cycle 30	16	-0.42 (0.418)	-0.345	-1.33 - 0.16
End of Cycle 33	14	-0.35 (0.391)	-0.216	-1.29 - 0.06
End of Cycle 36	12	-0.33 (0.455)	-0.153	-1.18 - 0.07
End of Cycle 39	11	-0.37 (0.499)	-0.169	-1.33 - 0.08
End of Cycle 42	7	-0.40 (0.559)	-0.217	-1.28 - 0.18
End of Cycle 45	6	-0.45 (0.614)	-0.279	-1.26 - 0.16
End of Cycle 48	6	-0.45 (0.435)	-0.376	-1.29 - -0.09
End of Cycle 51	5	-0.38 (0.405)	-0.227	-1.03 - 0.00
End of Cycle 54	8	-0.33 (0.514)	-0.171	-1.16 - 0.36
End of Cycle 57	7	-0.38 (0.474)	-0.216	-1.09 - 0.10
End of Cycle 60	5	-0.36 (0.452)	-0.227	-1.03 - 0.11
End of Cycle 63	4	-0.17 (0.180)	-0.220	-0.32 - 0.08
End of Cycle 66	5	-0.40 (0.440)	-0.326	-1.13 - 0.02

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 6 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.20 (0.217)	-0.199	-0.47 - 0.06
End of Cycle 72	4	-0.18 (0.158)	-0.212	-0.33 - 0.01
End of Cycle 75	1	0.02 (NE)	0.022	0.02 - 0.02
End of Cycle 78	3	-0.08 (0.281)	0.079	-0.40 - 0.09
End of Cycle 81	1	0.32 (NE)	0.320	0.32 - 0.32
End of treatment	21	-0.02 (0.393)	-0.031	-0.86 - 0.48

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 7 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: No

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	32	1.00 (0.586)	0.999	0.00 - 2.51
End of Cycle 1	31	-0.05 (0.645)	-0.125	-1.11 - 1.59
End of Cycle 2	30	-0.18 (0.542)	-0.231	-1.03 - 1.16
End of Cycle 3	26	-0.06 (0.649)	-0.134	-1.06 - 1.62
End of Cycle 4	23	-0.25 (0.516)	-0.419	-0.96 - 1.35
End of Cycle 5	24	-0.36 (0.533)	-0.259	-1.94 - 0.34
End of Cycle 6	22	-0.38 (0.498)	-0.238	-1.87 - 0.24
End of Cycle 7	21	-0.39 (0.510)	-0.244	-1.97 - 0.24
End of Cycle 8	21	-0.42 (0.443)	-0.365	-1.41 - 0.21
End of Cycle 9	19	-0.34 (0.479)	-0.227	-1.48 - 0.25
End of Cycle 10	20	-0.35 (0.515)	-0.243	-1.54 - 0.49
End of Cycle 11	20	-0.33 (0.449)	-0.321	-1.06 - 0.29
End of Cycle 12	18	-0.31 (0.394)	-0.235	-1.25 - 0.23
End of Cycle 15	14	-0.09 (0.502)	-0.073	-1.04 - 1.04
End of Cycle 18	15	-0.37 (0.642)	-0.413	-1.78 - 0.98
End of Cycle 21	15	-0.20 (0.475)	-0.182	-0.93 - 0.84
End of Cycle 24	14	-0.08 (0.567)	-0.118	-0.87 - 0.83
End of Cycle 27	12	-0.11 (0.510)	-0.185	-0.85 - 0.77
End of Cycle 30	12	-0.16 (0.452)	-0.196	-0.76 - 0.84
End of Cycle 33	11	-0.18 (0.574)	-0.193	-1.04 - 0.79
End of Cycle 36	8	-0.12 (0.578)	-0.152	-0.73 - 0.77
End of Cycle 39	8	-0.20 (0.533)	-0.157	-1.09 - 0.72
End of Cycle 42	8	-0.08 (0.500)	-0.031	-0.92 - 0.73
End of Cycle 45	5	-0.48 (0.584)	-0.806	-0.91 - 0.47
End of Cycle 48	8	-0.19 (0.600)	-0.268	-0.83 - 0.71
End of Cycle 51	5	-0.12 (0.769)	-0.245	-0.86 - 0.95
End of Cycle 54	6	-0.44 (0.435)	-0.471	-0.98 - 0.05
End of Cycle 57	3	-0.18 (0.520)	-0.057	-0.75 - 0.26
End of Cycle 60	3	-0.26 (0.562)	-0.167	-0.86 - 0.25
End of Cycle 63	2	-0.56 (0.575)	-0.565	-0.97 - -0.16
End of Cycle 66	3	-0.30 (0.563)	-0.131	-0.92 - 0.17

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 8 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD: No

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.20 (0.492)	-0.068	-0.75 - 0.20
End of Cycle 72	3	-0.28 (0.517)	-0.078	-0.86 - 0.11
End of Cycle 75	3	-0.33 (0.664)	0.052	-1.09 - 0.06
End of Cycle 78	2	-0.42 (0.650)	-0.424	-0.88 - 0.04
End of Cycle 81	1	-0.78 (NE)	-0.778	-0.78 - -0.78
End of Cycle 84	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	9	0.15 (0.981)	0.000	-0.91 - 2.25
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 9 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	21	0.98 (0.625)	0.981	0.00 - 2.51
End of Cycle 1	19	-0.09 (0.636)	-0.270	-1.06 - 1.35
End of Cycle 2	20	-0.25 (0.544)	-0.261	-1.00 - 1.16
End of Cycle 3	17	-0.05 (0.657)	-0.219	-0.94 - 1.62
End of Cycle 4	18	-0.26 (0.517)	-0.380	-0.96 - 1.35
End of Cycle 5	18	-0.40 (0.525)	-0.260	-1.94 - 0.34
End of Cycle 6	17	-0.47 (0.509)	-0.452	-1.87 - 0.24
End of Cycle 7	16	-0.46 (0.548)	-0.428	-1.97 - 0.24
End of Cycle 8	17	-0.42 (0.383)	-0.281	-0.94 - 0.21
End of Cycle 9	15	-0.34 (0.476)	-0.277	-1.48 - 0.25
End of Cycle 10	17	-0.36 (0.521)	-0.310	-1.54 - 0.49
End of Cycle 11	16	-0.35 (0.442)	-0.352	-1.06 - 0.23
End of Cycle 12	15	-0.31 (0.395)	-0.315	-1.25 - 0.23
End of Cycle 15	12	-0.12 (0.540)	-0.245	-1.04 - 1.04
End of Cycle 18	12	-0.37 (0.682)	-0.369	-1.78 - 0.98
End of Cycle 21	12	-0.12 (0.476)	-0.178	-0.93 - 0.84
End of Cycle 24	13	-0.11 (0.580)	-0.285	-0.87 - 0.83
End of Cycle 27	10	-0.17 (0.545)	-0.302	-0.85 - 0.77
End of Cycle 30	11	-0.23 (0.455)	-0.306	-0.76 - 0.84
End of Cycle 33	9	-0.31 (0.512)	-0.342	-1.04 - 0.79
End of Cycle 36	8	-0.09 (0.547)	-0.173	-0.73 - 0.77
End of Cycle 39	7	-0.14 (0.439)	-0.251	-0.60 - 0.72
End of Cycle 42	6	0.09 (0.424)	0.145	-0.47 - 0.73
End of Cycle 45	6	-0.31 (0.521)	-0.383	-0.85 - 0.47
End of Cycle 48	6	-0.11 (0.648)	-0.200	-0.83 - 0.71
End of Cycle 51	3	-0.05 (0.916)	-0.227	-0.86 - 0.95
End of Cycle 54	4	-0.48 (0.287)	-0.471	-0.80 - -0.18
End of Cycle 57	2	-0.48 (0.381)	-0.485	-0.75 - -0.22
End of Cycle 60	2	-0.55 (0.450)	-0.545	-0.86 - -0.23
End of Cycle 63	2	-0.63 (0.482)	-0.630	-0.97 - -0.29
End of Cycle 66	2	-0.66 (0.374)	-0.658	-0.92 - -0.39

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 10 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.49 (0.370)	-0.489	-0.75 - -0.23
End of Cycle 72	2	-0.58 (0.402)	-0.580	-0.86 - -0.30
End of Cycle 75	1	-1.09 (NE)	-1.094	-1.09 - -1.09
End of Cycle 78	2	-0.64 (0.341)	-0.643	-0.88 - -0.40
End of Cycle 81	1	-0.78 (NE)	-0.778	-0.78 - -0.78
End of Cycle 84	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	7	-0.07 (0.664)	0.000	-0.91 - 0.90

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 11 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	66	0.96 (0.589)	0.964	0.00 - 2.20
End of Cycle 1	60	-0.12 (0.488)	-0.104	-1.43 - 0.90
End of Cycle 2	56	-0.20 (0.557)	-0.201	-1.29 - 1.62
End of Cycle 3	49	-0.29 (0.542)	-0.248	-1.59 - 0.96
End of Cycle 4	45	-0.34 (0.507)	-0.279	-1.63 - 0.68
End of Cycle 5	44	-0.35 (0.487)	-0.247	-1.54 - 0.67
End of Cycle 6	41	-0.30 (0.634)	-0.249	-1.46 - 2.49
End of Cycle 7	39	-0.38 (0.486)	-0.302	-1.59 - 0.61
End of Cycle 8	39	-0.27 (0.603)	-0.249	-1.55 - 1.15
End of Cycle 9	35	-0.38 (0.475)	-0.249	-1.55 - 0.39
End of Cycle 10	33	-0.40 (0.519)	-0.249	-1.49 - 0.58
End of Cycle 11	32	-0.37 (0.568)	-0.238	-1.65 - 0.57
End of Cycle 12	31	-0.34 (0.585)	-0.249	-1.61 - 0.83
End of Cycle 15	25	-0.31 (0.549)	-0.198	-1.48 - 0.83
End of Cycle 18	21	-0.33 (0.486)	-0.249	-1.08 - 0.70
End of Cycle 21	20	-0.46 (0.503)	-0.355	-1.46 - 0.59
End of Cycle 24	16	-0.42 (0.519)	-0.226	-1.26 - 0.44
End of Cycle 27	16	-0.30 (0.441)	-0.154	-1.26 - 0.42
End of Cycle 30	13	-0.45 (0.452)	-0.420	-1.33 - 0.16
End of Cycle 33	13	-0.29 (0.494)	-0.205	-1.29 - 0.66
End of Cycle 36	10	-0.39 (0.481)	-0.230	-1.18 - 0.07
End of Cycle 39	9	-0.42 (0.543)	-0.169	-1.33 - 0.08
End of Cycle 42	5	-0.54 (0.598)	-0.217	-1.28 - 0.05
End of Cycle 45	4	-0.61 (0.696)	-0.665	-1.26 - 0.16
End of Cycle 48	4	-0.55 (0.509)	-0.378	-1.29 - -0.14
End of Cycle 51	3	-0.39 (0.556)	-0.152	-1.03 - 0.00
End of Cycle 54	6	-0.40 (0.591)	-0.281	-1.16 - 0.36
End of Cycle 57	5	-0.39 (0.572)	-0.035	-1.09 - 0.10
End of Cycle 60	3	-0.33 (0.613)	-0.073	-1.03 - 0.11
End of Cycle 63	2	-0.04 (0.161)	-0.038	-0.15 - 0.08
End of Cycle 66	3	-0.42 (0.619)	-0.152	-1.13 - 0.02

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 12 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.06 (0.163)	-0.056	-0.17 - 0.06
End of Cycle 72	2	-0.06 (0.100)	-0.057	-0.13 - 0.01
End of Cycle 75	1	0.02 (NE)	0.022	0.02 - 0.02
End of Cycle 78	2	0.08 (0.007)	0.084	0.08 - 0.09
End of Cycle 81	1	0.32 (NE)	0.320	0.32 - 0.32
End of treatment	21	0.10 (0.627)	0.095	-0.86 - 2.25

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 13 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	1.02 (0.622)	1.148	0.13 - 2.08
End of Cycle 1	18	-0.09 (0.627)	-0.153	-0.96 - 1.59
End of Cycle 2	18	-0.15 (0.471)	-0.049	-0.92 - 0.77
End of Cycle 3	16	-0.34 (0.453)	-0.292	-1.17 - 0.47
End of Cycle 4	15	-0.32 (0.526)	-0.252	-1.18 - 0.70
End of Cycle 5	13	-0.41 (0.487)	-0.213	-1.15 - 0.32
End of Cycle 6	12	-0.39 (0.418)	-0.215	-1.24 - 0.23
End of Cycle 7	12	-0.41 (0.428)	-0.257	-1.18 - 0.18
End of Cycle 8	10	-0.49 (0.479)	-0.351	-1.24 - 0.17
End of Cycle 9	10	-0.46 (0.412)	-0.254	-1.35 - -0.08
End of Cycle 10	10	-0.49 (0.478)	-0.233	-1.38 - -0.05
End of Cycle 11	8	-0.59 (0.465)	-0.534	-1.37 - -0.05
End of Cycle 12	10	-0.55 (0.431)	-0.510	-1.38 - -0.10
End of Cycle 15	7	-0.44 (0.483)	-0.170	-1.11 - 0.00
End of Cycle 18	7	-0.50 (0.464)	-0.507	-1.21 - 0.12
End of Cycle 21	7	-0.50 (0.377)	-0.413	-1.05 - -0.02
End of Cycle 24	6	-0.45 (0.430)	-0.404	-1.17 - 0.09
End of Cycle 27	6	-0.14 (0.347)	-0.175	-0.58 - 0.35
End of Cycle 30	5	-0.16 (0.302)	-0.166	-0.59 - 0.25
End of Cycle 33	4	-0.15 (0.345)	-0.160	-0.56 - 0.29
End of Cycle 36	3	-0.25 (0.391)	-0.057	-0.70 - 0.01
End of Cycle 39	4	-0.33 (0.515)	-0.132	-1.09 - 0.02
End of Cycle 42	4	-0.32 (0.432)	-0.222	-0.92 - 0.09
End of Cycle 45	2	-0.63 (0.388)	-0.632	-0.91 - -0.36
End of Cycle 48	4	-0.33 (0.348)	-0.316	-0.77 - 0.06
End of Cycle 51	4	-0.29 (0.484)	-0.368	-0.78 - 0.36
End of Cycle 54	4	-0.25 (0.491)	-0.034	-0.98 - 0.05
End of Cycle 57	3	-0.09 (0.374)	-0.057	-0.48 - 0.26
End of Cycle 60	3	-0.16 (0.410)	-0.167	-0.57 - 0.25
End of Cycle 63	2	-0.24 (0.115)	-0.240	-0.32 - -0.16
End of Cycle 66	3	-0.10 (0.248)	-0.131	-0.33 - 0.17

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 14 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.11 (0.338)	-0.068	-0.47 - 0.20
End of Cycle 72	3	-0.10 (0.219)	-0.078	-0.33 - 0.11
End of Cycle 75	2	0.06 (0.007)	0.057	0.05 - 0.06
End of Cycle 78	1	0.04 (NE)	0.035	0.04 - 0.04
End of treatment	2	-0.36 (0.075)	-0.359	-0.41 - -0.31
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 15 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	47	0.98 (0.673)	0.977	0.00 - 2.51
End of Cycle 1	43	-0.09 (0.664)	-0.102	-1.43 - 1.59
End of Cycle 2	40	-0.15 (0.595)	-0.109	-1.24 - 1.62
End of Cycle 3	36	-0.27 (0.594)	-0.224	-1.59 - 1.62
End of Cycle 4	33	-0.33 (0.481)	-0.268	-1.32 - 0.56
End of Cycle 5	32	-0.35 (0.493)	-0.244	-1.54 - 0.47
End of Cycle 6	29	-0.31 (0.704)	-0.205	-1.46 - 2.49
End of Cycle 7	26	-0.40 (0.493)	-0.233	-1.38 - 0.24
End of Cycle 8	28	-0.35 (0.649)	-0.231	-1.55 - 1.15
End of Cycle 9	25	-0.42 (0.517)	-0.265	-1.55 - 0.23
End of Cycle 10	25	-0.42 (0.531)	-0.229	-1.49 - 0.58
End of Cycle 11	25	-0.41 (0.581)	-0.229	-1.65 - 0.54
End of Cycle 12	24	-0.32 (0.585)	-0.221	-1.61 - 0.83
End of Cycle 15	20	-0.28 (0.542)	-0.174	-1.48 - 0.83
End of Cycle 18	16	-0.27 (0.567)	-0.204	-1.21 - 0.98
End of Cycle 21	17	-0.37 (0.557)	-0.200	-1.46 - 0.84
End of Cycle 24	12	-0.41 (0.556)	-0.238	-1.17 - 0.57
End of Cycle 27	13	-0.25 (0.481)	-0.135	-1.13 - 0.77
End of Cycle 30	12	-0.26 (0.534)	-0.207	-1.07 - 0.84
End of Cycle 33	13	-0.24 (0.475)	-0.185	-1.04 - 0.79
End of Cycle 36	11	-0.17 (0.556)	-0.035	-1.13 - 0.77
End of Cycle 39	11	-0.19 (0.493)	-0.085	-1.04 - 0.72
End of Cycle 42	8	-0.10 (0.525)	-0.048	-1.07 - 0.73
End of Cycle 45	6	-0.23 (0.618)	-0.042	-1.13 - 0.47
End of Cycle 48	6	-0.19 (0.461)	-0.183	-0.83 - 0.58
End of Cycle 51	6	-0.12 (0.634)	-0.190	-1.03 - 0.95
End of Cycle 54	7	-0.23 (0.459)	-0.160	-1.02 - 0.36
End of Cycle 57	6	-0.19 (0.378)	-0.046	-0.93 - 0.10
End of Cycle 60	5	-0.28 (0.441)	-0.167	-1.03 - 0.11
End of Cycle 63	4	-0.13 (0.152)	-0.155	-0.29 - 0.08
End of Cycle 66	5	-0.36 (0.456)	-0.152	-1.13 - 0.02

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 16 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.10 (0.126)	-0.119	-0.23 - 0.06
End of Cycle 72	4	-0.12 (0.130)	-0.103	-0.30 - 0.01
End of Cycle 75	2	0.04 (0.028)	0.042	0.02 - 0.06
End of Cycle 78	3	-0.08 (0.281)	0.079	-0.40 - 0.09
End of Cycle 81	1	0.32 (NE)	0.320	0.32 - 0.32
End of treatment	10	-0.20 (0.367)	-0.182	-0.82 - 0.33
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 17 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	60	0.96 (0.536)	0.991	0.13 - 2.20
End of Cycle 1	54	-0.12 (0.423)	-0.167	-1.10 - 0.88
End of Cycle 2	54	-0.24 (0.487)	-0.229	-1.29 - 1.16
End of Cycle 3	46	-0.23 (0.529)	-0.261	-1.39 - 0.96
End of Cycle 4	45	-0.31 (0.531)	-0.342	-1.63 - 1.35
End of Cycle 5	43	-0.39 (0.494)	-0.272	-1.94 - 0.67
End of Cycle 6	41	-0.39 (0.461)	-0.270	-1.87 - 0.65
End of Cycle 7	41	-0.41 (0.487)	-0.356	-1.97 - 0.61
End of Cycle 8	38	-0.34 (0.446)	-0.310	-1.15 - 0.84
End of Cycle 9	35	-0.35 (0.419)	-0.260	-1.48 - 0.39
End of Cycle 10	35	-0.39 (0.496)	-0.310	-1.54 - 0.49
End of Cycle 11	31	-0.37 (0.471)	-0.436	-1.30 - 0.57
End of Cycle 12	32	-0.40 (0.461)	-0.323	-1.53 - 0.72
End of Cycle 15	24	-0.27 (0.542)	-0.246	-1.26 - 1.04
End of Cycle 18	24	-0.44 (0.518)	-0.435	-1.78 - 0.70
End of Cycle 21	22	-0.35 (0.448)	-0.313	-1.15 - 0.59
End of Cycle 24	23	-0.25 (0.533)	-0.249	-1.26 - 0.83
End of Cycle 27	19	-0.22 (0.444)	-0.213	-1.26 - 0.68
End of Cycle 30	17	-0.35 (0.365)	-0.372	-1.33 - 0.25
End of Cycle 33	13	-0.31 (0.476)	-0.342	-1.29 - 0.66
End of Cycle 36	10	-0.35 (0.422)	-0.306	-1.18 - 0.26
End of Cycle 39	9	-0.45 (0.484)	-0.251	-1.33 - 0.08
End of Cycle 42	7	-0.37 (0.552)	-0.277	-1.28 - 0.28
End of Cycle 45	6	-0.69 (0.377)	-0.653	-1.26 - -0.31
End of Cycle 48	8	-0.39 (0.596)	-0.376	-1.29 - 0.71
End of Cycle 51	4	-0.44 (0.556)	-0.638	-0.86 - 0.36
End of Cycle 54	7	-0.53 (0.456)	-0.402	-1.16 - 0.05
End of Cycle 57	4	-0.52 (0.577)	-0.618	-1.09 - 0.26
End of Cycle 60	3	-0.40 (0.576)	-0.572	-0.86 - 0.25
End of Cycle 63	2	-0.65 (0.460)	-0.646	-0.97 - -0.32
End of Cycle 66	3	-0.36 (0.546)	-0.326	-0.92 - 0.17

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 18 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.34 (0.490)	-0.468	-0.75 - 0.20
End of Cycle 72	3	-0.36 (0.489)	-0.326	-0.86 - 0.11
End of Cycle 75	2	-0.52 (0.810)	-0.521	-1.09 - 0.05
End of Cycle 78	2	-0.42 (0.650)	-0.424	-0.88 - 0.04
End of Cycle 81	1	-0.78 (NE)	-0.778	-0.78 - -0.78
End of Cycle 84	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	20	0.15 (0.688)	0.170	-0.91 - 2.25

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 19 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: <5%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	1	1.53 (NE)	1.525	1.53 - 1.53
End of Cycle 1	1	-0.30 (NE)	-0.303	-0.30 - -0.30
End of Cycle 2	1	-0.12 (NE)	-0.123	-0.12 - -0.12
End of Cycle 3	1	-0.70 (NE)	-0.702	-0.70 - -0.70
End of Cycle 4	1	-1.03 (NE)	-1.025	-1.03 - -1.03
End of Cycle 5	1	-0.88 (NE)	-0.881	-0.88 - -0.88
End of Cycle 6	1	-0.86 (NE)	-0.863	-0.86 - -0.86
End of Cycle 7	1	-1.06 (NE)	-1.065	-1.06 - -1.06
End of Cycle 8	1	-1.12 (NE)	-1.121	-1.12 - -1.12
End of Cycle 9	1	-0.93 (NE)	-0.931	-0.93 - -0.93
End of Cycle 10	1	-0.98 (NE)	-0.983	-0.98 - -0.98
End of Cycle 11	1	-0.95 (NE)	-0.947	-0.95 - -0.95
End of Cycle 12	1	-0.60 (NE)	-0.601	-0.60 - -0.60
End of Cycle 15	1	-1.15 (NE)	-1.154	-1.15 - -1.15
End of Cycle 18	1	-0.62 (NE)	-0.619	-0.62 - -0.62
End of Cycle 21	1	-1.07 (NE)	-1.067	-1.07 - -1.07

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 20 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	46	1.08 (0.629)	1.018	0.00 - 2.51
End of Cycle 1	44	-0.12 (0.588)	-0.134	-1.43 - 1.35
End of Cycle 2	39	-0.24 (0.594)	-0.249	-1.24 - 1.62
End of Cycle 3	29	-0.24 (0.697)	-0.248	-1.59 - 1.62
End of Cycle 4	27	-0.44 (0.446)	-0.414	-1.32 - 0.33
End of Cycle 5	27	-0.47 (0.581)	-0.249	-1.94 - 0.67
End of Cycle 6	25	-0.54 (0.573)	-0.447	-1.87 - 0.65
End of Cycle 7	25	-0.50 (0.593)	-0.456	-1.97 - 0.61
End of Cycle 8	24	-0.40 (0.581)	-0.327	-1.55 - 0.75
End of Cycle 9	21	-0.51 (0.561)	-0.464	-1.55 - 0.39
End of Cycle 10	23	-0.46 (0.598)	-0.414	-1.54 - 0.49
End of Cycle 11	21	-0.40 (0.621)	-0.436	-1.65 - 0.57
End of Cycle 12	19	-0.45 (0.619)	-0.315	-1.61 - 0.72
End of Cycle 15	12	-0.34 (0.584)	-0.200	-1.48 - 0.54
End of Cycle 18	11	-0.49 (0.682)	-0.249	-1.78 - 0.70
End of Cycle 21	10	-0.33 (0.582)	-0.222	-1.46 - 0.59
End of Cycle 24	10	-0.34 (0.552)	-0.267	-1.17 - 0.47
End of Cycle 27	7	-0.21 (0.360)	-0.150	-0.73 - 0.42
End of Cycle 30	9	-0.39 (0.363)	-0.306	-1.04 - 0.16
End of Cycle 33	8	-0.36 (0.333)	-0.258	-0.87 - 0.03
End of Cycle 36	4	-0.23 (0.411)	-0.070	-0.83 - 0.07
End of Cycle 39	4	-0.36 (0.419)	-0.193	-0.99 - -0.09
End of Cycle 42	2	0.01 (0.243)	0.011	-0.16 - 0.18
End of Cycle 45	2	-0.37 (0.683)	-0.367	-0.85 - 0.12
End of Cycle 48	3	-0.39 (0.327)	-0.348	-0.74 - -0.09
End of Cycle 51	3	-0.36 (0.444)	-0.227	-0.86 - 0.00
End of Cycle 54	4	-0.35 (0.346)	-0.292	-0.80 - 0.00
End of Cycle 57	3	-0.32 (0.388)	-0.216	-0.75 - 0.00
End of Cycle 60	2	-0.55 (0.450)	-0.545	-0.86 - -0.23
End of Cycle 63	2	-0.63 (0.482)	-0.630	-0.97 - -0.29
End of Cycle 66	2	-0.66 (0.374)	-0.658	-0.92 - -0.39

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 21 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.49 (0.370)	-0.489	-0.75 - -0.23
End of Cycle 72	2	-0.58 (0.402)	-0.580	-0.86 - -0.30
End of Cycle 75	1	-1.09 (NE)	-1.094	-1.09 - -1.09
End of Cycle 78	2	-0.64 (0.341)	-0.643	-0.88 - -0.40
End of Cycle 81	1	-0.78 (NE)	-0.778	-0.78 - -0.78
End of Cycle 84	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	20	0.08 (0.682)	0.162	-0.91 - 2.25

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 22 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	21	0.85 (0.623)	0.769	0.13 - 2.20
End of Cycle 1	18	0.11 (0.580)	0.042	-1.11 - 1.59
End of Cycle 2	18	-0.14 (0.509)	-0.092	-1.29 - 0.77
End of Cycle 3	17	-0.28 (0.478)	-0.175	-1.39 - 0.33
End of Cycle 4	15	-0.25 (0.480)	-0.219	-1.63 - 0.43
End of Cycle 5	14	-0.29 (0.416)	-0.165	-1.37 - 0.12
End of Cycle 6	13	-0.33 (0.316)	-0.205	-1.17 - -0.08
End of Cycle 7	13	-0.32 (0.458)	-0.222	-1.59 - 0.23
End of Cycle 8	13	-0.40 (0.467)	-0.251	-1.41 - 0.21
End of Cycle 9	11	-0.33 (0.404)	-0.217	-1.17 - 0.19
End of Cycle 10	11	-0.34 (0.425)	-0.217	-1.36 - 0.12
End of Cycle 11	11	-0.35 (0.420)	-0.247	-1.19 - 0.16
End of Cycle 12	11	-0.34 (0.443)	-0.310	-1.53 - 0.21
End of Cycle 15	10	-0.23 (0.437)	-0.151	-1.19 - 0.30
End of Cycle 18	9	-0.22 (0.556)	-0.185	-1.07 - 0.98
End of Cycle 21	10	-0.28 (0.498)	-0.326	-1.11 - 0.84
End of Cycle 24	7	-0.36 (0.584)	-0.310	-1.26 - 0.57
End of Cycle 27	8	-0.19 (0.465)	-0.210	-0.85 - 0.77
End of Cycle 30	5	-0.14 (0.598)	-0.166	-0.74 - 0.84
End of Cycle 33	6	-0.16 (0.602)	-0.156	-1.04 - 0.79
End of Cycle 36	5	-0.10 (0.554)	-0.257	-0.73 - 0.77
End of Cycle 39	5	-0.01 (0.435)	-0.064	-0.41 - 0.72
End of Cycle 42	5	-0.02 (0.460)	-0.149	-0.47 - 0.73
End of Cycle 45	4	-0.12 (0.559)	-0.076	-0.81 - 0.47
End of Cycle 48	4	-0.20 (0.583)	-0.268	-0.83 - 0.58
End of Cycle 51	2	0.35 (0.843)	0.352	-0.24 - 0.95
End of Cycle 54	4	-0.14 (0.429)	-0.135	-0.63 - 0.36
End of Cycle 57	2	0.02 (0.111)	0.021	-0.06 - 0.10
End of Cycle 60	2	-0.03 (0.193)	-0.030	-0.17 - 0.11
End of Cycle 63	2	-0.04 (0.166)	-0.041	-0.16 - 0.08
End of Cycle 66	2	-0.06 (0.105)	-0.057	-0.13 - 0.02

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 23 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	0.00 (0.090)	-0.004	-0.07 - 0.06
End of Cycle 72	2	-0.03 (0.065)	-0.032	-0.08 - 0.01
End of Cycle 75	2	0.04 (0.028)	0.042	0.02 - 0.06
End of Cycle 78	1	0.09 (NE)	0.090	0.09 - 0.09
End of Cycle 81	1	0.32 (NE)	0.320	0.32 - 0.32
End of treatment	2	-0.01 (0.572)	-0.008	-0.41 - 0.40
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 24 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	26	0.99 (0.550)	1.213	0.00 - 2.08
End of Cycle 1	21	-0.22 (0.422)	-0.169	-1.10 - 0.65
End of Cycle 2	24	-0.10 (0.532)	-0.138	-0.94 - 1.16
End of Cycle 3	24	-0.20 (0.475)	-0.235	-1.17 - 0.83
End of Cycle 4	23	-0.23 (0.560)	-0.252	-1.18 - 1.35
End of Cycle 5	22	-0.30 (0.441)	-0.282	-1.23 - 0.47
End of Cycle 6	20	-0.19 (0.722)	-0.214	-1.25 - 2.49
End of Cycle 7	18	-0.34 (0.350)	-0.301	-1.04 - 0.24
End of Cycle 8	18	-0.21 (0.579)	-0.265	-1.15 - 1.15
End of Cycle 9	18	-0.34 (0.354)	-0.241	-1.02 - 0.35
End of Cycle 10	16	-0.40 (0.395)	-0.255	-1.30 - 0.08
End of Cycle 11	15	-0.41 (0.436)	-0.438	-1.30 - 0.29
End of Cycle 12	16	-0.39 (0.391)	-0.254	-1.21 - 0.10
End of Cycle 15	13	-0.39 (0.413)	-0.243	-1.26 - 0.06
End of Cycle 18	13	-0.38 (0.345)	-0.276	-1.08 - 0.12
End of Cycle 21	12	-0.39 (0.389)	-0.309	-1.15 - 0.06
End of Cycle 24	12	-0.32 (0.404)	-0.185	-1.25 - 0.12
End of Cycle 27	12	-0.26 (0.459)	-0.154	-1.26 - 0.35
End of Cycle 30	11	-0.30 (0.424)	-0.252	-1.33 - 0.25
End of Cycle 33	10	-0.20 (0.512)	-0.193	-1.29 - 0.66
End of Cycle 36	9	-0.26 (0.473)	-0.202	-1.18 - 0.44
End of Cycle 39	9	-0.28 (0.462)	-0.169	-1.33 - 0.08
End of Cycle 42	5	-0.32 (0.566)	-0.217	-1.28 - 0.11
End of Cycle 45	4	-0.57 (0.474)	-0.407	-1.26 - -0.20
End of Cycle 48	4	-0.44 (0.597)	-0.272	-1.29 - 0.06
End of Cycle 51	3	-0.10 (0.426)	-0.152	-0.49 - 0.36
End of Cycle 54	4	-0.34 (0.549)	-0.134	-1.16 - 0.05
End of Cycle 57	4	-0.34 (0.590)	-0.259	-1.09 - 0.26
End of Cycle 60	3	-0.13 (0.413)	-0.073	-0.57 - 0.25
End of Cycle 63	2	-0.24 (0.119)	-0.236	-0.32 - -0.15
End of Cycle 66	3	-0.10 (0.250)	-0.152	-0.33 - 0.17

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 25 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.14 (0.337)	-0.171	-0.47 - 0.20
End of Cycle 72	3	-0.11 (0.219)	-0.127	-0.33 - 0.11
End of Cycle 75	1	0.05 (NE)	0.052	0.05 - 0.05
End of Cycle 78	2	0.06 (0.031)	0.057	0.04 - 0.08
End of treatment	6	-0.12 (0.564)	-0.162	-0.84 - 0.90

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 26 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 76-100%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	0.69 (0.456)	0.492	0.10 - 1.56
End of Cycle 1	13	-0.19 (0.473)	-0.142	-1.01 - 0.53
End of Cycle 2	12	-0.37 (0.374)	-0.379	-1.10 - 0.21
End of Cycle 3	11	-0.29 (0.469)	-0.355	-1.04 - 0.47
End of Cycle 4	12	-0.24 (0.547)	-0.343	-1.07 - 0.70
End of Cycle 5	11	-0.33 (0.444)	-0.240	-1.03 - 0.32
End of Cycle 6	11	-0.22 (0.411)	-0.107	-0.99 - 0.32
End of Cycle 7	10	-0.33 (0.425)	-0.262	-1.13 - 0.24
End of Cycle 8	10	-0.30 (0.421)	-0.241	-1.08 - 0.44
End of Cycle 9	9	-0.15 (0.390)	-0.227	-0.99 - 0.25
End of Cycle 10	9	-0.27 (0.560)	-0.243	-1.13 - 0.58
End of Cycle 11	8	-0.32 (0.571)	-0.203	-1.13 - 0.54
End of Cycle 12	9	-0.16 (0.591)	-0.135	-1.13 - 0.83
End of Cycle 15	8	0.04 (0.657)	-0.209	-0.89 - 1.04
End of Cycle 18	6	-0.33 (0.678)	-0.514	-1.04 - 0.53
End of Cycle 21	6	-0.36 (0.576)	-0.317	-1.08 - 0.50
End of Cycle 24	6	-0.15 (0.785)	-0.362	-1.13 - 0.83
End of Cycle 27	5	-0.24 (0.652)	-0.248	-1.13 - 0.68
End of Cycle 30	4	-0.38 (0.520)	-0.306	-1.07 - 0.18
End of Cycle 33	2	-0.67 (0.164)	-0.671	-0.79 - -0.56
End of Cycle 36	3	-0.52 (0.714)	-0.701	-1.13 - 0.26
End of Cycle 39	2	-1.07 (0.038)	-1.068	-1.09 - -1.04
End of Cycle 42	3	-0.57 (0.741)	-0.924	-1.07 - 0.28
End of Cycle 45	2	-1.02 (0.158)	-1.018	-1.13 - -0.91
End of Cycle 48	3	-0.16 (0.769)	-0.408	-0.77 - 0.71
End of Cycle 51	2	-0.91 (0.174)	-0.907	-1.03 - -0.78
End of Cycle 54	2	-1.00 (0.029)	-0.999	-1.02 - -0.98
End of Cycle 57	1	-0.93 (NE)	-0.932	-0.93 - -0.93
End of Cycle 60	1	-1.03 (NE)	-1.034	-1.03 - -1.03
End of Cycle 66	1	-1.13 (NE)	-1.130	-1.13 - -1.13
End of treatment	2	-0.01 (0.167)	-0.007	-0.13 - 0.11

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 27 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: <65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	63	1.02 (0.580)	1.019	0.10 - 2.51
End of Cycle 1	58	-0.14 (0.592)	-0.169	-1.11 - 1.59
End of Cycle 2	56	-0.20 (0.553)	-0.227	-1.15 - 1.62
End of Cycle 3	52	-0.26 (0.545)	-0.260	-1.17 - 1.62
End of Cycle 4	50	-0.31 (0.511)	-0.298	-1.32 - 1.35
End of Cycle 5	49	-0.41 (0.456)	-0.248	-1.94 - 0.34
End of Cycle 6	44	-0.43 (0.422)	-0.301	-1.87 - 0.24
End of Cycle 7	41	-0.46 (0.462)	-0.390	-1.97 - 0.24
End of Cycle 8	42	-0.44 (0.465)	-0.338	-1.41 - 0.84
End of Cycle 9	40	-0.42 (0.450)	-0.265	-1.48 - 0.35
End of Cycle 10	38	-0.49 (0.482)	-0.281	-1.54 - 0.44
End of Cycle 11	36	-0.50 (0.457)	-0.449	-1.54 - 0.23
End of Cycle 12	37	-0.42 (0.429)	-0.310	-1.38 - 0.23
End of Cycle 15	29	-0.33 (0.541)	-0.198	-1.48 - 1.04
End of Cycle 18	28	-0.45 (0.547)	-0.344	-1.78 - 0.98
End of Cycle 21	29	-0.37 (0.498)	-0.249	-1.46 - 0.84
End of Cycle 24	27	-0.31 (0.573)	-0.310	-1.25 - 0.83
End of Cycle 27	24	-0.28 (0.497)	-0.248	-1.26 - 0.77
End of Cycle 30	23	-0.35 (0.471)	-0.306	-1.33 - 0.84
End of Cycle 33	21	-0.37 (0.455)	-0.342	-1.29 - 0.79
End of Cycle 36	19	-0.28 (0.513)	-0.257	-1.18 - 0.77
End of Cycle 39	17	-0.35 (0.525)	-0.201	-1.33 - 0.72
End of Cycle 42	13	-0.24 (0.577)	-0.217	-1.28 - 0.73
End of Cycle 45	12	-0.46 (0.544)	-0.407	-1.26 - 0.47
End of Cycle 48	12	-0.30 (0.579)	-0.357	-1.29 - 0.71
End of Cycle 51	8	-0.28 (0.668)	-0.359	-1.03 - 0.95
End of Cycle 54	11	-0.45 (0.496)	-0.310	-1.16 - 0.36
End of Cycle 57	8	-0.39 (0.500)	-0.349	-1.09 - 0.26
End of Cycle 60	7	-0.35 (0.490)	-0.227	-1.03 - 0.25
End of Cycle 63	5	-0.33 (0.390)	-0.289	-0.97 - 0.08
End of Cycle 66	7	-0.39 (0.478)	-0.326	-1.13 - 0.17

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 28 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Age: <65 years

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	6	-0.23 (0.347)	-0.199	-0.75 - 0.20
End of Cycle 72	6	-0.25 (0.347)	-0.212	-0.86 - 0.11
End of Cycle 75	3	-0.34 (0.653)	0.022	-1.09 - 0.05
End of Cycle 78	5	-0.22 (0.426)	0.035	-0.88 - 0.09
End of Cycle 81	2	-0.23 (0.776)	-0.229	-0.78 - 0.32
End of Cycle 84	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	17	-0.09 (0.464)	-0.141	-0.86 - 0.90
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 29 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: >=65 years

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	44	0.90 (0.620)	0.881	0.00 - 2.20
End of Cycle 1	39	-0.06 (0.455)	-0.037	-1.43 - 0.81
End of Cycle 2	38	-0.20 (0.513)	-0.152	-1.29 - 1.11
End of Cycle 3	30	-0.23 (0.581)	-0.117	-1.59 - 0.96
End of Cycle 4	28	-0.34 (0.510)	-0.310	-1.63 - 0.70
End of Cycle 5	26	-0.29 (0.552)	-0.214	-1.54 - 0.67
End of Cycle 6	26	-0.22 (0.751)	-0.196	-1.46 - 2.49
End of Cycle 7	26	-0.32 (0.518)	-0.246	-1.59 - 0.61
End of Cycle 8	24	-0.18 (0.619)	-0.135	-1.55 - 1.15
End of Cycle 9	20	-0.31 (0.483)	-0.180	-1.55 - 0.39
End of Cycle 10	22	-0.25 (0.523)	-0.183	-1.39 - 0.58
End of Cycle 11	20	-0.20 (0.577)	-0.066	-1.65 - 0.57
End of Cycle 12	19	-0.26 (0.649)	-0.317	-1.61 - 0.83
End of Cycle 15	15	-0.18 (0.529)	-0.221	-1.19 - 0.83
End of Cycle 18	12	-0.19 (0.487)	-0.236	-1.07 - 0.70
End of Cycle 21	10	-0.35 (0.500)	-0.329	-1.11 - 0.59
End of Cycle 24	8	-0.29 (0.432)	-0.190	-1.26 - 0.12
End of Cycle 27	8	-0.08 (0.246)	-0.126	-0.43 - 0.42
End of Cycle 30	6	-0.17 (0.236)	-0.218	-0.42 - 0.16
End of Cycle 33	5	0.11 (0.320)	0.031	-0.12 - 0.66
End of Cycle 36	2	-0.02 (0.118)	-0.021	-0.10 - 0.06
End of Cycle 39	3	-0.08 (0.146)	-0.064	-0.23 - 0.06
End of Cycle 42	2	-0.15 (0.008)	-0.155	-0.16 - -0.15
End of Cycle 48	2	-0.29 (0.085)	-0.287	-0.35 - -0.23
End of Cycle 51	2	-0.12 (0.173)	-0.122	-0.24 - 0.00
End of Cycle 54	3	-0.12 (0.244)	0.000	-0.40 - 0.04
End of Cycle 57	2	-0.03 (0.041)	-0.029	-0.06 - 0.00
End of Cycle 60	1	-0.17 (NE)	-0.167	-0.17 - -0.17
End of Cycle 63	1	-0.16 (NE)	-0.158	-0.16 - -0.16
End of Cycle 66	1	-0.13 (NE)	-0.131	-0.13 - -0.13
End of Cycle 69	1	-0.07 (NE)	-0.068	-0.07 - -0.07

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 30 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Age: >=65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 72	1	-0.08 (NE)	-0.078	-0.08 - -0.08
End of Cycle 75	1	0.06 (NE)	0.061	0.06 - 0.06
End of treatment	13	0.19 (0.761)	0.284	-0.91 - 2.25

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 31 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender: Male

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	70	0.91 (0.557)	0.938	0.00 - 2.20
End of Cycle 1	64	-0.06 (0.560)	-0.095	-1.43 - 1.59
End of Cycle 2	61	-0.19 (0.524)	-0.180	-1.29 - 1.62
End of Cycle 3	52	-0.28 (0.541)	-0.290	-1.39 - 1.62
End of Cycle 4	48	-0.34 (0.474)	-0.302	-1.63 - 0.70
End of Cycle 5	49	-0.35 (0.476)	-0.248	-1.54 - 0.67
End of Cycle 6	46	-0.35 (0.413)	-0.268	-1.46 - 0.65
End of Cycle 7	45	-0.38 (0.447)	-0.270	-1.59 - 0.61
End of Cycle 8	43	-0.35 (0.523)	-0.270	-1.55 - 0.84
End of Cycle 9	40	-0.36 (0.440)	-0.254	-1.55 - 0.39
End of Cycle 10	38	-0.38 (0.462)	-0.243	-1.39 - 0.49
End of Cycle 11	35	-0.38 (0.505)	-0.372	-1.65 - 0.57
End of Cycle 12	37	-0.33 (0.507)	-0.249	-1.61 - 0.72
End of Cycle 15	27	-0.25 (0.492)	-0.190	-1.19 - 1.04
End of Cycle 18	26	-0.32 (0.433)	-0.248	-1.21 - 0.70
End of Cycle 21	25	-0.39 (0.408)	-0.316	-1.11 - 0.59
End of Cycle 24	22	-0.28 (0.467)	-0.235	-1.26 - 0.83
End of Cycle 27	21	-0.13 (0.351)	-0.152	-0.73 - 0.68
End of Cycle 30	19	-0.18 (0.236)	-0.215	-0.59 - 0.25
End of Cycle 33	15	-0.14 (0.310)	-0.193	-0.56 - 0.66
End of Cycle 36	14	-0.13 (0.318)	-0.081	-0.70 - 0.44
End of Cycle 39	12	-0.21 (0.336)	-0.163	-1.09 - 0.08
End of Cycle 42	9	-0.14 (0.363)	-0.160	-0.92 - 0.28
End of Cycle 45	5	-0.33 (0.370)	-0.310	-0.91 - 0.12
End of Cycle 48	8	-0.16 (0.430)	-0.225	-0.77 - 0.71
End of Cycle 51	6	-0.22 (0.394)	-0.190	-0.78 - 0.36
End of Cycle 54	8	-0.26 (0.325)	-0.171	-0.98 - 0.05
End of Cycle 57	5	-0.09 (0.276)	-0.035	-0.48 - 0.26
End of Cycle 60	4	-0.16 (0.341)	-0.150	-0.57 - 0.25
End of Cycle 63	3	-0.25 (0.090)	-0.289	-0.32 - -0.15
End of Cycle 66	4	-0.18 (0.250)	-0.239	-0.39 - 0.17

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 32 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender: Male

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.17 (0.278)	-0.199	-0.47 - 0.20
End of Cycle 72	4	-0.16 (0.200)	-0.212	-0.33 - 0.11
End of Cycle 75	1	0.05 (NE)	0.052	0.05 - 0.05
End of Cycle 78	3	-0.10 (0.266)	0.035	-0.40 - 0.08
End of treatment	20	0.04 (0.670)	-0.032	-0.91 - 2.25
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 33 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Female

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	37	1.09 (0.659)	1.130	0.10 - 2.51
End of Cycle 1	33	-0.21 (0.491)	-0.170	-1.10 - 0.65
End of Cycle 2	33	-0.22 (0.561)	-0.221	-1.15 - 1.16
End of Cycle 3	30	-0.19 (0.584)	-0.125	-1.59 - 0.87
End of Cycle 4	30	-0.29 (0.563)	-0.311	-1.32 - 1.35
End of Cycle 5	26	-0.41 (0.524)	-0.250	-1.94 - 0.47
End of Cycle 6	24	-0.36 (0.802)	-0.339	-1.87 - 2.49
End of Cycle 7	22	-0.46 (0.564)	-0.318	-1.97 - 0.25
End of Cycle 8	23	-0.33 (0.573)	-0.352	-1.39 - 1.15
End of Cycle 9	20	-0.42 (0.505)	-0.280	-1.48 - 0.23
End of Cycle 10	22	-0.45 (0.585)	-0.367	-1.54 - 0.58
End of Cycle 11	21	-0.41 (0.553)	-0.247	-1.54 - 0.54
End of Cycle 12	19	-0.43 (0.537)	-0.347	-1.25 - 0.83
End of Cycle 15	17	-0.32 (0.612)	-0.243	-1.48 - 0.83
End of Cycle 18	14	-0.48 (0.700)	-0.497	-1.78 - 0.98
End of Cycle 21	14	-0.31 (0.629)	-0.199	-1.46 - 0.84
End of Cycle 24	13	-0.35 (0.660)	-0.418	-1.25 - 0.74
End of Cycle 27	11	-0.41 (0.577)	-0.391	-1.26 - 0.77
End of Cycle 30	10	-0.57 (0.608)	-0.644	-1.33 - 0.84
End of Cycle 33	11	-0.47 (0.587)	-0.368	-1.29 - 0.79
End of Cycle 36	7	-0.51 (0.694)	-0.725	-1.18 - 0.77
End of Cycle 39	8	-0.44 (0.668)	-0.414	-1.33 - 0.72
End of Cycle 42	6	-0.36 (0.744)	-0.307	-1.28 - 0.73
End of Cycle 45	7	-0.55 (0.653)	-0.806	-1.26 - 0.47
End of Cycle 48	6	-0.49 (0.639)	-0.573	-1.29 - 0.58
End of Cycle 51	4	-0.30 (0.895)	-0.551	-1.03 - 0.95
End of Cycle 54	6	-0.54 (0.605)	-0.718	-1.16 - 0.36
End of Cycle 57	5	-0.55 (0.536)	-0.754	-1.09 - 0.10
End of Cycle 60	4	-0.49 (0.546)	-0.515	-1.03 - 0.11
End of Cycle 63	3	-0.35 (0.549)	-0.158	-0.97 - 0.08
End of Cycle 66	4	-0.54 (0.569)	-0.527	-1.13 - 0.02

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 34 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender: Female

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.25 (0.436)	-0.068	-0.75 - 0.06
End of Cycle 72	3	-0.31 (0.483)	-0.078	-0.86 - 0.01
End of Cycle 75	3	-0.34 (0.656)	0.022	-1.09 - 0.06
End of Cycle 78	2	-0.40 (0.689)	-0.397	-0.88 - 0.09
End of Cycle 81	2	-0.23 (0.776)	-0.229	-0.78 - 0.32
End of Cycle 84	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	10	0.01 (0.520)	0.032	-0.82 - 0.90

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 35 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	0.76 (0.590)	0.713	0.00 - 2.08
End of Cycle 1	18	0.05 (0.604)	-0.101	-1.10 - 1.59
End of Cycle 2	19	-0.02 (0.426)	-0.033	-0.87 - 0.77
End of Cycle 3	16	-0.20 (0.390)	-0.167	-1.17 - 0.47
End of Cycle 4	16	-0.15 (0.403)	-0.104	-1.12 - 0.70
End of Cycle 5	15	-0.19 (0.460)	-0.176	-1.23 - 0.67
End of Cycle 6	15	-0.18 (0.458)	-0.153	-1.25 - 0.65
End of Cycle 7	14	-0.22 (0.391)	-0.156	-1.02 - 0.34
End of Cycle 8	12	-0.25 (0.325)	-0.258	-1.03 - 0.32
End of Cycle 9	13	-0.21 (0.340)	-0.229	-1.02 - 0.39
End of Cycle 10	13	-0.21 (0.440)	-0.217	-1.30 - 0.44
End of Cycle 11	12	-0.28 (0.443)	-0.288	-1.30 - 0.49
End of Cycle 12	12	-0.24 (0.434)	-0.218	-1.21 - 0.72
End of Cycle 15	10	-0.15 (0.478)	-0.164	-1.26 - 0.54
End of Cycle 18	8	-0.09 (0.547)	-0.131	-1.08 - 0.70
End of Cycle 21	10	-0.14 (0.495)	-0.083	-1.15 - 0.59
End of Cycle 24	8	-0.28 (0.565)	-0.349	-1.25 - 0.74
End of Cycle 27	8	-0.16 (0.540)	-0.074	-1.26 - 0.42
End of Cycle 30	6	-0.39 (0.532)	-0.339	-1.33 - 0.25
End of Cycle 33	6	-0.31 (0.539)	-0.258	-1.29 - 0.29
End of Cycle 36	6	-0.29 (0.472)	-0.046	-1.18 - 0.01
End of Cycle 39	5	-0.37 (0.568)	-0.085	-1.33 - 0.02
End of Cycle 42	4	-0.24 (0.696)	0.069	-1.28 - 0.18
End of Cycle 45	4	-0.36 (0.663)	-0.170	-1.26 - 0.16
End of Cycle 48	3	-0.44 (0.741)	-0.090	-1.29 - 0.06
End of Cycle 51	2	0.06 (0.412)	0.064	-0.23 - 0.36
End of Cycle 54	4	-0.23 (0.654)	-0.067	-1.16 - 0.36
End of Cycle 57	4	-0.24 (0.605)	-0.058	-1.09 - 0.26
End of Cycle 60	3	0.04 (0.244)	0.106	-0.23 - 0.25
End of Cycle 63	2	-0.11 (0.258)	-0.106	-0.29 - 0.08
End of Cycle 66	3	-0.07 (0.290)	0.017	-0.39 - 0.17

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 36 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	0.01 (0.220)	0.060	-0.23 - 0.20
End of Cycle 72	3	-0.06 (0.212)	0.014	-0.30 - 0.11
End of Cycle 75	2	0.04 (0.021)	0.037	0.02 - 0.05
End of Cycle 78	3	-0.09 (0.270)	0.035	-0.40 - 0.09
End of Cycle 81	1	0.32 (NE)	0.320	0.32 - 0.32
End of treatment	7	-0.12 (0.407)	0.000	-0.86 - 0.38
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 37 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	49	0.95 (0.546)	0.999	0.00 - 2.51
End of Cycle 1	44	-0.18 (0.489)	-0.175	-1.06 - 1.35
End of Cycle 2	44	-0.28 (0.524)	-0.243	-1.10 - 1.16
End of Cycle 3	38	-0.24 (0.653)	-0.280	-1.59 - 1.62
End of Cycle 4	39	-0.37 (0.523)	-0.419	-1.18 - 1.35
End of Cycle 5	39	-0.40 (0.501)	-0.351	-1.94 - 0.47
End of Cycle 6	36	-0.36 (0.661)	-0.275	-1.87 - 2.49
End of Cycle 7	33	-0.43 (0.516)	-0.332	-1.97 - 0.61
End of Cycle 8	34	-0.32 (0.581)	-0.320	-1.24 - 1.15
End of Cycle 9	29	-0.40 (0.470)	-0.260	-1.48 - 0.35
End of Cycle 10	29	-0.43 (0.537)	-0.249	-1.54 - 0.58
End of Cycle 11	28	-0.40 (0.524)	-0.462	-1.37 - 0.57
End of Cycle 12	27	-0.37 (0.527)	-0.330	-1.38 - 0.83
End of Cycle 15	21	-0.34 (0.524)	-0.249	-1.15 - 0.83
End of Cycle 18	21	-0.47 (0.593)	-0.507	-1.78 - 0.98
End of Cycle 21	18	-0.46 (0.486)	-0.502	-1.08 - 0.84
End of Cycle 24	15	-0.39 (0.512)	-0.395	-1.17 - 0.57
End of Cycle 27	15	-0.35 (0.434)	-0.249	-1.13 - 0.77
End of Cycle 30	17	-0.32 (0.419)	-0.270	-1.07 - 0.84
End of Cycle 33	16	-0.26 (0.485)	-0.273	-1.04 - 0.79
End of Cycle 36	10	-0.33 (0.528)	-0.280	-1.13 - 0.77
End of Cycle 39	11	-0.29 (0.508)	-0.201	-1.09 - 0.72
End of Cycle 42	8	-0.32 (0.550)	-0.256	-1.07 - 0.73
End of Cycle 45	7	-0.54 (0.552)	-0.806	-1.13 - 0.47
End of Cycle 48	9	-0.36 (0.431)	-0.405	-0.83 - 0.58
End of Cycle 51	8	-0.33 (0.630)	-0.368	-1.03 - 0.95
End of Cycle 54	9	-0.45 (0.420)	-0.402	-1.02 - 0.04
End of Cycle 57	6	-0.38 (0.406)	-0.270	-0.93 - 0.00
End of Cycle 60	5	-0.54 (0.421)	-0.572	-1.03 - -0.07
End of Cycle 63	4	-0.40 (0.388)	-0.240	-0.97 - -0.15
End of Cycle 66	5	-0.53 (0.463)	-0.326	-1.13 - -0.13

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 38 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.36 (0.308)	-0.319	-0.75 - -0.07
End of Cycle 72	4	-0.35 (0.360)	-0.227	-0.86 - -0.08
End of Cycle 75	2	-0.52 (0.817)	-0.516	-1.09 - 0.06
End of Cycle 78	2	-0.40 (0.681)	-0.403	-0.88 - 0.08
End of Cycle 81	1	-0.78 (NE)	-0.778	-0.78 - -0.78
End of Cycle 84	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	15	0.12 (0.794)	-0.031	-0.91 - 2.25

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 39 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS: >=2

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	38	1.11 (0.643)	1.082	0.00 - 2.20
End of Cycle 1	35	-0.11 (0.565)	-0.037	-1.43 - 0.90
End of Cycle 2	31	-0.20 (0.594)	-0.182	-1.29 - 1.62
End of Cycle 3	28	-0.29 (0.502)	-0.268	-1.39 - 0.43
End of Cycle 4	23	-0.35 (0.538)	-0.270	-1.63 - 0.56
End of Cycle 5	21	-0.45 (0.483)	-0.272	-1.54 - 0.25
End of Cycle 6	19	-0.48 (0.443)	-0.328	-1.46 - 0.18
End of Cycle 7	20	-0.50 (0.478)	-0.370	-1.59 - 0.24
End of Cycle 8	20	-0.44 (0.567)	-0.321	-1.55 - 0.65
End of Cycle 9	18	-0.48 (0.502)	-0.297	-1.55 - 0.25
End of Cycle 10	18	-0.51 (0.485)	-0.360	-1.49 - 0.22
End of Cycle 11	16	-0.47 (0.577)	-0.258	-1.65 - 0.23
End of Cycle 12	17	-0.46 (0.554)	-0.310	-1.61 - 0.31
End of Cycle 15	13	-0.27 (0.615)	-0.235	-1.48 - 1.04
End of Cycle 18	11	-0.39 (0.361)	-0.276	-1.07 - 0.05
End of Cycle 21	11	-0.39 (0.477)	-0.196	-1.46 - 0.06
End of Cycle 24	12	-0.22 (0.582)	-0.166	-1.26 - 0.83
End of Cycle 27	9	-0.09 (0.391)	-0.090	-0.73 - 0.68
End of Cycle 30	6	-0.22 (0.448)	-0.065	-1.04 - 0.18
End of Cycle 33	4	-0.30 (0.399)	-0.189	-0.87 - 0.06
End of Cycle 36	5	-0.07 (0.507)	0.063	-0.83 - 0.44
End of Cycle 39	4	-0.28 (0.496)	-0.094	-0.99 - 0.07
End of Cycle 42	3	0.04 (0.285)	0.106	-0.28 - 0.28
End of Cycle 45	1	-0.31 (NE)	-0.310	-0.31 - -0.31
End of Cycle 48	2	0.20 (0.718)	0.198	-0.31 - 0.71
End of Cycle 54	1	-0.31 (NE)	-0.310	-0.31 - -0.31
End of treatment	8	0.00 (0.357)	0.083	-0.64 - 0.40

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 40 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	86	0.93 (0.571)	0.971	0.00 - 2.20
End of Cycle 1	78	-0.11 (0.504)	-0.128	-1.43 - 1.59
End of Cycle 2	75	-0.24 (0.510)	-0.232	-1.29 - 1.16
End of Cycle 3	64	-0.32 (0.509)	-0.274	-1.59 - 0.96
End of Cycle 4	63	-0.36 (0.505)	-0.344	-1.63 - 1.35
End of Cycle 5	61	-0.36 (0.462)	-0.249	-1.54 - 0.67
End of Cycle 6	59	-0.33 (0.559)	-0.270	-1.46 - 2.49
End of Cycle 7	56	-0.40 (0.455)	-0.303	-1.59 - 0.61
End of Cycle 8	55	-0.32 (0.542)	-0.270	-1.55 - 1.15
End of Cycle 9	50	-0.36 (0.443)	-0.260	-1.55 - 0.39
End of Cycle 10	51	-0.39 (0.497)	-0.249	-1.49 - 0.58
End of Cycle 11	48	-0.43 (0.520)	-0.404	-1.65 - 0.57
End of Cycle 12	48	-0.38 (0.508)	-0.316	-1.61 - 0.83
End of Cycle 15	39	-0.26 (0.543)	-0.198	-1.48 - 1.04
End of Cycle 18	35	-0.31 (0.502)	-0.276	-1.21 - 0.98
End of Cycle 21	34	-0.36 (0.488)	-0.313	-1.46 - 0.84
End of Cycle 24	30	-0.29 (0.531)	-0.240	-1.26 - 0.83
End of Cycle 27	27	-0.17 (0.438)	-0.152	-1.26 - 0.77
End of Cycle 30	24	-0.29 (0.445)	-0.249	-1.33 - 0.84
End of Cycle 33	21	-0.24 (0.507)	-0.201	-1.29 - 0.79
End of Cycle 36	17	-0.21 (0.458)	-0.104	-1.18 - 0.77
End of Cycle 39	16	-0.26 (0.504)	-0.163	-1.33 - 0.72
End of Cycle 42	13	-0.19 (0.514)	-0.160	-1.28 - 0.73
End of Cycle 45	10	-0.39 (0.554)	-0.333	-1.26 - 0.47
End of Cycle 48	13	-0.29 (0.554)	-0.310	-1.29 - 0.71
End of Cycle 51	9	-0.16 (0.561)	-0.227	-0.86 - 0.95
End of Cycle 54	13	-0.33 (0.446)	-0.181	-1.16 - 0.36
End of Cycle 57	9	-0.25 (0.440)	-0.057	-1.09 - 0.26
End of Cycle 60	7	-0.22 (0.385)	-0.167	-0.86 - 0.25
End of Cycle 63	6	-0.30 (0.356)	-0.223	-0.97 - 0.08
End of Cycle 66	7	-0.25 (0.353)	-0.152	-0.92 - 0.17

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 41 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	7	-0.20 (0.323)	-0.171	-0.75 - 0.20
End of Cycle 72	7	-0.22 (0.323)	-0.127	-0.86 - 0.11
End of Cycle 75	4	-0.24 (0.570)	0.037	-1.09 - 0.06
End of Cycle 78	5	-0.22 (0.426)	0.035	-0.88 - 0.09
End of Cycle 81	2	-0.23 (0.776)	-0.229	-0.78 - 0.32
End of Cycle 84	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	24	0.04 (0.659)	-0.016	-0.91 - 2.25
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 42 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	1.21 (0.741)	1.230	0.10 - 2.51
End of Cycle 1	13	0.00 (0.753)	0.164	-1.11 - 1.35
End of Cycle 2	11	0.08 (0.705)	-0.147	-1.03 - 1.62
End of Cycle 3	10	0.05 (0.755)	0.037	-1.06 - 1.62
End of Cycle 4	7	-0.04 (0.574)	0.068	-0.70 - 0.70
End of Cycle 5	7	-0.34 (0.500)	-0.535	-0.94 - 0.34
End of Cycle 6	5	-0.37 (0.566)	-0.613	-0.92 - 0.24
End of Cycle 7	5	-0.29 (0.373)	-0.499	-0.64 - 0.18
End of Cycle 8	5	-0.66 (0.486)	-0.536	-1.41 - -0.09
End of Cycle 9	4	-0.46 (0.551)	-0.397	-1.17 - 0.12
End of Cycle 10	3	-0.37 (0.489)	-0.462	-0.81 - 0.15
End of Cycle 11	2	-0.19 (0.558)	-0.191	-0.59 - 0.20
End of Cycle 12	2	0.12 (0.163)	0.115	0.00 - 0.23
End of Cycle 15	1	0.10 (NE)	0.100	0.10 - 0.10
End of Cycle 18	1	-0.69 (NE)	-0.690	-0.69 - -0.69
End of Cycle 21	1	-0.93 (NE)	-0.925	-0.93 - -0.93
End of Cycle 24	1	-0.87 (NE)	-0.873	-0.87 - -0.87
End of Cycle 27	1	-0.73 (NE)	-0.729	-0.73 - -0.73
End of Cycle 30	1	-0.25 (NE)	-0.252	-0.25 - -0.25
End of Cycle 33	1	-0.41 (NE)	-0.415	-0.41 - -0.41
End of Cycle 36	1	-0.69 (NE)	-0.692	-0.69 - -0.69
End of Cycle 39	1	-0.60 (NE)	-0.596	-0.60 - -0.60
End of treatment	3	-0.20 (0.455)	-0.239	-0.64 - 0.27

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 43 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	89	0.93 (0.564)	0.981	0.00 - 2.20
End of Cycle 1	79	-0.12 (0.511)	-0.130	-1.43 - 1.59
End of Cycle 2	78	-0.25 (0.510)	-0.231	-1.29 - 1.16
End of Cycle 3	67	-0.33 (0.505)	-0.270	-1.59 - 0.96
End of Cycle 4	66	-0.37 (0.503)	-0.343	-1.63 - 1.35
End of Cycle 5	64	-0.37 (0.460)	-0.248	-1.54 - 0.67
End of Cycle 6	61	-0.34 (0.556)	-0.270	-1.46 - 2.49
End of Cycle 7	58	-0.41 (0.458)	-0.303	-1.59 - 0.61
End of Cycle 8	57	-0.33 (0.542)	-0.270	-1.55 - 1.15
End of Cycle 9	52	-0.37 (0.443)	-0.263	-1.55 - 0.39
End of Cycle 10	53	-0.40 (0.498)	-0.275	-1.49 - 0.58
End of Cycle 11	50	-0.44 (0.519)	-0.404	-1.65 - 0.57
End of Cycle 12	50	-0.39 (0.508)	-0.323	-1.61 - 0.83
End of Cycle 15	41	-0.27 (0.538)	-0.221	-1.48 - 1.04
End of Cycle 18	37	-0.33 (0.503)	-0.276	-1.21 - 0.98
End of Cycle 21	36	-0.37 (0.490)	-0.313	-1.46 - 0.84
End of Cycle 24	32	-0.32 (0.535)	-0.267	-1.26 - 0.83
End of Cycle 27	29	-0.21 (0.459)	-0.156	-1.26 - 0.77
End of Cycle 30	26	-0.32 (0.454)	-0.288	-1.33 - 0.84
End of Cycle 33	23	-0.27 (0.497)	-0.205	-1.29 - 0.79
End of Cycle 36	19	-0.27 (0.483)	-0.202	-1.18 - 0.77
End of Cycle 39	18	-0.31 (0.509)	-0.185	-1.33 - 0.72
End of Cycle 42	14	-0.25 (0.547)	-0.189	-1.28 - 0.73
End of Cycle 45	12	-0.46 (0.544)	-0.407	-1.26 - 0.47
End of Cycle 48	14	-0.30 (0.533)	-0.329	-1.29 - 0.71
End of Cycle 51	10	-0.25 (0.596)	-0.236	-1.03 - 0.95
End of Cycle 54	14	-0.38 (0.467)	-0.245	-1.16 - 0.36
End of Cycle 57	10	-0.32 (0.468)	-0.136	-1.09 - 0.26
End of Cycle 60	8	-0.32 (0.458)	-0.197	-1.03 - 0.25
End of Cycle 63	6	-0.30 (0.356)	-0.223	-0.97 - 0.08
End of Cycle 66	8	-0.36 (0.452)	-0.239	-1.13 - 0.17

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 44 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	7	-0.20 (0.323)	-0.171	-0.75 - 0.20
End of Cycle 72	7	-0.22 (0.323)	-0.127	-0.86 - 0.11
End of Cycle 75	4	-0.24 (0.570)	0.037	-1.09 - 0.06
End of Cycle 78	5	-0.22 (0.426)	0.035	-0.88 - 0.09
End of Cycle 81	2	-0.23 (0.776)	-0.229	-0.78 - 0.32
End of Cycle 84	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	24	0.04 (0.659)	-0.016	-0.91 - 2.25
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.413	-0.41 - -0.41

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 45 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	1.21 (0.741)	1.230	0.10 - 2.51
End of Cycle 1	13	0.00 (0.753)	0.164	-1.11 - 1.35
End of Cycle 2	11	0.08 (0.705)	-0.147	-1.03 - 1.62
End of Cycle 3	10	0.05 (0.755)	0.037	-1.06 - 1.62
End of Cycle 4	7	-0.04 (0.574)	0.068	-0.70 - 0.70
End of Cycle 5	7	-0.34 (0.500)	-0.535	-0.94 - 0.34
End of Cycle 6	5	-0.37 (0.566)	-0.613	-0.92 - 0.24
End of Cycle 7	5	-0.29 (0.373)	-0.499	-0.64 - 0.18
End of Cycle 8	5	-0.66 (0.486)	-0.536	-1.41 - -0.09
End of Cycle 9	4	-0.46 (0.551)	-0.397	-1.17 - 0.12
End of Cycle 10	3	-0.37 (0.489)	-0.462	-0.81 - 0.15
End of Cycle 11	2	-0.19 (0.558)	-0.191	-0.59 - 0.20
End of Cycle 12	2	0.12 (0.163)	0.115	0.00 - 0.23
End of Cycle 15	1	0.10 (NE)	0.100	0.10 - 0.10
End of Cycle 18	1	-0.69 (NE)	-0.690	-0.69 - -0.69
End of Cycle 21	1	-0.93 (NE)	-0.925	-0.93 - -0.93
End of Cycle 24	1	-0.87 (NE)	-0.873	-0.87 - -0.87
End of Cycle 27	1	-0.73 (NE)	-0.729	-0.73 - -0.73
End of Cycle 30	1	-0.25 (NE)	-0.252	-0.25 - -0.25
End of Cycle 33	1	-0.41 (NE)	-0.415	-0.41 - -0.41
End of Cycle 36	1	-0.69 (NE)	-0.692	-0.69 - -0.69
End of Cycle 39	1	-0.60 (NE)	-0.596	-0.60 - -0.60
End of treatment	3	-0.20 (0.455)	-0.239	-0.64 - 0.27

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 46 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	23	0.95 (0.529)	1.130	0.19 - 2.14
End of Cycle 1	21	-0.28 (0.467)	-0.180	-1.43 - 0.66
End of Cycle 2	21	-0.35 (0.455)	-0.286	-1.24 - 0.59
End of Cycle 3	17	-0.49 (0.431)	-0.449	-1.17 - 0.61
End of Cycle 4	17	-0.38 (0.515)	-0.366	-1.18 - 0.68
End of Cycle 5	17	-0.45 (0.501)	-0.409	-1.54 - 0.24
End of Cycle 6	17	-0.46 (0.414)	-0.413	-1.46 - -0.07
End of Cycle 7	17	-0.43 (0.473)	-0.390	-1.38 - 0.61
End of Cycle 8	16	-0.35 (0.604)	-0.300	-1.55 - 0.84
End of Cycle 9	14	-0.45 (0.481)	-0.263	-1.55 - 0.35
End of Cycle 10	14	-0.54 (0.428)	-0.459	-1.39 - -0.07
End of Cycle 11	12	-0.55 (0.572)	-0.513	-1.65 - 0.57
End of Cycle 12	13	-0.55 (0.476)	-0.330	-1.61 - -0.04
End of Cycle 15	8	-0.52 (0.439)	-0.304	-1.26 - -0.16
End of Cycle 18	8	-0.38 (0.323)	-0.263	-1.08 - -0.08
End of Cycle 21	9	-0.41 (0.346)	-0.395	-1.15 - -0.01
End of Cycle 24	6	-0.47 (0.409)	-0.322	-1.25 - -0.17
End of Cycle 27	7	-0.38 (0.453)	-0.249	-1.26 - 0.08
End of Cycle 30	6	-0.52 (0.442)	-0.477	-1.33 - -0.07
End of Cycle 33	6	-0.39 (0.468)	-0.245	-1.29 - 0.05
End of Cycle 36	4	-0.41 (0.527)	-0.230	-1.18 - 0.00
End of Cycle 39	4	-0.43 (0.607)	-0.185	-1.33 - -0.02
End of Cycle 42	4	-0.44 (0.583)	-0.256	-1.28 - 0.05
End of Cycle 45	4	-0.42 (0.604)	-0.279	-1.26 - 0.16
End of Cycle 48	3	-0.61 (0.602)	-0.405	-1.29 - -0.14
End of Cycle 51	2	-0.32 (0.240)	-0.322	-0.49 - -0.15
End of Cycle 54	4	-0.27 (0.637)	-0.134	-1.16 - 0.36
End of Cycle 57	4	-0.38 (0.538)	-0.259	-1.09 - 0.10
End of Cycle 60	3	-0.18 (0.351)	-0.073	-0.57 - 0.11
End of Cycle 63	3	-0.13 (0.199)	-0.152	-0.32 - 0.08
End of Cycle 66	3	-0.15 (0.171)	-0.152	-0.33 - 0.02

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 47 of 48)

Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.19 (0.264)	-0.171	-0.47 - 0.06
End of Cycle 72	3	-0.15 (0.171)	-0.127	-0.33 - 0.01
End of Cycle 75	1	0.02 (NE)	0.022	0.02 - 0.02
End of Cycle 78	2	0.08 (0.007)	0.084	0.08 - 0.09
End of Cycle 81	1	0.32 (NE)	0.320	0.32 - 0.32
End of treatment	8	-0.11 (0.394)	-0.147	-0.86 - 0.48

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.1 (Page 48 of 48)
 Total MSAS (TMSAS): Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	24	0.88 (0.704)	0.760	0.00 - 2.20
End of Cycle 1	20	-0.12 (0.414)	-0.084	-0.92 - 0.75
End of Cycle 2	19	-0.26 (0.579)	-0.225	-1.29 - 1.11
End of Cycle 3	19	-0.34 (0.575)	-0.175	-1.59 - 0.43
End of Cycle 4	19	-0.34 (0.582)	-0.344	-1.63 - 0.56
End of Cycle 5	16	-0.30 (0.567)	-0.310	-1.37 - 0.67
End of Cycle 6	17	-0.12 (0.843)	-0.213	-1.17 - 2.49
End of Cycle 7	15	-0.34 (0.572)	-0.302	-1.59 - 0.34
End of Cycle 8	15	-0.12 (0.644)	0.000	-1.39 - 1.15
End of Cycle 9	13	-0.31 (0.497)	-0.246	-1.35 - 0.39
End of Cycle 10	12	-0.29 (0.641)	-0.118	-1.49 - 0.58
End of Cycle 11	13	-0.28 (0.602)	-0.177	-1.54 - 0.54
End of Cycle 12	12	-0.30 (0.707)	-0.238	-1.53 - 0.83
End of Cycle 15	11	-0.21 (0.679)	-0.120	-1.48 - 0.83
End of Cycle 18	7	-0.36 (0.652)	-0.383	-1.07 - 0.70
End of Cycle 21	7	-0.44 (0.700)	-0.316	-1.46 - 0.59
End of Cycle 24	7	-0.49 (0.526)	-0.232	-1.26 - 0.12
End of Cycle 27	7	-0.17 (0.383)	-0.135	-0.73 - 0.42
End of Cycle 30	6	-0.29 (0.429)	-0.242	-1.04 - 0.16
End of Cycle 33	6	-0.25 (0.350)	-0.152	-0.87 - 0.06
End of Cycle 36	5	-0.22 (0.374)	-0.104	-0.83 - 0.07
End of Cycle 39	5	-0.25 (0.436)	-0.156	-0.99 - 0.08
End of Cycle 42	1	-0.16 (NE)	-0.160	-0.16 - -0.16
End of Cycle 48	1	-0.35 (NE)	-0.348	-0.35 - -0.35
End of Cycle 51	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 54	2	-0.20 (0.284)	-0.201	-0.40 - 0.00
End of Cycle 57	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of treatment	5	0.06 (0.506)	0.325	-0.82 - 0.38

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_331.sas@@/main/6 03AUG23:13:34

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 1 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	92	1.08 (0.739)	1.060	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	84	-0.16 (0.691)	-0.062	-1.84 - 2.06
End of Cycle 2	81	-0.22 (0.672)	-0.160	-1.80 - 1.71
End of Cycle 3	70	-0.32 (0.697)	-0.315	-2.24 - 1.61
End of Cycle 4	68	-0.38 (0.646)	-0.400	-1.96 - 1.40
End of Cycle 5	64	-0.38 (0.705)	-0.360	-1.76 - 1.41
End of Cycle 6	60	-0.43 (0.578)	-0.390	-1.66 - 1.08
End of Cycle 7	57	-0.43 (0.646)	-0.378	-1.86 - 0.98
End of Cycle 8	58	-0.34 (0.751)	-0.360	-2.04 - 1.28
End of Cycle 9	52	-0.42 (0.632)	-0.330	-1.72 - 1.18
End of Cycle 10	53	-0.47 (0.761)	-0.440	-2.28 - 1.93
End of Cycle 11	50	-0.40 (0.738)	-0.410	-2.04 - 1.28
End of Cycle 12	49	-0.45 (0.664)	-0.480	-1.98 - 1.02
End of Cycle 15	38	-0.35 (0.770)	-0.330	-2.44 - 1.97
End of Cycle 18	35	-0.51 (0.638)	-0.560	-1.70 - 1.60
End of Cycle 21	34	-0.49 (0.729)	-0.520	-2.08 - 1.20
End of Cycle 24	31	-0.43 (0.830)	-0.440	-1.65 - 1.78
End of Cycle 27	27	-0.39 (0.744)	-0.400	-1.65 - 1.39
End of Cycle 30	26	-0.40 (0.710)	-0.460	-1.65 - 1.20
End of Cycle 33	24	-0.48 (0.693)	-0.460	-1.75 - 1.20
End of Cycle 36	19	-0.28 (0.732)	-0.400	-1.41 - 1.23
End of Cycle 39	18	-0.49 (0.700)	-0.520	-1.75 - 1.28
End of Cycle 42	13	-0.22 (0.886)	-0.400	-1.64 - 1.43
End of Cycle 45	12	-0.61 (0.795)	-0.846	-1.49 - 0.86
End of Cycle 48	12	-0.35 (0.850)	-0.490	-1.45 - 1.59
End of Cycle 51	8	-0.49 (0.800)	-0.770	-1.28 - 1.20
End of Cycle 54	12	-0.59 (0.618)	-0.730	-1.42 - 0.94
End of Cycle 57	8	-0.66 (0.686)	-0.840	-1.42 - 0.40
End of Cycle 60	6	-0.58 (0.604)	-0.699	-1.28 - 0.28
End of Cycle 63	5	-0.44 (0.602)	-0.400	-1.28 - 0.40
End of Cycle 66	6	-0.82 (0.661)	-1.029	-1.44 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 2 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	5	-0.60 (0.628)	-0.700	-1.26 - 0.36
End of Cycle 72	5	-0.61 (0.601)	-0.800	-1.18 - 0.10
End of Cycle 75	2	-0.67 (1.089)	-0.670	-1.44 - 0.10
End of Cycle 78	4	-0.39 (0.733)	-0.440	-1.12 - 0.44
End of Cycle 81	2	-0.43 (1.208)	-0.426	-1.28 - 0.43
End of Cycle 84	1	-1.12 (NE)	-1.120	-1.12 - -1.12
End of treatment	28	0.17 (0.755)	0.019	-1.30 - 2.40

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 3 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	15	1.27 (0.722)	1.340	0.16 - 2.36
End of Cycle 1	13	-0.07 (0.726)	-0.320	-0.84 - 1.28
End of Cycle 2	13	-0.33 (0.666)	-0.460	-1.21 - 1.34
End of Cycle 3	12	-0.42 (0.682)	-0.290	-1.71 - 0.80
End of Cycle 4	10	-0.42 (0.782)	-0.533	-1.26 - 1.22
End of Cycle 5	11	-0.50 (0.607)	-0.720	-1.55 - 0.42
End of Cycle 6	9	-0.56 (0.541)	-0.560	-1.24 - 0.34
End of Cycle 7	10	-0.60 (0.593)	-0.670	-1.26 - 0.48
End of Cycle 8	8	-0.69 (0.612)	-0.760	-1.33 - 0.40
End of Cycle 9	8	-0.78 (0.636)	-0.961	-1.58 - 0.40
End of Cycle 10	7	-0.57 (0.529)	-0.380	-1.38 - 0.08
End of Cycle 11	6	-0.61 (0.620)	-0.633	-1.26 - 0.32
End of Cycle 12	7	-0.68 (0.579)	-0.540	-1.38 - 0.08
End of Cycle 15	6	-0.36 (0.444)	-0.260	-1.06 - 0.08
End of Cycle 18	5	-0.42 (0.521)	-0.180	-1.26 - 0.08
End of Cycle 21	5	-0.49 (0.551)	-0.300	-1.26 - 0.04
End of Cycle 24	4	-0.56 (0.481)	-0.390	-1.26 - -0.20
End of Cycle 27	5	-0.24 (0.575)	-0.060	-1.26 - 0.11
End of Cycle 30	3	0.09 (0.250)	0.080	-0.16 - 0.34
End of Cycle 33	2	0.30 (0.424)	0.300	0.00 - 0.60
End of Cycle 36	2	-0.03 (0.011)	-0.028	-0.04 - -0.02
End of Cycle 39	2	0.05 (0.382)	0.050	-0.22 - 0.32
End of Cycle 42	2	-0.07 (0.552)	-0.070	-0.46 - 0.32
End of Cycle 48	2	0.16 (0.113)	0.160	0.08 - 0.24
End of Cycle 51	2	0.10 (0.027)	0.099	0.08 - 0.12
End of Cycle 54	2	0.09 (0.438)	0.090	-0.22 - 0.40
End of Cycle 57	2	0.24 (0.000)	0.240	0.24 - 0.24
End of Cycle 60	2	0.10 (0.028)	0.100	0.08 - 0.12
End of Cycle 63	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 66	2	-0.07 (0.212)	-0.070	-0.22 - 0.08
End of Cycle 69	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 4 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 72	2	-0.19 (0.382)	-0.190	-0.46 - 0.08
End of Cycle 75	2	-0.03 (0.269)	-0.030	-0.22 - 0.16
End of Cycle 78	1	-0.14 (NE)	-0.140	-0.14 - -0.14
End of treatment	2	-0.77 (0.693)	-0.770	-1.26 - -0.28
Post-treat eval 1	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26
Post-treat eval 2	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 5 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	73	1.11 (0.765)	1.060	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	65	-0.21 (0.647)	-0.118	-1.84 - 1.94
End of Cycle 2	62	-0.29 (0.663)	-0.240	-1.80 - 1.71
End of Cycle 3	54	-0.45 (0.637)	-0.440	-2.24 - 0.72
End of Cycle 4	53	-0.45 (0.627)	-0.400	-1.96 - 0.75
End of Cycle 5	49	-0.46 (0.673)	-0.480	-1.76 - 1.04
End of Cycle 6	45	-0.51 (0.544)	-0.480	-1.66 - 0.72
End of Cycle 7	45	-0.51 (0.622)	-0.480	-1.86 - 0.80
End of Cycle 8	43	-0.42 (0.767)	-0.480	-2.04 - 1.28
End of Cycle 9	40	-0.57 (0.582)	-0.520	-1.72 - 0.30
End of Cycle 10	39	-0.59 (0.685)	-0.500	-2.28 - 0.77
End of Cycle 11	35	-0.55 (0.726)	-0.520	-2.04 - 1.28
End of Cycle 12	37	-0.59 (0.679)	-0.500	-1.98 - 0.84
End of Cycle 15	29	-0.56 (0.658)	-0.480	-2.44 - 0.87
End of Cycle 18	24	-0.60 (0.526)	-0.590	-1.70 - 0.58
End of Cycle 21	23	-0.69 (0.632)	-0.858	-2.08 - 0.86
End of Cycle 24	20	-0.69 (0.508)	-0.520	-1.65 - 0.12
End of Cycle 27	19	-0.53 (0.552)	-0.380	-1.65 - 0.24
End of Cycle 30	16	-0.60 (0.542)	-0.480	-1.65 - 0.08
End of Cycle 33	14	-0.62 (0.550)	-0.541	-1.75 - 0.10
End of Cycle 36	12	-0.50 (0.517)	-0.300	-1.41 - 0.00
End of Cycle 39	11	-0.67 (0.612)	-0.600	-1.75 - 0.00
End of Cycle 42	7	-0.67 (0.634)	-0.520	-1.64 - 0.06
End of Cycle 45	6	-0.57 (0.854)	-0.706	-1.49 - 0.54
End of Cycle 48	6	-0.59 (0.454)	-0.489	-1.45 - -0.16
End of Cycle 51	5	-0.72 (0.550)	-0.800	-1.28 - 0.00
End of Cycle 54	8	-0.55 (0.757)	-0.730	-1.42 - 0.94
End of Cycle 57	7	-0.63 (0.735)	-0.800	-1.42 - 0.40
End of Cycle 60	5	-0.44 (0.556)	-0.518	-1.04 - 0.28
End of Cycle 63	4	-0.23 (0.438)	-0.369	-0.60 - 0.40
End of Cycle 66	5	-0.69 (0.655)	-0.880	-1.36 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 6 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.44 (0.587)	-0.550	-1.01 - 0.36
End of Cycle 72	4	-0.48 (0.610)	-0.422	-1.18 - 0.10
End of Cycle 75	1	0.10 (NE)	0.100	0.10 - 0.10
End of Cycle 78	3	-0.15 (0.672)	0.000	-0.88 - 0.44
End of Cycle 81	1	0.43 (NE)	0.429	0.43 - 0.43
End of treatment	21	0.02 (0.491)	-0.080	-1.04 - 0.90

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 7 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	32	1.11 (0.702)	1.260	0.00 - 2.76
End of Cycle 1	31	0.01 (0.770)	-0.040	-1.44 - 2.06
End of Cycle 2	30	-0.08 (0.680)	-0.094	-1.44 - 1.46
End of Cycle 3	26	-0.08 (0.762)	-0.190	-1.44 - 1.61
End of Cycle 4	23	-0.24 (0.741)	-0.340	-1.44 - 1.40
End of Cycle 5	24	-0.27 (0.742)	-0.300	-1.52 - 1.41
End of Cycle 6	22	-0.30 (0.631)	-0.343	-1.52 - 1.08
End of Cycle 7	21	-0.34 (0.681)	-0.320	-1.60 - 0.98
End of Cycle 8	21	-0.29 (0.728)	-0.260	-1.30 - 1.13
End of Cycle 9	19	-0.26 (0.728)	-0.300	-1.44 - 1.18
End of Cycle 10	20	-0.25 (0.811)	-0.290	-1.44 - 1.93
End of Cycle 11	20	-0.21 (0.705)	-0.217	-1.44 - 1.22
End of Cycle 12	18	-0.23 (0.558)	-0.328	-1.26 - 1.02
End of Cycle 15	14	0.08 (0.729)	-0.030	-0.77 - 1.97
End of Cycle 18	15	-0.34 (0.755)	-0.440	-1.28 - 1.60
End of Cycle 21	15	-0.20 (0.745)	-0.080	-1.30 - 1.20
End of Cycle 24	14	-0.08 (1.015)	-0.250	-1.30 - 1.78
End of Cycle 27	12	-0.11 (0.906)	0.096	-1.36 - 1.39
End of Cycle 30	12	0.02 (0.751)	0.132	-1.04 - 1.20
End of Cycle 33	11	-0.15 (0.836)	0.000	-1.52 - 1.20
End of Cycle 36	8	0.15 (0.812)	0.000	-0.88 - 1.23
End of Cycle 39	8	-0.10 (0.728)	-0.299	-1.06 - 1.28
End of Cycle 42	8	0.22 (0.794)	0.080	-0.70 - 1.43
End of Cycle 45	5	-0.64 (0.906)	-1.060	-1.28 - 0.86
End of Cycle 48	8	-0.04 (0.953)	-0.180	-1.12 - 1.59
End of Cycle 51	5	-0.03 (0.813)	0.080	-0.80 - 1.20
End of Cycle 54	6	-0.42 (0.472)	-0.480	-0.90 - 0.40
End of Cycle 57	3	-0.13 (0.647)	0.240	-0.88 - 0.24
End of Cycle 60	3	-0.36 (0.797)	0.080	-1.28 - 0.12
End of Cycle 63	2	-0.64 (0.905)	-0.640	-1.28 - 0.00
End of Cycle 66	3	-0.53 (0.805)	-0.220	-1.44 - 0.08

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 8 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.63 (0.893)	-0.631	-1.26 - 0.00
End of Cycle 72	3	-0.50 (0.601)	-0.460	-1.12 - 0.08
End of Cycle 75	3	-0.50 (0.836)	-0.220	-1.44 - 0.16
End of Cycle 78	2	-0.63 (0.693)	-0.630	-1.12 - -0.14
End of Cycle 81	1	-1.28 (NE)	-1.280	-1.28 - -1.28
End of Cycle 84	1	-1.12 (NE)	-1.120	-1.12 - -1.12
End of treatment	9	0.31 (1.231)	0.000	-1.30 - 2.40
Post-treat eval 1	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26
Post-treat eval 2	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 9 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	21	1.03 (0.716)	1.040	0.00 - 2.76
End of Cycle 1	19	-0.09 (0.862)	-0.138	-1.44 - 2.06
End of Cycle 2	20	-0.14 (0.712)	-0.094	-1.44 - 1.46
End of Cycle 3	17	-0.12 (0.802)	-0.300	-1.44 - 1.61
End of Cycle 4	18	-0.24 (0.694)	-0.340	-1.44 - 1.40
End of Cycle 5	18	-0.24 (0.766)	-0.320	-1.52 - 1.41
End of Cycle 6	17	-0.31 (0.670)	-0.360	-1.52 - 1.08
End of Cycle 7	16	-0.30 (0.661)	-0.330	-1.60 - 0.98
End of Cycle 8	17	-0.24 (0.723)	-0.260	-1.30 - 1.13
End of Cycle 9	15	-0.21 (0.690)	-0.300	-1.44 - 1.18
End of Cycle 10	17	-0.24 (0.855)	-0.400	-1.44 - 1.93
End of Cycle 11	16	-0.18 (0.735)	-0.307	-1.44 - 1.22
End of Cycle 12	15	-0.21 (0.564)	-0.440	-0.88 - 1.02
End of Cycle 15	12	0.07 (0.796)	-0.208	-0.77 - 1.97
End of Cycle 18	12	-0.31 (0.779)	-0.460	-1.28 - 1.60
End of Cycle 21	12	-0.08 (0.713)	-0.070	-1.30 - 1.20
End of Cycle 24	13	-0.08 (1.035)	-0.440	-1.30 - 1.78
End of Cycle 27	10	-0.12 (0.930)	-0.410	-1.36 - 1.39
End of Cycle 30	11	-0.17 (0.724)	-0.440	-1.04 - 1.20
End of Cycle 33	9	-0.45 (0.841)	-0.576	-1.52 - 1.20
End of Cycle 36	8	0.05 (0.865)	-0.320	-0.88 - 1.23
End of Cycle 39	7	-0.15 (0.717)	-0.440	-0.64 - 1.28
End of Cycle 42	6	0.44 (0.753)	0.297	-0.44 - 1.43
End of Cycle 45	6	-0.42 (0.857)	-0.560	-1.28 - 0.86
End of Cycle 48	6	-0.07 (1.104)	-0.382	-1.12 - 1.59
End of Cycle 51	3	-0.13 (1.155)	-0.800	-0.80 - 1.20
End of Cycle 54	4	-0.64 (0.188)	-0.650	-0.82 - -0.44
End of Cycle 57	2	-0.84 (0.057)	-0.840	-0.88 - -0.80
End of Cycle 60	2	-1.08 (0.283)	-1.080	-1.28 - -0.88
End of Cycle 63	2	-0.94 (0.481)	-0.940	-1.28 - -0.60
End of Cycle 66	2	-1.16 (0.396)	-1.160	-1.44 - -0.88

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 10 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.98 (0.398)	-0.981	-1.26 - -0.70
End of Cycle 72	2	-0.96 (0.226)	-0.960	-1.12 - -0.80
End of Cycle 75	1	-1.44 (NE)	-1.440	-1.44 - -1.44
End of Cycle 78	2	-1.00 (0.170)	-1.000	-1.12 - -0.88
End of Cycle 81	1	-1.28 (NE)	-1.280	-1.28 - -1.28
End of Cycle 84	1	-1.12 (NE)	-1.120	-1.12 - -1.12
End of treatment	7	0.24 (0.936)	0.000	-1.30 - 1.51

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 11 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	66	1.12 (0.752)	1.070	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	60	-0.17 (0.658)	-0.030	-1.84 - 1.94
End of Cycle 2	56	-0.26 (0.669)	-0.239	-1.80 - 1.71
End of Cycle 3	49	-0.40 (0.669)	-0.420	-2.24 - 1.20
End of Cycle 4	45	-0.47 (0.635)	-0.453	-1.96 - 0.75
End of Cycle 5	44	-0.42 (0.681)	-0.401	-1.76 - 1.04
End of Cycle 6	40	-0.48 (0.559)	-0.440	-1.66 - 0.72
End of Cycle 7	39	-0.49 (0.659)	-0.380	-1.86 - 0.80
End of Cycle 8	39	-0.38 (0.785)	-0.440	-2.04 - 1.28
End of Cycle 9	35	-0.54 (0.601)	-0.400	-1.72 - 0.30
End of Cycle 10	33	-0.55 (0.724)	-0.480	-2.28 - 0.77
End of Cycle 11	32	-0.52 (0.745)	-0.500	-2.04 - 1.28
End of Cycle 12	31	-0.54 (0.714)	-0.498	-1.98 - 0.84
End of Cycle 15	25	-0.54 (0.699)	-0.400	-2.44 - 0.87
End of Cycle 18	21	-0.58 (0.553)	-0.600	-1.70 - 0.58
End of Cycle 21	20	-0.70 (0.678)	-0.880	-2.08 - 0.86
End of Cycle 24	16	-0.63 (0.548)	-0.410	-1.65 - 0.12
End of Cycle 27	16	-0.53 (0.568)	-0.360	-1.65 - 0.24
End of Cycle 30	13	-0.70 (0.580)	-0.800	-1.65 - 0.08
End of Cycle 33	13	-0.49 (0.614)	-0.400	-1.75 - 0.44
End of Cycle 36	10	-0.58 (0.536)	-0.500	-1.41 - 0.00
End of Cycle 39	9	-0.62 (0.657)	-0.320	-1.75 - 0.00
End of Cycle 42	5	-0.75 (0.658)	-0.520	-1.64 - 0.00
End of Cycle 45	4	-0.68 (0.946)	-0.880	-1.49 - 0.54
End of Cycle 48	4	-0.65 (0.561)	-0.500	-1.45 - -0.16
End of Cycle 51	3	-0.53 (0.666)	-0.320	-1.28 - 0.00
End of Cycle 54	6	-0.46 (0.875)	-0.500	-1.42 - 0.94
End of Cycle 57	5	-0.49 (0.839)	-0.080	-1.42 - 0.40
End of Cycle 60	3	-0.27 (0.689)	-0.040	-1.04 - 0.28
End of Cycle 63	2	0.00 (0.566)	0.000	-0.40 - 0.40
End of Cycle 66	3	-0.47 (0.804)	-0.240	-1.36 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 12 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.02 (0.537)	-0.020	-0.40 - 0.36
End of Cycle 72	2	0.03 (0.102)	0.028	-0.04 - 0.10
End of Cycle 75	1	0.10 (NE)	0.100	0.10 - 0.10
End of Cycle 78	2	0.22 (0.311)	0.220	0.00 - 0.44
End of Cycle 81	1	0.43 (NE)	0.429	0.43 - 0.43
End of treatment	21	0.15 (0.704)	0.038	-1.04 - 2.40

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 13 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	1.17 (0.736)	1.219	0.00 - 2.36
End of Cycle 1	18	-0.10 (0.641)	-0.170	-1.00 - 1.28
End of Cycle 2	18	-0.23 (0.646)	-0.300	-1.21 - 1.34
End of Cycle 3	16	-0.36 (0.633)	-0.220	-1.71 - 0.80
End of Cycle 4	15	-0.32 (0.695)	-0.366	-1.26 - 1.22
End of Cycle 5	13	-0.56 (0.609)	-0.698	-1.55 - 0.42
End of Cycle 6	12	-0.50 (0.474)	-0.459	-1.24 - 0.34
End of Cycle 7	12	-0.57 (0.533)	-0.669	-1.26 - 0.48
End of Cycle 8	10	-0.60 (0.583)	-0.520	-1.33 - 0.40
End of Cycle 9	10	-0.61 (0.641)	-0.693	-1.26 - 0.40
End of Cycle 10	10	-0.63 (0.479)	-0.580	-1.32 - 0.08
End of Cycle 11	8	-0.56 (0.549)	-0.493	-1.32 - 0.32
End of Cycle 12	10	-0.67 (0.496)	-0.600	-1.32 - 0.08
End of Cycle 15	7	-0.40 (0.443)	-0.480	-1.18 - 0.08
End of Cycle 18	7	-0.57 (0.518)	-0.444	-1.26 - 0.08
End of Cycle 21	7	-0.59 (0.487)	-0.740	-1.26 - 0.04
End of Cycle 24	6	-0.73 (0.515)	-0.800	-1.26 - -0.14
End of Cycle 27	6	-0.37 (0.664)	0.000	-1.26 - 0.12
End of Cycle 30	5	0.16 (0.458)	0.080	-0.30 - 0.86
End of Cycle 33	4	-0.11 (0.755)	0.060	-1.18 - 0.60
End of Cycle 36	3	-0.01 (0.029)	-0.020	-0.04 - 0.02
End of Cycle 39	4	-0.53 (0.712)	-0.640	-1.18 - 0.32
End of Cycle 42	4	-0.46 (0.569)	-0.580	-1.01 - 0.32
End of Cycle 45	2	-1.04 (0.035)	-1.036	-1.06 - -1.01
End of Cycle 48	4	-0.20 (0.420)	-0.230	-0.58 - 0.24
End of Cycle 51	4	-0.43 (0.637)	-0.330	-1.18 - 0.12
End of Cycle 54	4	-0.39 (0.611)	-0.532	-0.90 - 0.40
End of Cycle 57	3	-0.23 (0.819)	0.240	-1.18 - 0.24
End of Cycle 60	3	-0.11 (0.357)	0.080	-0.52 - 0.12
End of Cycle 63	2	-0.17 (0.239)	-0.169	-0.34 - 0.00
End of Cycle 66	3	-0.44 (0.657)	-0.220	-1.18 - 0.08

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 14 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.51 (0.715)	-0.506	-1.01 - 0.00
End of Cycle 72	3	-0.52 (0.631)	-0.460	-1.18 - 0.08
End of Cycle 75	2	-0.03 (0.269)	-0.030	-0.22 - 0.16
End of Cycle 78	1	-0.14 (NE)	-0.140	-0.14 - -0.14
End of treatment	2	-0.85 (0.580)	-0.850	-1.26 - -0.44
Post-treat eval 1	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26
Post-treat eval 2	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 15 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	47	1.14 (0.827)	1.120	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	43	-0.17 (0.798)	-0.004	-1.84 - 2.06
End of Cycle 2	40	-0.16 (0.778)	-0.080	-1.80 - 1.71
End of Cycle 3	36	-0.29 (0.734)	-0.250	-2.24 - 1.61
End of Cycle 4	33	-0.37 (0.696)	-0.340	-1.58 - 1.40
End of Cycle 5	32	-0.37 (0.725)	-0.410	-1.76 - 1.41
End of Cycle 6	28	-0.48 (0.599)	-0.530	-1.66 - 1.08
End of Cycle 7	26	-0.47 (0.719)	-0.361	-1.86 - 0.98
End of Cycle 8	28	-0.39 (0.864)	-0.441	-2.04 - 1.28
End of Cycle 9	25	-0.49 (0.715)	-0.480	-1.72 - 0.97
End of Cycle 10	25	-0.50 (0.766)	-0.400	-2.28 - 1.01
End of Cycle 11	25	-0.46 (0.840)	-0.420	-2.04 - 1.22
End of Cycle 12	24	-0.45 (0.757)	-0.430	-1.98 - 1.02
End of Cycle 15	20	-0.32 (0.822)	-0.200	-2.44 - 1.10
End of Cycle 18	16	-0.52 (0.824)	-0.607	-1.70 - 1.60
End of Cycle 21	17	-0.51 (0.801)	-0.480	-2.08 - 1.20
End of Cycle 24	12	-0.60 (0.763)	-0.580	-1.64 - 1.04
End of Cycle 27	13	-0.41 (0.787)	-0.380	-1.36 - 1.24
End of Cycle 30	12	-0.38 (0.737)	-0.280	-1.50 - 1.20
End of Cycle 33	13	-0.41 (0.712)	-0.400	-1.52 - 1.20
End of Cycle 36	11	-0.24 (0.742)	-0.200	-1.36 - 1.04
End of Cycle 39	11	-0.21 (0.748)	-0.160	-1.30 - 1.28
End of Cycle 42	8	0.04 (0.701)	0.030	-1.20 - 1.20
End of Cycle 45	6	-0.23 (0.943)	-0.060	-1.36 - 0.86
End of Cycle 48	6	-0.16 (0.663)	-0.242	-1.08 - 0.94
End of Cycle 51	6	-0.19 (0.851)	-0.160	-1.28 - 1.20
End of Cycle 54	7	-0.22 (0.743)	-0.320	-1.28 - 0.94
End of Cycle 57	6	-0.27 (0.676)	-0.040	-1.36 - 0.40
End of Cycle 60	5	-0.32 (0.598)	-0.040	-1.04 - 0.28
End of Cycle 63	4	-0.15 (0.443)	-0.200	-0.60 - 0.40
End of Cycle 66	5	-0.44 (0.663)	-0.240	-1.36 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 16 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.19 (0.463)	-0.200	-0.70 - 0.36
End of Cycle 72	4	-0.17 (0.427)	0.018	-0.80 - 0.10
End of Cycle 75	2	0.13 (0.042)	0.130	0.10 - 0.16
End of Cycle 78	3	-0.15 (0.672)	0.000	-0.88 - 0.44
End of Cycle 81	1	0.43 (NE)	0.429	0.43 - 0.43
End of treatment	10	-0.11 (0.562)	-0.070	-1.26 - 0.90
Post-treat eval 1	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26
Post-treat eval 2	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 17 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	60	1.09 (0.663)	1.060	0.00 - 2.64
End of Cycle 1	54	-0.12 (0.603)	-0.130	-1.44 - 1.94
End of Cycle 2	54	-0.28 (0.576)	-0.240	-1.44 - 1.32
End of Cycle 3	46	-0.37 (0.664)	-0.381	-1.71 - 1.20
End of Cycle 4	45	-0.40 (0.639)	-0.420	-1.96 - 1.22
End of Cycle 5	43	-0.43 (0.669)	-0.422	-1.72 - 1.11
End of Cycle 6	41	-0.42 (0.558)	-0.380	-1.65 - 0.89
End of Cycle 7	41	-0.45 (0.589)	-0.420	-1.64 - 0.80
End of Cycle 8	38	-0.37 (0.647)	-0.360	-1.50 - 1.13
End of Cycle 9	35	-0.45 (0.588)	-0.340	-1.58 - 1.18
End of Cycle 10	35	-0.46 (0.724)	-0.500	-1.65 - 1.93
End of Cycle 11	31	-0.40 (0.629)	-0.440	-1.75 - 1.28
End of Cycle 12	32	-0.50 (0.575)	-0.550	-1.80 - 0.84
End of Cycle 15	24	-0.37 (0.662)	-0.390	-1.49 - 1.97
End of Cycle 18	24	-0.48 (0.455)	-0.520	-1.24 - 0.58
End of Cycle 21	22	-0.47 (0.636)	-0.620	-1.39 - 0.86
End of Cycle 24	23	-0.36 (0.813)	-0.420	-1.65 - 1.78
End of Cycle 27	19	-0.34 (0.682)	-0.320	-1.65 - 1.39
End of Cycle 30	17	-0.33 (0.679)	-0.440	-1.65 - 0.86
End of Cycle 33	13	-0.43 (0.722)	-0.440	-1.75 - 0.60
End of Cycle 36	10	-0.28 (0.687)	-0.280	-1.41 - 1.23
End of Cycle 39	9	-0.71 (0.521)	-0.600	-1.75 - -0.16
End of Cycle 42	7	-0.48 (0.941)	-0.520	-1.64 - 1.43
End of Cycle 45	6	-0.99 (0.384)	-1.036	-1.49 - -0.44
End of Cycle 48	8	-0.36 (0.930)	-0.559	-1.45 - 1.59
End of Cycle 51	4	-0.65 (0.547)	-0.770	-1.18 - 0.12
End of Cycle 54	7	-0.76 (0.379)	-0.820	-1.42 - -0.22
End of Cycle 57	4	-0.81 (0.733)	-1.029	-1.42 - 0.24
End of Cycle 60	3	-0.56 (0.701)	-0.518	-1.28 - 0.12
End of Cycle 63	2	-0.81 (0.666)	-0.809	-1.28 - -0.34
End of Cycle 66	3	-0.95 (0.642)	-1.178	-1.44 - -0.22

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 18 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-1.14 (0.178)	-1.137	-1.26 - -1.01
End of Cycle 72	3	-0.92 (0.399)	-1.120	-1.18 - -0.46
End of Cycle 75	2	-0.83 (0.863)	-0.830	-1.44 - -0.22
End of Cycle 78	2	-0.63 (0.693)	-0.630	-1.12 - -0.14
End of Cycle 81	1	-1.28 (NE)	-1.280	-1.28 - -1.28
End of Cycle 84	1	-1.12 (NE)	-1.120	-1.12 - -1.12
End of treatment	20	0.21 (0.857)	0.119	-1.30 - 2.40

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 19 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: <5%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	1	1.84 (NE)	1.840	1.84 - 1.84
End of Cycle 1	1	-0.72 (NE)	-0.720	-0.72 - -0.72
End of Cycle 2	1	-0.24 (NE)	-0.240	-0.24 - -0.24
End of Cycle 3	1	-0.78 (NE)	-0.780	-0.78 - -0.78
End of Cycle 4	1	-1.50 (NE)	-1.500	-1.50 - -1.50
End of Cycle 5	1	-1.14 (NE)	-1.140	-1.14 - -1.14
End of Cycle 6	1	-1.13 (NE)	-1.129	-1.13 - -1.13
End of Cycle 7	1	-1.50 (NE)	-1.500	-1.50 - -1.50
End of Cycle 8	1	-1.68 (NE)	-1.680	-1.68 - -1.68
End of Cycle 9	1	-1.62 (NE)	-1.618	-1.62 - -1.62
End of Cycle 10	1	-1.41 (NE)	-1.411	-1.41 - -1.41
End of Cycle 11	1	-1.36 (NE)	-1.360	-1.36 - -1.36
End of Cycle 12	1	-0.80 (NE)	-0.800	-0.80 - -0.80
End of Cycle 15	1	-1.60 (NE)	-1.600	-1.60 - -1.60
End of Cycle 18	1	-1.47 (NE)	-1.465	-1.47 - -1.47
End of Cycle 21	1	-1.44 (NE)	-1.440	-1.44 - -1.44

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 20 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	46	1.21 (0.781)	1.090	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	44	-0.11 (0.836)	0.020	-1.84 - 2.06
End of Cycle 2	39	-0.20 (0.767)	-0.020	-1.80 - 1.71
End of Cycle 3	29	-0.40 (0.830)	-0.580	-2.24 - 1.61
End of Cycle 4	27	-0.45 (0.649)	-0.600	-1.58 - 1.40
End of Cycle 5	27	-0.40 (0.756)	-0.380	-1.76 - 1.41
End of Cycle 6	25	-0.46 (0.655)	-0.500	-1.66 - 1.08
End of Cycle 7	25	-0.43 (0.725)	-0.340	-1.86 - 0.98
End of Cycle 8	24	-0.29 (0.821)	-0.260	-2.04 - 1.28
End of Cycle 9	21	-0.46 (0.671)	-0.480	-1.72 - 0.97
End of Cycle 10	23	-0.45 (0.932)	-0.480	-2.28 - 1.93
End of Cycle 11	21	-0.39 (0.891)	-0.540	-2.04 - 1.28
End of Cycle 12	19	-0.47 (0.773)	-0.500	-1.98 - 1.02
End of Cycle 15	12	-0.33 (0.813)	-0.280	-2.44 - 1.10
End of Cycle 18	11	-0.60 (0.590)	-0.620	-1.70 - 0.58
End of Cycle 21	10	-0.54 (0.833)	-0.580	-2.08 - 0.86
End of Cycle 24	10	-0.49 (0.951)	-0.580	-1.64 - 1.78
End of Cycle 27	7	-0.32 (0.500)	-0.320	-1.22 - 0.24
End of Cycle 30	9	-0.50 (0.578)	-0.480	-1.50 - 0.20
End of Cycle 33	8	-0.48 (0.584)	-0.430	-1.44 - 0.40
End of Cycle 36	4	-0.37 (0.421)	-0.180	-1.00 - -0.12
End of Cycle 39	4	-0.67 (0.471)	-0.600	-1.30 - -0.16
End of Cycle 42	2	-0.23 (0.410)	-0.230	-0.52 - 0.06
End of Cycle 45	2	-0.50 (1.103)	-0.500	-1.28 - 0.28
End of Cycle 48	3	-0.68 (0.404)	-0.600	-1.12 - -0.32
End of Cycle 51	3	-0.53 (0.462)	-0.800	-0.80 - 0.00
End of Cycle 54	4	-0.57 (0.385)	-0.730	-0.82 - 0.00
End of Cycle 57	3	-0.56 (0.487)	-0.800	-0.88 - 0.00
End of Cycle 60	2	-1.08 (0.283)	-1.080	-1.28 - -0.88
End of Cycle 63	2	-0.94 (0.481)	-0.940	-1.28 - -0.60
End of Cycle 66	2	-1.16 (0.396)	-1.160	-1.44 - -0.88

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 21 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.98 (0.398)	-0.981	-1.26 - -0.70
End of Cycle 72	2	-0.96 (0.226)	-0.960	-1.12 - -0.80
End of Cycle 75	1	-1.44 (NE)	-1.440	-1.44 - -1.44
End of Cycle 78	2	-1.00 (0.170)	-1.000	-1.12 - -0.88
End of Cycle 81	1	-1.28 (NE)	-1.280	-1.28 - -1.28
End of Cycle 84	1	-1.12 (NE)	-1.120	-1.12 - -1.12
End of treatment	20	0.25 (0.756)	0.100	-1.04 - 2.40

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 22 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	21	0.96 (0.717)	1.000	0.00 - 2.28
End of Cycle 1	18	0.10 (0.530)	-0.012	-0.66 - 1.28
End of Cycle 2	18	-0.08 (0.706)	-0.140	-1.34 - 1.34
End of Cycle 3	17	-0.21 (0.635)	-0.240	-1.34 - 0.72
End of Cycle 4	15	-0.33 (0.710)	-0.260	-1.96 - 0.72
End of Cycle 5	14	-0.33 (0.608)	-0.340	-1.72 - 0.62
End of Cycle 6	13	-0.39 (0.484)	-0.320	-1.32 - 0.28
End of Cycle 7	13	-0.40 (0.708)	-0.280	-1.64 - 0.60
End of Cycle 8	13	-0.45 (0.610)	-0.403	-1.26 - 0.40
End of Cycle 9	11	-0.44 (0.652)	-0.360	-1.37 - 0.68
End of Cycle 10	11	-0.38 (0.543)	-0.210	-1.20 - 0.32
End of Cycle 11	11	-0.41 (0.716)	-0.160	-1.36 - 0.58
End of Cycle 12	11	-0.44 (0.663)	-0.200	-1.80 - 0.28
End of Cycle 15	10	-0.23 (0.522)	-0.120	-1.14 - 0.68
End of Cycle 18	9	-0.35 (0.884)	-0.440	-1.28 - 1.60
End of Cycle 21	10	-0.33 (0.750)	-0.260	-1.26 - 1.20
End of Cycle 24	7	-0.39 (0.821)	-0.440	-1.26 - 1.04
End of Cycle 27	8	-0.35 (0.843)	-0.280	-1.26 - 1.24
End of Cycle 30	5	-0.20 (0.891)	-0.440	-1.04 - 1.20
End of Cycle 33	6	-0.23 (0.912)	-0.220	-1.52 - 1.20
End of Cycle 36	5	-0.18 (0.751)	-0.440	-0.88 - 1.04
End of Cycle 39	5	0.10 (0.757)	0.000	-0.64 - 1.28
End of Cycle 42	5	0.18 (0.631)	0.000	-0.44 - 1.20
End of Cycle 45	4	-0.08 (0.973)	0.050	-1.28 - 0.86
End of Cycle 48	4	-0.13 (0.854)	-0.180	-1.08 - 0.94
End of Cycle 51	2	0.64 (0.792)	0.640	0.08 - 1.20
End of Cycle 54	4	0.10 (0.700)	-0.020	-0.52 - 0.94
End of Cycle 57	2	0.32 (0.113)	0.320	0.24 - 0.40
End of Cycle 60	2	0.18 (0.141)	0.180	0.08 - 0.28
End of Cycle 63	2	0.20 (0.283)	0.200	0.00 - 0.40
End of Cycle 66	2	0.14 (0.085)	0.140	0.08 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 23 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	0.18 (0.255)	0.180	0.00 - 0.36
End of Cycle 72	2	0.09 (0.014)	0.090	0.08 - 0.10
End of Cycle 75	2	0.13 (0.042)	0.130	0.10 - 0.16
End of Cycle 78	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 81	1	0.43 (NE)	0.429	0.43 - 0.43
End of treatment	2	-0.35 (1.287)	-0.350	-1.26 - 0.56
Post-treat eval 1	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26
Post-treat eval 2	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 24 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	26	1.22 (0.720)	1.261	0.00 - 2.36
End of Cycle 1	21	-0.41 (0.530)	-0.400	-1.35 - 0.84
End of Cycle 2	24	-0.27 (0.550)	-0.239	-1.30 - 1.12
End of Cycle 3	24	-0.33 (0.586)	-0.220	-1.71 - 0.66
End of Cycle 4	23	-0.36 (0.606)	-0.366	-1.45 - 0.92
End of Cycle 5	22	-0.45 (0.660)	-0.361	-1.55 - 0.86
End of Cycle 6	19	-0.54 (0.486)	-0.438	-1.65 - 0.32
End of Cycle 7	18	-0.48 (0.492)	-0.540	-1.18 - 0.52
End of Cycle 8	18	-0.38 (0.719)	-0.400	-1.50 - 1.16
End of Cycle 9	18	-0.59 (0.501)	-0.400	-1.58 - 0.26
End of Cycle 10	16	-0.61 (0.508)	-0.390	-1.65 - 0.16
End of Cycle 11	15	-0.50 (0.547)	-0.420	-1.75 - 0.54
End of Cycle 12	16	-0.61 (0.481)	-0.563	-1.59 - 0.06
End of Cycle 15	13	-0.53 (0.505)	-0.440	-1.49 - 0.02
End of Cycle 18	13	-0.51 (0.385)	-0.480	-1.24 - 0.16
End of Cycle 21	12	-0.61 (0.542)	-0.629	-1.39 - 0.16
End of Cycle 24	12	-0.63 (0.479)	-0.440	-1.65 - 0.00
End of Cycle 27	12	-0.53 (0.648)	-0.480	-1.65 - 0.44
End of Cycle 30	11	-0.41 (0.572)	-0.298	-1.65 - 0.34
End of Cycle 33	10	-0.45 (0.697)	-0.488	-1.75 - 0.60
End of Cycle 36	9	-0.32 (0.647)	-0.400	-1.41 - 0.92
End of Cycle 39	9	-0.47 (0.638)	-0.320	-1.75 - 0.36
End of Cycle 42	5	-0.60 (0.805)	-0.460	-1.64 - 0.53
End of Cycle 45	4	-0.90 (0.469)	-0.846	-1.49 - -0.40
End of Cycle 48	4	-0.55 (0.697)	-0.489	-1.45 - 0.24
End of Cycle 51	3	-0.46 (0.659)	-0.320	-1.18 - 0.12
End of Cycle 54	4	-0.70 (0.551)	-0.582	-1.42 - -0.22
End of Cycle 57	4	-0.61 (0.812)	-0.629	-1.42 - 0.24
End of Cycle 60	3	-0.15 (0.332)	-0.040	-0.52 - 0.12
End of Cycle 63	2	-0.37 (0.044)	-0.369	-0.40 - -0.34
End of Cycle 66	3	-0.55 (0.547)	-0.240	-1.18 - -0.22

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 25 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.71 (0.432)	-0.706	-1.01 - -0.40
End of Cycle 72	3	-0.56 (0.573)	-0.460	-1.18 - -0.04
End of Cycle 75	1	-0.22 (NE)	-0.220	-0.22 - -0.22
End of Cycle 78	2	0.15 (0.410)	0.150	-0.14 - 0.44
End of treatment	6	-0.21 (0.831)	-0.360	-1.30 - 1.22

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 26 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 76-100%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	0.73 (0.512)	0.820	0.00 - 1.36
End of Cycle 1	13	-0.13 (0.468)	0.000	-1.28 - 0.36
End of Cycle 2	12	-0.49 (0.474)	-0.470	-1.36 - 0.09
End of Cycle 3	11	-0.36 (0.675)	-0.419	-1.36 - 0.80
End of Cycle 4	12	-0.26 (0.723)	-0.320	-1.36 - 1.22
End of Cycle 5	11	-0.33 (0.752)	-0.480	-1.36 - 1.11
End of Cycle 6	11	-0.25 (0.613)	-0.280	-1.28 - 0.89
End of Cycle 7	10	-0.48 (0.565)	-0.490	-1.36 - 0.48
End of Cycle 8	10	-0.35 (0.742)	-0.450	-1.36 - 1.13
End of Cycle 9	9	-0.16 (0.715)	-0.175	-1.36 - 1.18
End of Cycle 10	9	-0.33 (0.749)	-0.500	-1.36 - 0.77
End of Cycle 11	8	-0.28 (0.598)	-0.207	-1.36 - 0.77
End of Cycle 12	9	-0.24 (0.704)	-0.340	-1.36 - 0.77
End of Cycle 15	8	-0.07 (1.028)	-0.298	-1.28 - 1.97
End of Cycle 18	6	-0.36 (0.648)	-0.360	-1.06 - 0.55
End of Cycle 21	6	-0.26 (0.715)	-0.200	-1.28 - 0.63
End of Cycle 24	6	-0.06 (1.038)	-0.280	-1.36 - 1.69
End of Cycle 27	5	-0.10 (1.007)	-0.100	-1.36 - 1.39
End of Cycle 30	4	-0.04 (1.080)	0.173	-1.36 - 0.86
End of Cycle 33	2	-0.62 (1.047)	-0.620	-1.36 - 0.12
End of Cycle 36	3	-0.04 (1.294)	0.020	-1.36 - 1.23
End of Cycle 39	2	-1.17 (0.156)	-1.170	-1.28 - -1.06
End of Cycle 42	3	-0.16 (1.395)	-0.700	-1.20 - 1.43
End of Cycle 45	2	-1.21 (0.212)	-1.210	-1.36 - -1.06
End of Cycle 48	3	0.30 (1.134)	-0.160	-0.54 - 1.59
End of Cycle 51	2	-1.01 (0.382)	-1.010	-1.28 - -0.74
End of Cycle 54	2	-1.09 (0.269)	-1.090	-1.28 - -0.90
End of Cycle 57	1	-1.36 (NE)	-1.360	-1.36 - -1.36
End of Cycle 60	1	-1.04 (NE)	-1.040	-1.04 - -1.04
End of Cycle 66	1	-1.36 (NE)	-1.360	-1.36 - -1.36
End of treatment	2	0.02 (0.200)	0.019	-0.12 - 0.16

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 27 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: <65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	63	1.18 (0.681)	1.178	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	58	-0.22 (0.724)	-0.211	-1.69 - 2.06
End of Cycle 2	56	-0.25 (0.722)	-0.270	-1.80 - 1.71
End of Cycle 3	52	-0.37 (0.680)	-0.340	-1.71 - 1.61
End of Cycle 4	50	-0.44 (0.642)	-0.430	-1.58 - 1.40
End of Cycle 5	49	-0.49 (0.684)	-0.500	-1.72 - 1.41
End of Cycle 6	44	-0.54 (0.568)	-0.490	-1.66 - 1.08
End of Cycle 7	41	-0.58 (0.615)	-0.738	-1.86 - 0.98
End of Cycle 8	42	-0.54 (0.678)	-0.600	-2.04 - 1.13
End of Cycle 9	40	-0.54 (0.654)	-0.488	-1.72 - 1.18
End of Cycle 10	38	-0.65 (0.673)	-0.660	-2.28 - 1.01
End of Cycle 11	36	-0.60 (0.669)	-0.520	-2.04 - 1.22
End of Cycle 12	37	-0.57 (0.615)	-0.540	-1.98 - 1.02
End of Cycle 15	29	-0.37 (0.796)	-0.320	-2.44 - 1.97
End of Cycle 18	28	-0.56 (0.650)	-0.520	-1.70 - 1.60
End of Cycle 21	29	-0.53 (0.715)	-0.480	-2.08 - 1.20
End of Cycle 24	27	-0.48 (0.886)	-0.480	-1.65 - 1.78
End of Cycle 27	24	-0.42 (0.801)	-0.390	-1.65 - 1.39
End of Cycle 30	23	-0.36 (0.754)	-0.400	-1.65 - 1.20
End of Cycle 33	21	-0.53 (0.734)	-0.576	-1.75 - 1.20
End of Cycle 36	19	-0.28 (0.733)	-0.400	-1.41 - 1.23
End of Cycle 39	17	-0.50 (0.713)	-0.440	-1.75 - 1.28
End of Cycle 42	13	-0.21 (0.885)	-0.400	-1.64 - 1.43
End of Cycle 45	12	-0.61 (0.795)	-0.846	-1.49 - 0.86
End of Cycle 48	12	-0.28 (0.862)	-0.420	-1.45 - 1.59
End of Cycle 51	8	-0.48 (0.811)	-0.770	-1.28 - 1.20
End of Cycle 54	11	-0.60 (0.631)	-0.780	-1.42 - 0.94
End of Cycle 57	8	-0.63 (0.723)	-0.840	-1.42 - 0.40
End of Cycle 60	7	-0.48 (0.612)	-0.518	-1.28 - 0.28
End of Cycle 63	5	-0.44 (0.602)	-0.400	-1.28 - 0.40
End of Cycle 66	7	-0.73 (0.644)	-0.880	-1.44 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 28 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Age: <65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	5	-0.60 (0.628)	-0.700	-1.26 - 0.36
End of Cycle 72	6	-0.58 (0.541)	-0.630	-1.18 - 0.10
End of Cycle 75	3	-0.52 (0.813)	-0.220	-1.44 - 0.10
End of Cycle 78	5	-0.34 (0.645)	-0.140	-1.12 - 0.44
End of Cycle 81	2	-0.43 (1.208)	-0.426	-1.28 - 0.43
End of Cycle 84	1	-1.12 (NE)	-1.120	-1.12 - -1.12
End of treatment	17	-0.11 (0.784)	-0.122	-1.30 - 1.51
Post-treat eval 1	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26
Post-treat eval 2	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 29 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: >=65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	44	1.01 (0.806)	0.970	0.00 - 2.64
End of Cycle 1	39	-0.03 (0.633)	0.000	-1.84 - 1.94
End of Cycle 2	38	-0.20 (0.590)	-0.030	-1.34 - 0.70
End of Cycle 3	30	-0.28 (0.719)	-0.150	-2.24 - 1.20
End of Cycle 4	28	-0.29 (0.689)	-0.310	-1.96 - 1.22
End of Cycle 5	26	-0.24 (0.682)	-0.161	-1.76 - 1.04
End of Cycle 6	25	-0.27 (0.546)	-0.040	-1.32 - 0.72
End of Cycle 7	26	-0.27 (0.636)	-0.170	-1.64 - 0.80
End of Cycle 8	24	-0.09 (0.771)	0.000	-1.68 - 1.28
End of Cycle 9	20	-0.33 (0.598)	-0.230	-1.62 - 0.40
End of Cycle 10	22	-0.19 (0.763)	-0.110	-1.52 - 1.93
End of Cycle 11	20	-0.11 (0.730)	-0.098	-1.48 - 1.28
End of Cycle 12	19	-0.30 (0.706)	-0.340	-1.80 - 0.84
End of Cycle 15	15	-0.31 (0.607)	-0.340	-1.60 - 0.87
End of Cycle 18	12	-0.36 (0.542)	-0.380	-1.47 - 0.58
End of Cycle 21	10	-0.37 (0.688)	-0.320	-1.44 - 0.86
End of Cycle 24	8	-0.33 (0.352)	-0.330	-0.97 - 0.19
End of Cycle 27	8	-0.21 (0.337)	-0.110	-0.62 - 0.24
End of Cycle 30	6	-0.33 (0.408)	-0.240	-0.88 - 0.08
End of Cycle 33	5	0.05 (0.234)	0.000	-0.20 - 0.44
End of Cycle 36	2	-0.06 (0.085)	-0.060	-0.12 - 0.00
End of Cycle 39	3	-0.09 (0.467)	0.000	-0.60 - 0.32
End of Cycle 42	2	-0.10 (0.594)	-0.100	-0.52 - 0.32
End of Cycle 48	2	-0.26 (0.481)	-0.260	-0.60 - 0.08
End of Cycle 51	2	0.04 (0.057)	0.040	0.00 - 0.08
End of Cycle 54	3	-0.09 (0.546)	0.000	-0.68 - 0.40
End of Cycle 57	2	0.12 (0.170)	0.120	0.00 - 0.24
End of Cycle 60	1	0.08 (NE)	0.080	0.08 - 0.08
End of Cycle 63	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 66	1	0.08 (NE)	0.080	0.08 - 0.08
End of Cycle 69	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 30 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: >=65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 72	1	0.08 (NE)	0.080	0.08 - 0.08
End of Cycle 75	1	0.16 (NE)	0.160	0.16 - 0.16
End of treatment	13	0.38 (0.700)	0.280	-0.24 - 2.40

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 31 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Male

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	70	1.05 (0.687)	1.060	0.00 - 2.74
End of Cycle 1	64	-0.08 (0.706)	-0.062	-1.84 - 2.06
End of Cycle 2	61	-0.18 (0.679)	-0.237	-1.34 - 1.71
End of Cycle 3	52	-0.38 (0.648)	-0.381	-1.71 - 1.61
End of Cycle 4	48	-0.43 (0.679)	-0.480	-1.96 - 1.40
End of Cycle 5	49	-0.40 (0.726)	-0.480	-1.76 - 1.41
End of Cycle 6	46	-0.42 (0.578)	-0.480	-1.32 - 1.08
End of Cycle 7	45	-0.43 (0.625)	-0.380	-1.64 - 0.98
End of Cycle 8	43	-0.37 (0.740)	-0.480	-1.68 - 1.28
End of Cycle 9	40	-0.46 (0.633)	-0.400	-1.62 - 1.18
End of Cycle 10	38	-0.47 (0.733)	-0.420	-1.62 - 1.93
End of Cycle 11	35	-0.40 (0.704)	-0.480	-1.48 - 1.28
End of Cycle 12	37	-0.47 (0.660)	-0.480	-1.80 - 1.02
End of Cycle 15	27	-0.34 (0.702)	-0.440	-1.60 - 1.97
End of Cycle 18	26	-0.53 (0.467)	-0.550	-1.47 - 0.58
End of Cycle 21	25	-0.58 (0.586)	-0.680	-1.44 - 0.86
End of Cycle 24	22	-0.44 (0.612)	-0.420	-1.26 - 1.69
End of Cycle 27	21	-0.34 (0.646)	-0.380	-1.36 - 1.39
End of Cycle 30	19	-0.18 (0.499)	-0.160	-0.88 - 0.86
End of Cycle 33	15	-0.30 (0.467)	-0.400	-1.18 - 0.60
End of Cycle 36	14	-0.08 (0.551)	-0.140	-0.70 - 1.23
End of Cycle 39	12	-0.40 (0.428)	-0.349	-1.18 - 0.36
End of Cycle 42	9	-0.17 (0.743)	-0.440	-1.01 - 1.43
End of Cycle 45	5	-0.53 (0.546)	-0.440	-1.06 - 0.28
End of Cycle 48	8	-0.13 (0.745)	-0.420	-0.60 - 1.59
End of Cycle 51	6	-0.49 (0.504)	-0.530	-1.18 - 0.12
End of Cycle 54	8	-0.52 (0.327)	-0.560	-0.90 - 0.00
End of Cycle 57	5	-0.36 (0.598)	-0.080	-1.18 - 0.24
End of Cycle 60	4	-0.33 (0.456)	-0.279	-0.88 - 0.12
End of Cycle 63	3	-0.45 (0.137)	-0.400	-0.60 - -0.34
End of Cycle 66	4	-0.63 (0.477)	-0.560	-1.18 - -0.22

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 32 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender: Male

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.70 (0.306)	-0.700	-1.01 - -0.40
End of Cycle 72	4	-0.62 (0.483)	-0.630	-1.18 - -0.04
End of Cycle 75	1	-0.22 (NE)	-0.220	-0.22 - -0.22
End of Cycle 78	3	-0.19 (0.662)	-0.140	-0.88 - 0.44
End of treatment	20	0.05 (0.838)	0.099	-1.30 - 2.40
Post-treat eval 1	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26
Post-treat eval 2	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 33 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Female

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	37	1.23 (0.818)	1.280	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	33	-0.27 (0.656)	-0.160	-1.69 - 0.84
End of Cycle 2	33	-0.32 (0.650)	-0.240	-1.80 - 1.12
End of Cycle 3	30	-0.27 (0.768)	-0.120	-2.24 - 1.15
End of Cycle 4	30	-0.31 (0.631)	-0.300	-1.58 - 0.92
End of Cycle 5	26	-0.41 (0.627)	-0.290	-1.72 - 0.62
End of Cycle 6	23	-0.49 (0.569)	-0.329	-1.66 - 0.23
End of Cycle 7	22	-0.52 (0.671)	-0.510	-1.86 - 0.60
End of Cycle 8	23	-0.39 (0.758)	-0.200	-2.04 - 1.16
End of Cycle 9	20	-0.49 (0.666)	-0.320	-1.72 - 0.68
End of Cycle 10	22	-0.50 (0.756)	-0.355	-2.28 - 0.77
End of Cycle 11	21	-0.46 (0.773)	-0.260	-2.04 - 0.77
End of Cycle 12	19	-0.50 (0.659)	-0.540	-1.98 - 0.77
End of Cycle 15	17	-0.36 (0.794)	-0.240	-2.44 - 0.87
End of Cycle 18	14	-0.43 (0.851)	-0.460	-1.70 - 1.60
End of Cycle 21	14	-0.33 (0.877)	-0.060	-2.08 - 1.20
End of Cycle 24	13	-0.45 (1.063)	-0.660	-1.65 - 1.78
End of Cycle 27	11	-0.43 (0.862)	-0.120	-1.65 - 1.24
End of Cycle 30	10	-0.68 (0.899)	-0.970	-1.65 - 1.20
End of Cycle 33	11	-0.58 (0.938)	-0.580	-1.75 - 1.20
End of Cycle 36	7	-0.61 (0.868)	-0.880	-1.41 - 1.04
End of Cycle 39	8	-0.50 (0.995)	-0.620	-1.75 - 1.28
End of Cycle 42	6	-0.25 (1.032)	-0.080	-1.64 - 1.20
End of Cycle 45	7	-0.67 (0.974)	-1.280	-1.49 - 0.86
End of Cycle 48	6	-0.47 (0.910)	-0.620	-1.45 - 0.94
End of Cycle 51	4	-0.20 (1.090)	-0.360	-1.28 - 1.20
End of Cycle 54	6	-0.45 (0.940)	-0.670	-1.42 - 0.94
End of Cycle 57	5	-0.60 (0.870)	-0.880	-1.42 - 0.40
End of Cycle 60	4	-0.49 (0.784)	-0.480	-1.28 - 0.28
End of Cycle 63	3	-0.29 (0.878)	0.000	-1.28 - 0.40
End of Cycle 66	4	-0.63 (0.891)	-0.640	-1.44 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 34 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender: Female

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.30 (0.852)	0.000	-1.26 - 0.36
End of Cycle 72	3	-0.31 (0.699)	0.080	-1.12 - 0.10
End of Cycle 75	3	-0.39 (0.907)	0.100	-1.44 - 0.16
End of Cycle 78	2	-0.56 (0.792)	-0.560	-1.12 - 0.00
End of Cycle 81	2	-0.43 (1.208)	-0.426	-1.28 - 0.43
End of Cycle 84	1	-1.12 (NE)	-1.120	-1.12 - -1.12
End of treatment	10	0.21 (0.665)	-0.090	-0.42 - 1.51

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 35 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	0.96 (0.668)	1.030	0.00 - 2.36
End of Cycle 1	18	-0.05 (0.658)	0.000	-1.35 - 1.28
End of Cycle 2	19	-0.13 (0.618)	-0.160	-1.04 - 1.34
End of Cycle 3	16	-0.37 (0.530)	-0.320	-1.47 - 0.80
End of Cycle 4	16	-0.28 (0.702)	-0.250	-1.45 - 1.22
End of Cycle 5	15	-0.44 (0.540)	-0.480	-1.39 - 0.42
End of Cycle 6	15	-0.41 (0.574)	-0.411	-1.65 - 0.72
End of Cycle 7	14	-0.45 (0.580)	-0.400	-1.26 - 0.48
End of Cycle 8	12	-0.59 (0.623)	-0.590	-1.50 - 0.58
End of Cycle 9	13	-0.47 (0.464)	-0.300	-1.33 - 0.24
End of Cycle 10	13	-0.43 (0.584)	-0.380	-1.65 - 0.40
End of Cycle 11	12	-0.53 (0.647)	-0.320	-1.75 - 0.54
End of Cycle 12	12	-0.56 (0.620)	-0.650	-1.59 - 0.70
End of Cycle 15	10	-0.35 (0.480)	-0.268	-1.49 - 0.28
End of Cycle 18	8	-0.36 (0.731)	-0.330	-1.26 - 0.58
End of Cycle 21	10	-0.34 (0.700)	-0.300	-1.39 - 0.86
End of Cycle 24	8	-0.67 (0.641)	-0.670	-1.65 - 0.45
End of Cycle 27	8	-0.45 (0.681)	-0.230	-1.65 - 0.24
End of Cycle 30	6	-0.60 (0.679)	-0.610	-1.65 - 0.34
End of Cycle 33	6	-0.45 (0.796)	-0.480	-1.75 - 0.60
End of Cycle 36	6	-0.38 (0.557)	-0.118	-1.41 - 0.00
End of Cycle 39	5	-0.63 (0.675)	-0.600	-1.75 - 0.00
End of Cycle 42	4	-0.51 (0.788)	-0.230	-1.64 - 0.06
End of Cycle 45	4	-0.34 (0.930)	-0.200	-1.49 - 0.54
End of Cycle 48	3	-0.51 (0.860)	-0.324	-1.45 - 0.24
End of Cycle 51	2	-0.34 (0.649)	-0.341	-0.80 - 0.12
End of Cycle 54	4	-0.37 (1.000)	-0.500	-1.42 - 0.94
End of Cycle 57	4	-0.39 (0.865)	-0.280	-1.42 - 0.40
End of Cycle 60	3	-0.16 (0.629)	0.120	-0.88 - 0.28
End of Cycle 63	2	-0.10 (0.707)	-0.100	-0.60 - 0.40
End of Cycle 66	3	-0.30 (0.544)	-0.220	-0.88 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 36 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.17 (0.750)	-0.170	-0.70 - 0.36
End of Cycle 72	3	-0.39 (0.454)	-0.460	-0.80 - 0.10
End of Cycle 75	2	-0.06 (0.226)	-0.060	-0.22 - 0.10
End of Cycle 78	3	-0.34 (0.473)	-0.140	-0.88 - 0.00
End of Cycle 81	1	0.43 (NE)	0.429	0.43 - 0.43
End of treatment	7	-0.31 (0.590)	-0.100	-1.26 - 0.20
Post-treat eval 1	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26
Post-treat eval 2	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 37 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	49	1.06 (0.727)	1.080	0.00 - 2.76
End of Cycle 1	44	-0.18 (0.655)	-0.129	-1.44 - 2.06
End of Cycle 2	44	-0.29 (0.635)	-0.240	-1.44 - 1.46
End of Cycle 3	38	-0.34 (0.839)	-0.290	-2.24 - 1.61
End of Cycle 4	39	-0.45 (0.657)	-0.480	-1.50 - 1.40
End of Cycle 5	39	-0.39 (0.716)	-0.422	-1.55 - 1.41
End of Cycle 6	35	-0.44 (0.544)	-0.400	-1.52 - 1.08
End of Cycle 7	33	-0.46 (0.672)	-0.600	-1.60 - 0.98
End of Cycle 8	34	-0.33 (0.713)	-0.360	-1.68 - 1.16
End of Cycle 9	29	-0.48 (0.656)	-0.496	-1.62 - 0.97
End of Cycle 10	29	-0.44 (0.805)	-0.680	-1.44 - 1.93
End of Cycle 11	28	-0.37 (0.766)	-0.493	-1.44 - 1.28
End of Cycle 12	27	-0.41 (0.590)	-0.540	-1.36 - 1.02
End of Cycle 15	21	-0.35 (0.679)	-0.400	-1.60 - 1.10
End of Cycle 18	21	-0.56 (0.650)	-0.640	-1.47 - 1.60
End of Cycle 21	18	-0.60 (0.693)	-0.799	-1.44 - 1.20
End of Cycle 24	15	-0.48 (0.881)	-0.480	-1.36 - 1.78
End of Cycle 27	15	-0.51 (0.726)	-0.600	-1.36 - 1.24
End of Cycle 30	17	-0.29 (0.694)	-0.298	-1.36 - 1.20
End of Cycle 33	16	-0.40 (0.756)	-0.440	-1.52 - 1.20
End of Cycle 36	10	-0.38 (0.643)	-0.500	-1.36 - 1.04
End of Cycle 39	11	-0.38 (0.733)	-0.378	-1.28 - 1.28
End of Cycle 42	8	-0.31 (0.773)	-0.460	-1.20 - 1.20
End of Cycle 45	7	-0.79 (0.796)	-1.060	-1.36 - 0.86
End of Cycle 48	9	-0.38 (0.628)	-0.540	-1.12 - 0.94
End of Cycle 51	8	-0.38 (0.811)	-0.530	-1.28 - 1.20
End of Cycle 54	9	-0.55 (0.511)	-0.680	-1.28 - 0.40
End of Cycle 57	6	-0.54 (0.679)	-0.480	-1.36 - 0.24
End of Cycle 60	5	-0.56 (0.598)	-0.518	-1.28 - 0.08
End of Cycle 63	4	-0.50 (0.546)	-0.369	-1.28 - 0.00
End of Cycle 66	5	-0.83 (0.698)	-1.178	-1.44 - 0.08

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 38 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.67 (0.574)	-0.706	-1.26 - 0.00
End of Cycle 72	4	-0.57 (0.676)	-0.582	-1.18 - 0.08
End of Cycle 75	2	-0.64 (1.131)	-0.640	-1.44 - 0.16
End of Cycle 78	2	-0.34 (1.103)	-0.340	-1.12 - 0.44
End of Cycle 81	1	-1.28 (NE)	-1.280	-1.28 - -1.28
End of Cycle 84	1	-1.12 (NE)	-1.120	-1.12 - -1.12
End of treatment	15	0.36 (0.894)	0.320	-1.30 - 2.40

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 39 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: >=2

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	38	1.25 (0.777)	1.190	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	35	-0.15 (0.767)	-0.140	-1.84 - 1.94
End of Cycle 2	31	-0.21 (0.752)	-0.240	-1.80 - 1.71
End of Cycle 3	28	-0.32 (0.560)	-0.365	-1.34 - 0.72
End of Cycle 4	23	-0.35 (0.649)	-0.260	-1.96 - 0.72
End of Cycle 5	21	-0.40 (0.761)	-0.380	-1.76 - 1.11
End of Cycle 6	19	-0.49 (0.645)	-0.500	-1.66 - 0.89
End of Cycle 7	20	-0.46 (0.648)	-0.339	-1.86 - 0.52
End of Cycle 8	20	-0.33 (0.857)	-0.411	-2.04 - 1.28
End of Cycle 9	18	-0.46 (0.745)	-0.310	-1.72 - 1.18
End of Cycle 10	18	-0.57 (0.746)	-0.380	-2.28 - 0.47
End of Cycle 11	16	-0.45 (0.738)	-0.257	-2.04 - 0.54
End of Cycle 12	17	-0.52 (0.791)	-0.440	-1.98 - 0.84
End of Cycle 15	13	-0.34 (0.984)	-0.340	-2.44 - 1.97
End of Cycle 18	11	-0.48 (0.506)	-0.500	-1.70 - 0.16
End of Cycle 21	11	-0.44 (0.757)	-0.440	-2.08 - 0.63
End of Cycle 24	12	-0.24 (0.785)	-0.350	-1.64 - 1.69
End of Cycle 27	9	-0.07 (0.715)	-0.100	-1.22 - 1.39
End of Cycle 30	6	-0.28 (0.760)	-0.270	-1.50 - 0.83
End of Cycle 33	4	-0.48 (0.438)	-0.420	-1.06 - 0.00
End of Cycle 36	5	0.14 (0.928)	0.000	-1.00 - 1.23
End of Cycle 39	4	-0.35 (0.716)	-0.220	-1.30 - 0.36
End of Cycle 42	3	0.51 (0.934)	0.533	-0.44 - 1.43
End of Cycle 45	1	-0.44 (NE)	-0.440	-0.44 - -0.44
End of Cycle 48	2	0.57 (1.433)	0.573	-0.44 - 1.59
End of Cycle 54	1	-0.44 (NE)	-0.440	-0.44 - -0.44
End of treatment	8	-0.01 (0.523)	-0.260	-0.46 - 0.90

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 40 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	86	1.06 (0.716)	1.060	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	78	-0.15 (0.651)	-0.099	-1.84 - 1.94
End of Cycle 2	75	-0.30 (0.630)	-0.240	-1.80 - 1.32
End of Cycle 3	64	-0.44 (0.645)	-0.430	-2.24 - 1.20
End of Cycle 4	63	-0.47 (0.611)	-0.453	-1.96 - 0.92
End of Cycle 5	61	-0.44 (0.664)	-0.480	-1.76 - 1.11
End of Cycle 6	58	-0.46 (0.528)	-0.459	-1.66 - 0.89
End of Cycle 7	56	-0.49 (0.593)	-0.411	-1.86 - 0.80
End of Cycle 8	55	-0.41 (0.735)	-0.420	-2.04 - 1.28
End of Cycle 9	50	-0.51 (0.632)	-0.400	-1.72 - 1.18
End of Cycle 10	51	-0.50 (0.739)	-0.440	-2.28 - 1.93
End of Cycle 11	48	-0.49 (0.699)	-0.483	-2.04 - 1.28
End of Cycle 12	48	-0.53 (0.622)	-0.499	-1.98 - 0.77
End of Cycle 15	39	-0.38 (0.721)	-0.400	-2.44 - 1.97
End of Cycle 18	35	-0.47 (0.647)	-0.500	-1.70 - 1.60
End of Cycle 21	34	-0.50 (0.692)	-0.520	-2.08 - 1.20
End of Cycle 24	30	-0.46 (0.724)	-0.430	-1.65 - 1.69
End of Cycle 27	27	-0.34 (0.703)	-0.320	-1.65 - 1.39
End of Cycle 30	24	-0.35 (0.708)	-0.420	-1.65 - 1.20
End of Cycle 33	21	-0.40 (0.732)	-0.400	-1.75 - 1.20
End of Cycle 36	17	-0.22 (0.654)	-0.160	-1.41 - 1.23
End of Cycle 39	16	-0.43 (0.713)	-0.380	-1.75 - 1.28
End of Cycle 42	13	-0.18 (0.828)	-0.400	-1.64 - 1.43
End of Cycle 45	10	-0.53 (0.838)	-0.726	-1.49 - 0.86
End of Cycle 48	13	-0.28 (0.836)	-0.440	-1.45 - 1.59
End of Cycle 51	9	-0.27 (0.717)	-0.320	-1.18 - 1.20
End of Cycle 54	13	-0.43 (0.614)	-0.520	-1.42 - 0.94
End of Cycle 57	9	-0.39 (0.685)	-0.080	-1.42 - 0.40
End of Cycle 60	7	-0.32 (0.587)	-0.040	-1.28 - 0.28
End of Cycle 63	6	-0.37 (0.568)	-0.369	-1.28 - 0.40
End of Cycle 66	7	-0.53 (0.640)	-0.240	-1.44 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 41 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	6	-0.50 (0.613)	-0.550	-1.26 - 0.36
End of Cycle 72	7	-0.49 (0.554)	-0.460	-1.18 - 0.10
End of Cycle 75	4	-0.35 (0.746)	-0.060	-1.44 - 0.16
End of Cycle 78	5	-0.34 (0.645)	-0.140	-1.12 - 0.44
End of Cycle 81	2	-0.43 (1.208)	-0.426	-1.28 - 0.43
End of Cycle 84	1	-1.12 (NE)	-1.120	-1.12 - -1.12
End of treatment	24	0.06 (0.786)	-0.040	-1.30 - 2.40
Post-treat eval 1	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26
Post-treat eval 2	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 42 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	1.40 (0.914)	1.560	0.14 - 2.76
End of Cycle 1	13	0.05 (0.955)	0.046	-1.22 - 2.06
End of Cycle 2	11	0.22 (0.883)	-0.089	-0.84 - 1.71
End of Cycle 3	10	0.13 (0.798)	0.298	-1.14 - 1.61
End of Cycle 4	7	0.16 (0.922)	0.020	-0.84 - 1.40
End of Cycle 5	7	-0.08 (0.868)	-0.142	-1.14 - 1.41
End of Cycle 6	5	-0.18 (0.908)	-0.380	-1.26 - 1.08
End of Cycle 7	5	-0.09 (0.832)	-0.140	-1.00 - 0.98
End of Cycle 8	5	-0.36 (0.890)	-0.680	-1.24 - 0.88
End of Cycle 9	4	-0.06 (0.837)	-0.128	-0.94 - 0.97
End of Cycle 10	3	-0.05 (1.096)	0.020	-1.18 - 1.01
End of Cycle 11	2	0.31 (1.285)	0.309	-0.60 - 1.22
End of Cycle 12	2	0.40 (0.872)	0.401	-0.22 - 1.02
End of Cycle 15	1	1.10 (NE)	1.097	1.10 - 1.10
End of Cycle 18	1	-0.72 (NE)	-0.716	-0.72 - -0.72
End of Cycle 21	1	-1.30 (NE)	-1.296	-1.30 - -1.30
End of Cycle 24	1	-1.06 (NE)	-1.056	-1.06 - -1.06
End of Cycle 27	1	-1.36 (NE)	-1.356	-1.36 - -1.36
End of Cycle 30	1	0.18 (NE)	0.184	0.18 - 0.18
End of Cycle 33	1	-0.58 (NE)	-0.576	-0.58 - -0.58
End of Cycle 36	1	-0.64 (NE)	-0.636	-0.64 - -0.64
End of Cycle 39	1	-0.38 (NE)	-0.378	-0.38 - -0.38
End of treatment	3	0.14 (0.682)	-0.060	-0.42 - 0.90

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 43 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	89	1.07 (0.709)	1.080	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	79	-0.17 (0.659)	-0.118	-1.84 - 1.94
End of Cycle 2	78	-0.31 (0.629)	-0.240	-1.80 - 1.32
End of Cycle 3	67	-0.45 (0.642)	-0.420	-2.24 - 1.20
End of Cycle 4	66	-0.48 (0.611)	-0.447	-1.96 - 0.92
End of Cycle 5	64	-0.45 (0.658)	-0.460	-1.76 - 1.11
End of Cycle 6	60	-0.47 (0.529)	-0.459	-1.66 - 0.89
End of Cycle 7	58	-0.51 (0.593)	-0.450	-1.86 - 0.80
End of Cycle 8	57	-0.42 (0.734)	-0.420	-2.04 - 1.28
End of Cycle 9	52	-0.52 (0.631)	-0.400	-1.72 - 1.18
End of Cycle 10	53	-0.52 (0.735)	-0.480	-2.28 - 1.93
End of Cycle 11	50	-0.51 (0.695)	-0.483	-2.04 - 1.28
End of Cycle 12	50	-0.55 (0.620)	-0.520	-1.98 - 0.77
End of Cycle 15	41	-0.40 (0.717)	-0.400	-2.44 - 1.97
End of Cycle 18	37	-0.48 (0.636)	-0.500	-1.70 - 1.60
End of Cycle 21	36	-0.51 (0.685)	-0.520	-2.08 - 1.20
End of Cycle 24	32	-0.50 (0.719)	-0.460	-1.65 - 1.69
End of Cycle 27	29	-0.38 (0.704)	-0.380	-1.65 - 1.39
End of Cycle 30	26	-0.40 (0.711)	-0.460	-1.65 - 1.20
End of Cycle 33	23	-0.45 (0.727)	-0.440	-1.75 - 1.20
End of Cycle 36	19	-0.30 (0.675)	-0.200	-1.41 - 1.23
End of Cycle 39	18	-0.48 (0.699)	-0.520	-1.75 - 1.28
End of Cycle 42	14	-0.25 (0.841)	-0.420	-1.64 - 1.43
End of Cycle 45	12	-0.61 (0.795)	-0.846	-1.49 - 0.86
End of Cycle 48	14	-0.27 (0.804)	-0.420	-1.45 - 1.59
End of Cycle 51	10	-0.37 (0.748)	-0.530	-1.28 - 1.20
End of Cycle 54	14	-0.49 (0.632)	-0.600	-1.42 - 0.94
End of Cycle 57	10	-0.48 (0.715)	-0.440	-1.42 - 0.40
End of Cycle 60	8	-0.41 (0.600)	-0.279	-1.28 - 0.28
End of Cycle 63	6	-0.37 (0.568)	-0.369	-1.28 - 0.40
End of Cycle 66	8	-0.63 (0.662)	-0.560	-1.44 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 44 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	6	-0.50 (0.613)	-0.550	-1.26 - 0.36
End of Cycle 72	7	-0.49 (0.554)	-0.460	-1.18 - 0.10
End of Cycle 75	4	-0.35 (0.746)	-0.060	-1.44 - 0.16
End of Cycle 78	5	-0.34 (0.645)	-0.140	-1.12 - 0.44
End of Cycle 81	2	-0.43 (1.208)	-0.426	-1.28 - 0.43
End of Cycle 84	1	-1.12 (NE)	-1.120	-1.12 - -1.12
End of treatment	24	0.06 (0.786)	-0.040	-1.30 - 2.40
Post-treat eval 1	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26
Post-treat eval 2	1	-1.26 (NE)	-1.260	-1.26 - -1.26

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 45 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	1.40 (0.914)	1.560	0.14 - 2.76
End of Cycle 1	13	0.05 (0.955)	0.046	-1.22 - 2.06
End of Cycle 2	11	0.22 (0.883)	-0.089	-0.84 - 1.71
End of Cycle 3	10	0.13 (0.798)	0.298	-1.14 - 1.61
End of Cycle 4	7	0.16 (0.922)	0.020	-0.84 - 1.40
End of Cycle 5	7	-0.08 (0.868)	-0.142	-1.14 - 1.41
End of Cycle 6	5	-0.18 (0.908)	-0.380	-1.26 - 1.08
End of Cycle 7	5	-0.09 (0.832)	-0.140	-1.00 - 0.98
End of Cycle 8	5	-0.36 (0.890)	-0.680	-1.24 - 0.88
End of Cycle 9	4	-0.06 (0.837)	-0.128	-0.94 - 0.97
End of Cycle 10	3	-0.05 (1.096)	0.020	-1.18 - 1.01
End of Cycle 11	2	0.31 (1.285)	0.309	-0.60 - 1.22
End of Cycle 12	2	0.40 (0.872)	0.401	-0.22 - 1.02
End of Cycle 15	1	1.10 (NE)	1.097	1.10 - 1.10
End of Cycle 18	1	-0.72 (NE)	-0.716	-0.72 - -0.72
End of Cycle 21	1	-1.30 (NE)	-1.296	-1.30 - -1.30
End of Cycle 24	1	-1.06 (NE)	-1.056	-1.06 - -1.06
End of Cycle 27	1	-1.36 (NE)	-1.356	-1.36 - -1.36
End of Cycle 30	1	0.18 (NE)	0.184	0.18 - 0.18
End of Cycle 33	1	-0.58 (NE)	-0.576	-0.58 - -0.58
End of Cycle 36	1	-0.64 (NE)	-0.636	-0.64 - -0.64
End of Cycle 39	1	-0.38 (NE)	-0.378	-0.38 - -0.38
End of treatment	3	0.14 (0.682)	-0.060	-0.42 - 0.90

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 46 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	23	1.05 (0.678)	1.220	0.00 - 2.24
End of Cycle 1	21	-0.41 (0.582)	-0.202	-1.84 - 0.32
End of Cycle 2	21	-0.42 (0.553)	-0.320	-1.28 - 0.50
End of Cycle 3	17	-0.70 (0.522)	-0.780	-1.71 - 0.32
End of Cycle 4	17	-0.52 (0.591)	-0.640	-1.45 - 0.75
End of Cycle 5	17	-0.54 (0.763)	-0.698	-1.76 - 1.04
End of Cycle 6	17	-0.58 (0.532)	-0.580	-1.65 - 0.36
End of Cycle 7	17	-0.54 (0.642)	-0.738	-1.33 - 0.80
End of Cycle 8	16	-0.53 (0.749)	-0.750	-1.50 - 1.12
End of Cycle 9	14	-0.72 (0.555)	-0.737	-1.58 - 0.26
End of Cycle 10	14	-0.76 (0.594)	-0.870	-1.65 - 0.36
End of Cycle 11	12	-0.65 (0.808)	-0.710	-1.75 - 1.28
End of Cycle 12	13	-0.84 (0.546)	-0.949	-1.66 - 0.08
End of Cycle 15	8	-0.64 (0.535)	-0.464	-1.49 - 0.00
End of Cycle 18	8	-0.55 (0.367)	-0.492	-1.24 - 0.00
End of Cycle 21	9	-0.63 (0.516)	-0.858	-1.39 - 0.16
End of Cycle 24	6	-0.79 (0.550)	-0.650	-1.65 - -0.30
End of Cycle 27	7	-0.67 (0.633)	-0.400	-1.65 - 0.00
End of Cycle 30	6	-0.66 (0.601)	-0.607	-1.65 - 0.08
End of Cycle 33	6	-0.72 (0.657)	-0.562	-1.75 - 0.10
End of Cycle 36	4	-0.60 (0.593)	-0.500	-1.41 - 0.00
End of Cycle 39	4	-0.81 (0.799)	-0.749	-1.75 - 0.00
End of Cycle 42	4	-0.76 (0.717)	-0.706	-1.64 - 0.00
End of Cycle 45	4	-0.59 (0.876)	-0.706	-1.49 - 0.54
End of Cycle 48	3	-0.81 (0.562)	-0.578	-1.45 - -0.40
End of Cycle 51	2	-0.75 (0.607)	-0.749	-1.18 - -0.32
End of Cycle 54	4	-0.41 (1.005)	-0.582	-1.42 - 0.94
End of Cycle 57	4	-0.57 (0.869)	-0.629	-1.42 - 0.40
End of Cycle 60	3	-0.09 (0.401)	-0.040	-0.52 - 0.28
End of Cycle 63	3	-0.11 (0.445)	-0.338	-0.40 - 0.40
End of Cycle 66	3	-0.41 (0.704)	-0.240	-1.18 - 0.20

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 47 of 48)

MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.35 (0.687)	-0.400	-1.01 - 0.36
End of Cycle 72	3	-0.37 (0.700)	-0.044	-1.18 - 0.10
End of Cycle 75	1	0.10 (NE)	0.100	0.10 - 0.10
End of Cycle 78	2	0.22 (0.311)	0.220	0.00 - 0.44
End of Cycle 81	1	0.43 (NE)	0.429	0.43 - 0.43
End of treatment	8	-0.05 (0.597)	-0.088	-1.04 - 0.76

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.2 (Page 48 of 48)
 MSAS-GDI: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	24	0.97 (0.851)	0.860	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	20	-0.06 (0.681)	0.000	-1.69 - 1.94
End of Cycle 2	19	-0.38 (0.617)	-0.240	-1.80 - 0.62
End of Cycle 3	19	-0.38 (0.734)	-0.240	-2.24 - 0.66
End of Cycle 4	19	-0.40 (0.713)	-0.360	-1.96 - 0.72
End of Cycle 5	16	-0.43 (0.725)	-0.290	-1.72 - 0.58
End of Cycle 6	16	-0.34 (0.615)	-0.244	-1.66 - 0.72
End of Cycle 7	15	-0.44 (0.700)	-0.378	-1.86 - 0.60
End of Cycle 8	15	-0.19 (0.875)	-0.180	-2.04 - 1.28
End of Cycle 9	13	-0.43 (0.618)	-0.260	-1.72 - 0.29
End of Cycle 10	12	-0.30 (0.814)	-0.010	-2.28 - 0.77
End of Cycle 11	13	-0.36 (0.752)	-0.180	-2.04 - 0.77
End of Cycle 12	12	-0.44 (0.835)	-0.410	-1.98 - 0.77
End of Cycle 15	11	-0.44 (0.872)	-0.240	-2.44 - 0.87
End of Cycle 18	7	-0.51 (0.798)	-0.680	-1.70 - 0.58
End of Cycle 21	7	-0.63 (0.917)	-0.680	-2.08 - 0.86
End of Cycle 24	7	-0.68 (0.536)	-0.480	-1.64 - 0.00
End of Cycle 27	7	-0.40 (0.539)	-0.160	-1.22 - 0.24
End of Cycle 30	6	-0.52 (0.589)	-0.420	-1.50 - 0.00
End of Cycle 33	6	-0.39 (0.410)	-0.340	-1.06 - 0.00
End of Cycle 36	5	-0.40 (0.432)	-0.160	-1.00 - 0.00
End of Cycle 39	5	-0.44 (0.528)	-0.160	-1.30 - 0.00
End of Cycle 42	1	-0.52 (NE)	-0.520	-0.52 - -0.52
End of Cycle 48	1	-0.60 (NE)	-0.600	-0.60 - -0.60
End of Cycle 51	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 54	2	-0.34 (0.481)	-0.340	-0.68 - 0.00
End of Cycle 57	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of treatment	5	0.14 (0.303)	0.200	-0.24 - 0.50

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_332.sas@@/main/6 03AUG23:13:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 1 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	92	1.12 (0.726)	1.135	0.00 - 2.90
End of Cycle 1	84	-0.11 (0.633)	-0.104	-1.69 - 1.37
End of Cycle 2	81	-0.24 (0.665)	-0.150	-1.94 - 1.30
End of Cycle 3	70	-0.24 (0.712)	-0.208	-1.86 - 2.75
End of Cycle 4	68	-0.33 (0.643)	-0.304	-2.23 - 1.05
End of Cycle 5	64	-0.43 (0.643)	-0.329	-2.26 - 0.57
End of Cycle 6	61	-0.40 (0.686)	-0.378	-2.42 - 2.16
End of Cycle 7	57	-0.47 (0.669)	-0.319	-2.46 - 0.90
End of Cycle 8	58	-0.31 (0.631)	-0.238	-1.94 - 1.18
End of Cycle 9	52	-0.39 (0.568)	-0.215	-1.94 - 0.39
End of Cycle 10	53	-0.40 (0.640)	-0.236	-2.16 - 1.12
End of Cycle 11	50	-0.41 (0.630)	-0.335	-1.94 - 0.95
End of Cycle 12	49	-0.36 (0.673)	-0.256	-2.07 - 1.13
End of Cycle 15	38	-0.32 (0.662)	-0.278	-1.83 - 1.11
End of Cycle 18	35	-0.43 (0.725)	-0.386	-2.04 - 1.65
End of Cycle 21	34	-0.41 (0.651)	-0.321	-1.81 - 1.23
End of Cycle 24	31	-0.37 (0.676)	-0.270	-1.94 - 0.91
End of Cycle 27	27	-0.32 (0.611)	-0.412	-1.94 - 1.12
End of Cycle 30	26	-0.39 (0.621)	-0.457	-1.79 - 1.04
End of Cycle 33	24	-0.30 (0.568)	-0.194	-1.24 - 1.13
End of Cycle 36	19	-0.24 (0.678)	-0.203	-1.94 - 1.01
End of Cycle 39	18	-0.28 (0.676)	-0.096	-1.71 - 1.16
End of Cycle 42	13	-0.33 (0.744)	-0.156	-1.79 - 1.09
End of Cycle 45	12	-0.51 (0.744)	-0.619	-1.94 - 0.67
End of Cycle 48	12	-0.25 (0.608)	-0.250	-1.08 - 0.85
End of Cycle 51	8	-0.34 (0.894)	-0.417	-1.81 - 1.21
End of Cycle 54	12	-0.47 (0.620)	-0.364	-1.78 - 0.39
End of Cycle 57	8	-0.44 (0.687)	-0.258	-1.94 - 0.20
End of Cycle 60	6	-0.50 (0.669)	-0.381	-1.69 - 0.18
End of Cycle 63	5	-0.29 (0.462)	-0.189	-1.02 - 0.11
End of Cycle 66	6	-0.60 (0.738)	-0.322	-1.94 - 0.00

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 2 of 48)

MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	5	-0.19 (0.394)	-0.133	-0.71 - 0.25
End of Cycle 72	5	-0.23 (0.411)	-0.133	-0.94 - 0.08
End of Cycle 75	2	-0.62 (0.880)	-0.622	-1.24 - 0.00
End of Cycle 78	4	-0.19 (0.567)	0.003	-1.02 - 0.25
End of Cycle 81	2	-0.41 (0.927)	-0.406	-1.06 - 0.25
End of Cycle 84	1	-1.02 (NE)	-1.017	-1.02 - -1.02
End of treatment	28	0.05 (0.823)	0.049	-1.67 - 1.96

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 3 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	15	1.25 (0.752)	1.353	0.15 - 2.79
End of Cycle 1	13	-0.04 (0.790)	-0.058	-1.24 - 1.37
End of Cycle 2	13	-0.12 (0.689)	0.028	-1.14 - 1.46
End of Cycle 3	12	-0.26 (0.588)	-0.078	-1.31 - 0.42
End of Cycle 4	10	-0.23 (0.566)	-0.159	-1.06 - 0.64
End of Cycle 5	11	-0.36 (0.561)	-0.242	-1.37 - 0.27
End of Cycle 6	9	-0.36 (0.350)	-0.472	-0.86 - 0.11
End of Cycle 7	10	-0.40 (0.447)	-0.378	-1.04 - 0.25
End of Cycle 8	8	-0.62 (0.681)	-0.618	-1.49 - 0.39
End of Cycle 9	8	-0.62 (0.512)	-0.663	-1.34 - 0.19
End of Cycle 10	7	-0.40 (0.445)	-0.467	-1.26 - 0.02
End of Cycle 11	6	-0.46 (0.421)	-0.500	-1.04 - 0.11
End of Cycle 12	7	-0.57 (0.464)	-0.428	-1.42 - -0.11
End of Cycle 15	6	-0.25 (0.237)	-0.365	-0.45 - 0.06
End of Cycle 18	5	-0.21 (0.401)	-0.006	-0.77 - 0.20
End of Cycle 21	5	-0.33 (0.295)	-0.264	-0.77 - 0.04
End of Cycle 24	4	-0.33 (0.380)	-0.318	-0.77 - 0.10
End of Cycle 27	5	-0.06 (0.483)	0.097	-0.77 - 0.49
End of Cycle 30	3	-0.08 (0.332)	-0.239	-0.29 - 0.31
End of Cycle 33	2	0.01 (0.546)	0.014	-0.37 - 0.40
End of Cycle 36	2	-0.11 (0.181)	-0.111	-0.24 - 0.02
End of Cycle 39	2	0.07 (0.228)	0.072	-0.09 - 0.23
End of Cycle 42	2	0.08 (0.403)	0.085	-0.20 - 0.37
End of Cycle 48	2	-0.06 (0.330)	-0.061	-0.29 - 0.17
End of Cycle 51	2	0.12 (0.664)	0.119	-0.35 - 0.59
End of Cycle 54	2	0.06 (0.251)	0.056	-0.12 - 0.23
End of Cycle 57	2	0.11 (0.464)	0.106	-0.22 - 0.43
End of Cycle 60	2	0.11 (0.534)	0.111	-0.27 - 0.49
End of Cycle 63	1	-0.40 (NE)	-0.400	-0.40 - -0.40
End of Cycle 66	2	0.14 (0.648)	0.136	-0.32 - 0.59
End of Cycle 69	2	-0.01 (0.516)	-0.007	-0.37 - 0.36

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 4 of 48)

MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 72	2	-0.04 (0.357)	-0.042	-0.29 - 0.21
End of Cycle 75	2	0.10 (0.326)	0.097	-0.13 - 0.33
End of Cycle 78	1	0.22 (NE)	0.222	0.22 - 0.22
End of treatment	2	-0.43 (0.469)	-0.435	-0.77 - -0.10
Post-treat eval 1	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
Post-treat eval 2	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 5 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	73	1.12 (0.759)	1.067	0.00 - 2.90
End of Cycle 1	65	-0.11 (0.619)	-0.003	-1.69 - 1.34
End of Cycle 2	62	-0.23 (0.655)	-0.125	-1.94 - 1.25
End of Cycle 3	54	-0.34 (0.608)	-0.208	-1.86 - 0.67
End of Cycle 4	53	-0.34 (0.639)	-0.172	-2.23 - 0.74
End of Cycle 5	49	-0.40 (0.598)	-0.275	-1.89 - 0.57
End of Cycle 6	46	-0.36 (0.643)	-0.332	-1.67 - 2.16
End of Cycle 7	45	-0.44 (0.595)	-0.319	-2.18 - 0.90
End of Cycle 8	43	-0.27 (0.653)	-0.211	-1.94 - 1.18
End of Cycle 9	40	-0.40 (0.552)	-0.222	-1.94 - 0.39
End of Cycle 10	39	-0.40 (0.632)	-0.236	-1.94 - 1.12
End of Cycle 11	35	-0.41 (0.657)	-0.333	-1.94 - 0.95
End of Cycle 12	37	-0.40 (0.697)	-0.297	-2.07 - 1.13
End of Cycle 15	29	-0.37 (0.611)	-0.328	-1.61 - 1.11
End of Cycle 18	24	-0.42 (0.603)	-0.288	-1.73 - 0.77
End of Cycle 21	23	-0.49 (0.619)	-0.356	-1.81 - 0.62
End of Cycle 24	20	-0.51 (0.645)	-0.350	-1.94 - 0.69
End of Cycle 27	19	-0.33 (0.543)	-0.164	-1.94 - 0.38
End of Cycle 30	16	-0.43 (0.568)	-0.449	-1.79 - 0.25
End of Cycle 33	14	-0.32 (0.432)	-0.172	-1.19 - 0.17
End of Cycle 36	12	-0.33 (0.643)	-0.221	-1.94 - 0.31
End of Cycle 39	11	-0.30 (0.607)	-0.056	-1.71 - 0.24
End of Cycle 42	7	-0.44 (0.728)	-0.383	-1.79 - 0.38
End of Cycle 45	6	-0.47 (0.855)	-0.331	-1.94 - 0.33
End of Cycle 48	6	-0.31 (0.434)	-0.250	-1.08 - 0.17
End of Cycle 51	5	-0.48 (0.794)	-0.367	-1.81 - 0.24
End of Cycle 54	8	-0.37 (0.693)	-0.194	-1.78 - 0.39
End of Cycle 57	7	-0.44 (0.742)	-0.133	-1.94 - 0.20
End of Cycle 60	5	-0.45 (0.736)	-0.317	-1.69 - 0.18
End of Cycle 63	4	-0.11 (0.258)	-0.057	-0.44 - 0.11
End of Cycle 66	5	-0.53 (0.802)	-0.261	-1.94 - 0.00

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 6 of 48)

MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.06 (0.304)	-0.014	-0.44 - 0.25
End of Cycle 72	4	-0.05 (0.105)	-0.067	-0.14 - 0.08
End of Cycle 75	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 78	3	0.09 (0.164)	0.083	-0.08 - 0.25
End of Cycle 81	1	0.25 (NE)	0.250	0.25 - 0.25
End of treatment	21	0.01 (0.641)	0.044	-1.45 - 1.08

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 7 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	32	1.15 (0.681)	1.292	0.00 - 2.57
End of Cycle 1	31	-0.06 (0.705)	-0.150	-1.22 - 1.37
End of Cycle 2	30	-0.17 (0.699)	-0.111	-1.67 - 1.46
End of Cycle 3	26	-0.01 (0.819)	-0.039	-1.31 - 2.75
End of Cycle 4	23	-0.24 (0.635)	-0.273	-1.19 - 1.05
End of Cycle 5	24	-0.43 (0.719)	-0.329	-2.26 - 0.52
End of Cycle 6	22	-0.44 (0.704)	-0.442	-2.42 - 0.69
End of Cycle 7	21	-0.48 (0.742)	-0.281	-2.46 - 0.42
End of Cycle 8	21	-0.46 (0.621)	-0.550	-1.50 - 0.47
End of Cycle 9	19	-0.44 (0.609)	-0.319	-1.91 - 0.39
End of Cycle 10	20	-0.38 (0.616)	-0.244	-2.16 - 0.51
End of Cycle 11	20	-0.39 (0.534)	-0.378	-1.22 - 0.57
End of Cycle 12	18	-0.35 (0.578)	-0.297	-1.61 - 0.47
End of Cycle 15	14	-0.14 (0.644)	0.011	-1.83 - 0.66
End of Cycle 18	15	-0.36 (0.858)	-0.492	-2.04 - 1.65
End of Cycle 21	15	-0.25 (0.618)	-0.193	-1.17 - 1.23
End of Cycle 24	14	-0.12 (0.605)	-0.210	-0.98 - 0.91
End of Cycle 27	12	-0.16 (0.678)	-0.353	-1.15 - 1.12
End of Cycle 30	12	-0.22 (0.655)	-0.122	-1.15 - 1.04
End of Cycle 33	11	-0.19 (0.722)	-0.150	-1.24 - 1.13
End of Cycle 36	8	0.00 (0.631)	-0.067	-0.85 - 1.01
End of Cycle 39	8	-0.09 (0.727)	-0.102	-1.39 - 1.16
End of Cycle 42	8	-0.13 (0.713)	-0.153	-1.23 - 1.09
End of Cycle 45	5	-0.49 (0.759)	-0.794	-1.24 - 0.67
End of Cycle 48	8	-0.16 (0.677)	-0.222	-0.99 - 0.85
End of Cycle 51	5	-0.02 (0.913)	-0.350	-1.08 - 1.21
End of Cycle 54	6	-0.43 (0.528)	-0.328	-1.23 - 0.23
End of Cycle 57	3	-0.07 (0.443)	-0.222	-0.41 - 0.43
End of Cycle 60	3	-0.17 (0.619)	-0.267	-0.74 - 0.49
End of Cycle 63	2	-0.71 (0.436)	-0.708	-1.02 - -0.40
End of Cycle 66	3	-0.23 (0.782)	-0.322	-0.96 - 0.59

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 8 of 48)

MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.24 (0.546)	-0.372	-0.71 - 0.36
End of Cycle 72	3	-0.34 (0.579)	-0.294	-0.94 - 0.21
End of Cycle 75	3	-0.35 (0.808)	-0.133	-1.24 - 0.33
End of Cycle 78	2	-0.40 (0.876)	-0.397	-1.02 - 0.22
End of Cycle 81	1	-1.06 (NE)	-1.061	-1.06 - -1.06
End of Cycle 84	1	-1.02 (NE)	-1.017	-1.02 - -1.02
End of treatment	9	0.03 (1.157)	0.000	-1.67 - 1.96
Post-treat eval 1	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
Post-treat eval 2	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 9 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	21	1.10 (0.747)	1.244	0.00 - 2.57
End of Cycle 1	19	-0.06 (0.692)	-0.078	-1.22 - 1.37
End of Cycle 2	20	-0.21 (0.689)	-0.126	-1.67 - 1.30
End of Cycle 3	17	0.07 (0.871)	0.038	-1.17 - 2.75
End of Cycle 4	18	-0.21 (0.600)	-0.304	-1.19 - 1.05
End of Cycle 5	18	-0.42 (0.727)	-0.367	-2.26 - 0.52
End of Cycle 6	17	-0.45 (0.763)	-0.490	-2.42 - 0.69
End of Cycle 7	16	-0.43 (0.782)	-0.227	-2.46 - 0.42
End of Cycle 8	17	-0.39 (0.578)	-0.429	-1.50 - 0.47
End of Cycle 9	15	-0.38 (0.617)	-0.178	-1.91 - 0.39
End of Cycle 10	17	-0.37 (0.624)	-0.269	-2.16 - 0.51
End of Cycle 11	16	-0.38 (0.556)	-0.378	-1.22 - 0.57
End of Cycle 12	15	-0.30 (0.605)	-0.150	-1.61 - 0.47
End of Cycle 15	12	-0.17 (0.707)	-0.050	-1.83 - 0.66
End of Cycle 18	12	-0.30 (0.925)	-0.378	-2.04 - 1.65
End of Cycle 21	12	-0.13 (0.605)	-0.122	-0.97 - 1.23
End of Cycle 24	13	-0.09 (0.598)	-0.150	-0.83 - 0.91
End of Cycle 27	10	-0.15 (0.700)	-0.206	-1.15 - 1.12
End of Cycle 30	11	-0.20 (0.628)	-0.078	-1.15 - 1.04
End of Cycle 33	9	-0.30 (0.707)	-0.150	-1.24 - 1.13
End of Cycle 36	8	0.03 (0.654)	-0.011	-0.92 - 1.01
End of Cycle 39	7	-0.02 (0.665)	-0.115	-0.91 - 1.16
End of Cycle 42	6	0.07 (0.651)	-0.024	-0.87 - 1.09
End of Cycle 45	6	-0.29 (0.676)	-0.472	-0.92 - 0.67
End of Cycle 48	6	0.00 (0.696)	0.011	-0.99 - 0.85
End of Cycle 51	3	0.32 (0.853)	0.239	-0.49 - 1.21
End of Cycle 54	4	-0.33 (0.404)	-0.328	-0.79 - 0.13
End of Cycle 57	2	-0.11 (0.430)	-0.107	-0.41 - 0.20
End of Cycle 60	2	-0.36 (0.542)	-0.356	-0.74 - 0.03
End of Cycle 63	2	-0.47 (0.772)	-0.471	-1.02 - 0.08
End of Cycle 66	2	-0.52 (0.625)	-0.519	-0.96 - -0.08

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 10 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.30 (0.577)	-0.303	-0.71 - 0.11
End of Cycle 72	2	-0.43 (0.723)	-0.433	-0.94 - 0.08
End of Cycle 75	1	-1.24 (NE)	-1.244	-1.24 - -1.24
End of Cycle 78	2	-0.55 (0.664)	-0.547	-1.02 - -0.08
End of Cycle 81	1	-1.06 (NE)	-1.061	-1.06 - -1.06
End of Cycle 84	1	-1.02 (NE)	-1.017	-1.02 - -1.02
End of treatment	7	-0.13 (1.012)	0.000	-1.67 - 1.28

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 11 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	66	1.14 (0.734)	1.092	0.00 - 2.90
End of Cycle 1	60	-0.14 (0.628)	-0.104	-1.69 - 1.34
End of Cycle 2	56	-0.28 (0.669)	-0.167	-1.94 - 1.25
End of Cycle 3	49	-0.35 (0.656)	-0.208	-1.86 - 0.82
End of Cycle 4	45	-0.41 (0.664)	-0.347	-2.23 - 0.74
End of Cycle 5	44	-0.42 (0.619)	-0.296	-1.89 - 0.57
End of Cycle 6	41	-0.36 (0.675)	-0.328	-1.67 - 2.16
End of Cycle 7	39	-0.47 (0.639)	-0.319	-2.18 - 0.90
End of Cycle 8	39	-0.28 (0.684)	-0.211	-1.94 - 1.18
End of Cycle 9	35	-0.41 (0.579)	-0.228	-1.94 - 0.39
End of Cycle 10	33	-0.38 (0.642)	-0.236	-1.94 - 1.12
End of Cycle 11	32	-0.38 (0.658)	-0.305	-1.94 - 0.95
End of Cycle 12	31	-0.36 (0.718)	-0.256	-2.07 - 1.13
End of Cycle 15	25	-0.34 (0.631)	-0.300	-1.61 - 1.11
End of Cycle 18	21	-0.42 (0.619)	-0.256	-1.73 - 0.77
End of Cycle 21	20	-0.53 (0.665)	-0.321	-1.81 - 0.62
End of Cycle 24	16	-0.51 (0.699)	-0.283	-1.94 - 0.69
End of Cycle 27	16	-0.37 (0.578)	-0.210	-1.94 - 0.38
End of Cycle 30	13	-0.52 (0.640)	-0.500	-1.79 - 0.25
End of Cycle 33	13	-0.29 (0.512)	-0.239	-1.19 - 0.63
End of Cycle 36	10	-0.40 (0.674)	-0.322	-1.94 - 0.27
End of Cycle 39	9	-0.39 (0.639)	-0.078	-1.71 - 0.24
End of Cycle 42	5	-0.61 (0.766)	-0.444	-1.79 - 0.08
End of Cycle 45	4	-0.74 (0.947)	-0.664	-1.94 - 0.33
End of Cycle 48	4	-0.44 (0.461)	-0.336	-1.08 - -0.02
End of Cycle 51	3	-0.73 (0.956)	-0.367	-1.81 - 0.00
End of Cycle 54	6	-0.51 (0.760)	-0.364	-1.78 - 0.39
End of Cycle 57	5	-0.58 (0.835)	-0.133	-1.94 - 0.00
End of Cycle 60	3	-0.61 (0.966)	-0.317	-1.69 - 0.18
End of Cycle 63	2	-0.17 (0.391)	-0.168	-0.44 - 0.11
End of Cycle 66	3	-0.73 (1.054)	-0.261	-1.94 - 0.00

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 12 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.10 (0.491)	-0.097	-0.44 - 0.25
End of Cycle 72	2	-0.07 (0.096)	-0.068	-0.14 - 0.00
End of Cycle 75	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 78	2	0.17 (0.118)	0.167	0.08 - 0.25
End of Cycle 81	1	0.25 (NE)	0.250	0.25 - 0.25
End of treatment	21	0.12 (0.764)	0.053	-1.45 - 1.96

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 13 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	1.16 (0.724)	1.326	0.11 - 2.79
End of Cycle 1	18	-0.02 (0.710)	-0.157	-1.24 - 1.37
End of Cycle 2	18	-0.07 (0.643)	0.051	-1.14 - 1.46
End of Cycle 3	16	-0.26 (0.497)	-0.078	-0.96 - 0.42
End of Cycle 4	15	-0.20 (0.562)	-0.062	-1.06 - 0.64
End of Cycle 5	13	-0.40 (0.562)	-0.394	-1.37 - 0.27
End of Cycle 6	12	-0.42 (0.379)	-0.479	-0.95 - 0.11
End of Cycle 7	12	-0.48 (0.447)	-0.518	-1.04 - 0.25
End of Cycle 8	10	-0.54 (0.571)	-0.511	-1.42 - 0.39
End of Cycle 9	10	-0.51 (0.454)	-0.486	-1.21 - 0.19
End of Cycle 10	10	-0.52 (0.570)	-0.338	-1.39 - 0.02
End of Cycle 11	8	-0.61 (0.516)	-0.686	-1.26 - 0.11
End of Cycle 12	10	-0.60 (0.483)	-0.447	-1.42 - -0.11
End of Cycle 15	7	-0.43 (0.429)	-0.422	-1.13 - 0.06
End of Cycle 18	7	-0.51 (0.488)	-0.492	-1.08 - 0.20
End of Cycle 21	7	-0.51 (0.322)	-0.522	-0.84 - 0.04
End of Cycle 24	6	-0.56 (0.445)	-0.628	-1.03 - 0.10
End of Cycle 27	6	-0.27 (0.485)	-0.419	-0.77 - 0.49
End of Cycle 30	5	-0.31 (0.413)	-0.294	-0.84 - 0.31
End of Cycle 33	4	-0.20 (0.497)	-0.211	-0.77 - 0.40
End of Cycle 36	3	-0.36 (0.445)	-0.239	-0.85 - 0.02
End of Cycle 39	4	-0.32 (0.725)	-0.069	-1.39 - 0.23
End of Cycle 42	4	-0.36 (0.664)	-0.292	-1.23 - 0.37
End of Cycle 45	2	-0.73 (0.723)	-0.728	-1.24 - -0.22
End of Cycle 48	4	-0.34 (0.462)	-0.283	-0.95 - 0.17
End of Cycle 51	4	-0.33 (0.688)	-0.408	-1.08 - 0.59
End of Cycle 54	4	-0.29 (0.645)	-0.086	-1.23 - 0.23
End of Cycle 57	3	-0.06 (0.433)	-0.222	-0.38 - 0.43
End of Cycle 60	3	-0.07 (0.496)	-0.267	-0.44 - 0.49
End of Cycle 63	2	-0.29 (0.149)	-0.294	-0.40 - -0.19
End of Cycle 66	3	-0.04 (0.548)	-0.322	-0.38 - 0.59

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 14 of 48)

MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.05 (0.372)	-0.133	-0.37 - 0.36
End of Cycle 72	3	-0.07 (0.258)	-0.133	-0.29 - 0.21
End of Cycle 75	2	0.10 (0.326)	0.097	-0.13 - 0.33
End of Cycle 78	1	0.22 (NE)	0.222	0.22 - 0.22
End of treatment	2	-0.55 (0.312)	-0.546	-0.77 - -0.33
Post-treat eval 1	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
Post-treat eval 2	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 15 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	47	1.11 (0.823)	1.064	0.00 - 2.79
End of Cycle 1	43	-0.08 (0.759)	0.000	-1.69 - 1.37
End of Cycle 2	40	-0.14 (0.742)	0.000	-1.86 - 1.46
End of Cycle 3	36	-0.24 (0.810)	-0.200	-1.78 - 2.75
End of Cycle 4	33	-0.32 (0.682)	-0.072	-1.78 - 0.74
End of Cycle 5	32	-0.39 (0.668)	-0.381	-1.89 - 0.57
End of Cycle 6	29	-0.33 (0.742)	-0.311	-1.67 - 2.16
End of Cycle 7	26	-0.42 (0.618)	-0.210	-1.94 - 0.35
End of Cycle 8	28	-0.34 (0.753)	-0.183	-1.94 - 1.18
End of Cycle 9	25	-0.44 (0.611)	-0.178	-1.94 - 0.31
End of Cycle 10	25	-0.38 (0.650)	-0.218	-1.94 - 1.12
End of Cycle 11	25	-0.38 (0.692)	-0.156	-1.94 - 0.95
End of Cycle 12	24	-0.33 (0.742)	-0.122	-1.97 - 1.13
End of Cycle 15	20	-0.25 (0.684)	-0.075	-1.61 - 1.11
End of Cycle 18	16	-0.27 (0.751)	-0.101	-1.71 - 1.65
End of Cycle 21	17	-0.39 (0.720)	-0.422	-1.81 - 1.23
End of Cycle 24	12	-0.43 (0.737)	-0.261	-1.94 - 0.75
End of Cycle 27	13	-0.31 (0.719)	-0.294	-1.94 - 1.12
End of Cycle 30	12	-0.27 (0.745)	-0.186	-1.79 - 1.04
End of Cycle 33	13	-0.26 (0.626)	-0.106	-1.24 - 1.13
End of Cycle 36	11	-0.13 (0.810)	0.000	-1.94 - 1.01
End of Cycle 39	11	-0.13 (0.726)	0.000	-1.71 - 1.16
End of Cycle 42	8	-0.21 (0.858)	-0.100	-1.79 - 1.09
End of Cycle 45	6	-0.33 (0.981)	-0.064	-1.94 - 0.67
End of Cycle 48	6	-0.12 (0.620)	-0.156	-0.99 - 0.85
End of Cycle 51	6	-0.18 (0.986)	-0.175	-1.81 - 1.21
End of Cycle 54	7	-0.36 (0.729)	-0.122	-1.78 - 0.39
End of Cycle 57	6	-0.35 (0.793)	-0.067	-1.94 - 0.20
End of Cycle 60	5	-0.41 (0.741)	-0.267	-1.69 - 0.18
End of Cycle 63	4	-0.17 (0.298)	-0.163	-0.44 - 0.11
End of Cycle 66	5	-0.52 (0.805)	-0.261	-1.94 - 0.00

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 16 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.12 (0.345)	-0.133	-0.44 - 0.25
End of Cycle 72	4	-0.09 (0.163)	-0.068	-0.29 - 0.08
End of Cycle 75	2	-0.07 (0.094)	-0.067	-0.13 - 0.00
End of Cycle 78	3	0.09 (0.164)	0.083	-0.08 - 0.25
End of Cycle 81	1	0.25 (NE)	0.250	0.25 - 0.25
End of treatment	10	-0.17 (0.661)	-0.051	-1.45 - 0.93
Post-treat eval 1	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
Post-treat eval 2	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 17 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	60	1.15 (0.650)	1.240	0.11 - 2.90
End of Cycle 1	54	-0.13 (0.558)	-0.147	-1.22 - 1.34
End of Cycle 2	54	-0.29 (0.603)	-0.231	-1.94 - 1.30
End of Cycle 3	46	-0.25 (0.592)	-0.165	-1.86 - 0.83
End of Cycle 4	45	-0.32 (0.599)	-0.336	-2.23 - 1.05
End of Cycle 5	43	-0.44 (0.606)	-0.325	-2.26 - 0.41
End of Cycle 6	41	-0.44 (0.583)	-0.397	-2.42 - 0.79
End of Cycle 7	41	-0.49 (0.658)	-0.428	-2.46 - 0.90
End of Cycle 8	38	-0.35 (0.554)	-0.331	-1.50 - 1.06
End of Cycle 9	35	-0.40 (0.534)	-0.256	-1.91 - 0.39
End of Cycle 10	35	-0.41 (0.602)	-0.256	-2.16 - 0.51
End of Cycle 11	31	-0.44 (0.542)	-0.364	-1.83 - 0.71
End of Cycle 12	32	-0.43 (0.581)	-0.421	-2.07 - 0.67
End of Cycle 15	24	-0.36 (0.571)	-0.328	-1.83 - 0.62
End of Cycle 18	24	-0.49 (0.653)	-0.401	-2.04 - 0.77
End of Cycle 21	22	-0.41 (0.537)	-0.276	-1.69 - 0.62
End of Cycle 24	23	-0.33 (0.607)	-0.270	-1.90 - 0.91
End of Cycle 27	19	-0.27 (0.511)	-0.256	-1.15 - 0.66
End of Cycle 30	17	-0.42 (0.491)	-0.461	-1.15 - 0.31
End of Cycle 33	13	-0.30 (0.517)	-0.239	-1.01 - 0.63
End of Cycle 36	10	-0.34 (0.418)	-0.323	-0.92 - 0.27
End of Cycle 39	9	-0.39 (0.554)	-0.115	-1.39 - 0.23
End of Cycle 42	7	-0.34 (0.559)	-0.156	-1.23 - 0.37
End of Cycle 45	6	-0.69 (0.423)	-0.826	-1.24 - -0.15
End of Cycle 48	8	-0.30 (0.561)	-0.250	-1.08 - 0.63
End of Cycle 51	4	-0.36 (0.693)	-0.478	-1.08 - 0.59
End of Cycle 54	7	-0.43 (0.509)	-0.389	-1.23 - 0.23
End of Cycle 57	4	-0.30 (0.530)	-0.397	-0.83 - 0.43
End of Cycle 60	3	-0.23 (0.641)	-0.444	-0.74 - 0.49
End of Cycle 63	2	-0.60 (0.585)	-0.603	-1.02 - -0.19
End of Cycle 66	3	-0.25 (0.786)	-0.383	-0.96 - 0.59

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 18 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.16 (0.535)	-0.133	-0.71 - 0.36
End of Cycle 72	3	-0.29 (0.593)	-0.133	-0.94 - 0.21
End of Cycle 75	2	-0.46 (1.112)	-0.458	-1.24 - 0.33
End of Cycle 78	2	-0.40 (0.876)	-0.397	-1.02 - 0.22
End of Cycle 81	1	-1.06 (NE)	-1.061	-1.06 - -1.06
End of Cycle 84	1	-1.02 (NE)	-1.017	-1.02 - -1.02
End of treatment	20	0.11 (0.873)	0.071	-1.67 - 1.96

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 19 of 48)

MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: <5%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	1	1.72 (NE)	1.717	1.72 - 1.72
End of Cycle 1	1	-0.27 (NE)	-0.267	-0.27 - -0.27
End of Cycle 2	1	-0.22 (NE)	-0.222	-0.22 - -0.22
End of Cycle 3	1	-0.92 (NE)	-0.922	-0.92 - -0.92
End of Cycle 4	1	-1.38 (NE)	-1.383	-1.38 - -1.38
End of Cycle 5	1	-1.08 (NE)	-1.078	-1.08 - -1.08
End of Cycle 6	1	-1.14 (NE)	-1.144	-1.14 - -1.14
End of Cycle 7	1	-1.31 (NE)	-1.306	-1.31 - -1.31
End of Cycle 8	1	-1.26 (NE)	-1.256	-1.26 - -1.26
End of Cycle 9	1	-1.22 (NE)	-1.217	-1.22 - -1.22
End of Cycle 10	1	-1.22 (NE)	-1.217	-1.22 - -1.22
End of Cycle 11	1	-0.86 (NE)	-0.864	-0.86 - -0.86
End of Cycle 12	1	-0.43 (NE)	-0.431	-0.43 - -0.43
End of Cycle 15	1	-1.44 (NE)	-1.439	-1.44 - -1.44
End of Cycle 18	1	-0.72 (NE)	-0.717	-0.72 - -0.72
End of Cycle 21	1	-1.31 (NE)	-1.311	-1.31 - -1.31

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 20 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	46	1.25 (0.767)	1.224	0.00 - 2.90
End of Cycle 1	44	-0.11 (0.729)	-0.126	-1.48 - 1.37
End of Cycle 2	39	-0.28 (0.701)	-0.253	-1.68 - 1.25
End of Cycle 3	29	-0.20 (0.866)	-0.208	-1.71 - 2.75
End of Cycle 4	27	-0.42 (0.559)	-0.388	-1.27 - 0.62
End of Cycle 5	27	-0.49 (0.736)	-0.369	-2.26 - 0.52
End of Cycle 6	25	-0.58 (0.685)	-0.475	-2.42 - 0.79
End of Cycle 7	25	-0.53 (0.714)	-0.422	-2.46 - 0.90
End of Cycle 8	24	-0.35 (0.654)	-0.267	-1.62 - 1.06
End of Cycle 9	21	-0.46 (0.609)	-0.228	-1.91 - 0.39
End of Cycle 10	23	-0.44 (0.646)	-0.236	-2.16 - 0.46
End of Cycle 11	21	-0.41 (0.625)	-0.364	-1.77 - 0.71
End of Cycle 12	19	-0.45 (0.700)	-0.256	-1.97 - 0.67
End of Cycle 15	12	-0.33 (0.711)	-0.042	-1.83 - 0.28
End of Cycle 18	11	-0.43 (0.748)	-0.236	-2.04 - 0.77
End of Cycle 21	10	-0.29 (0.534)	-0.261	-1.42 - 0.62
End of Cycle 24	10	-0.36 (0.543)	-0.263	-1.23 - 0.69
End of Cycle 27	7	-0.22 (0.537)	-0.056	-1.15 - 0.38
End of Cycle 30	9	-0.37 (0.581)	-0.212	-1.24 - 0.25
End of Cycle 33	8	-0.35 (0.445)	-0.172	-1.01 - 0.11
End of Cycle 36	4	-0.01 (0.554)	0.247	-0.84 - 0.31
End of Cycle 39	4	-0.08 (0.461)	0.081	-0.74 - 0.24
End of Cycle 42	2	0.23 (0.218)	0.229	0.08 - 0.38
End of Cycle 45	2	-0.24 (0.786)	-0.239	-0.79 - 0.32
End of Cycle 48	3	-0.19 (0.351)	-0.228	-0.53 - 0.17
End of Cycle 51	3	-0.08 (0.371)	0.000	-0.49 - 0.24
End of Cycle 54	4	-0.19 (0.305)	-0.194	-0.51 - 0.13
End of Cycle 57	3	-0.07 (0.310)	0.000	-0.41 - 0.20
End of Cycle 60	2	-0.36 (0.542)	-0.356	-0.74 - 0.03
End of Cycle 63	2	-0.47 (0.772)	-0.471	-1.02 - 0.08
End of Cycle 66	2	-0.52 (0.625)	-0.519	-0.96 - -0.08

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 21 of 48)

MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.30 (0.577)	-0.303	-0.71 - 0.11
End of Cycle 72	2	-0.43 (0.723)	-0.433	-0.94 - 0.08
End of Cycle 75	1	-1.24 (NE)	-1.244	-1.24 - -1.24
End of Cycle 78	2	-0.55 (0.664)	-0.547	-1.02 - -0.08
End of Cycle 81	1	-1.06 (NE)	-1.061	-1.06 - -1.06
End of Cycle 84	1	-1.02 (NE)	-1.017	-1.02 - -1.02
End of treatment	20	0.03 (0.876)	0.026	-1.67 - 1.96

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 22 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	21	0.95 (0.774)	0.817	0.00 - 2.79
End of Cycle 1	18	0.17 (0.611)	0.046	-1.01 - 1.37
End of Cycle 2	18	-0.09 (0.708)	-0.006	-1.94 - 1.46
End of Cycle 3	17	-0.27 (0.619)	-0.022	-1.86 - 0.40
End of Cycle 4	15	-0.30 (0.722)	-0.072	-2.23 - 0.66
End of Cycle 5	14	-0.40 (0.618)	-0.231	-1.84 - 0.27
End of Cycle 6	13	-0.39 (0.535)	-0.144	-1.63 - 0.08
End of Cycle 7	13	-0.37 (0.752)	-0.139	-2.18 - 0.66
End of Cycle 8	13	-0.40 (0.698)	-0.136	-1.49 - 0.47
End of Cycle 9	11	-0.38 (0.657)	-0.017	-1.72 - 0.19
End of Cycle 10	11	-0.27 (0.595)	-0.064	-1.85 - 0.34
End of Cycle 11	11	-0.36 (0.605)	-0.150	-1.83 - 0.14
End of Cycle 12	11	-0.40 (0.672)	-0.214	-2.07 - 0.47
End of Cycle 15	10	-0.21 (0.568)	-0.011	-1.43 - 0.66
End of Cycle 18	9	-0.21 (0.918)	-0.180	-1.73 - 1.65
End of Cycle 21	10	-0.30 (0.751)	-0.286	-1.69 - 1.23
End of Cycle 24	7	-0.41 (0.830)	-0.192	-1.90 - 0.75
End of Cycle 27	8	-0.17 (0.618)	-0.229	-0.77 - 1.12
End of Cycle 30	5	-0.07 (0.684)	-0.294	-0.69 - 1.04
End of Cycle 33	6	-0.17 (0.769)	-0.261	-1.24 - 1.13
End of Cycle 36	5	0.03 (0.577)	-0.150	-0.51 - 1.01
End of Cycle 39	5	0.06 (0.653)	-0.089	-0.60 - 1.16
End of Cycle 42	5	-0.03 (0.707)	-0.150	-0.87 - 1.09
End of Cycle 45	4	-0.02 (0.688)	0.089	-0.92 - 0.67
End of Cycle 48	4	-0.15 (0.757)	-0.222	-0.99 - 0.85
End of Cycle 51	2	0.43 (1.104)	0.431	-0.35 - 1.21
End of Cycle 54	4	-0.17 (0.482)	-0.136	-0.79 - 0.39
End of Cycle 57	2	-0.11 (0.157)	-0.111	-0.22 - 0.00
End of Cycle 60	2	-0.04 (0.314)	-0.044	-0.27 - 0.18
End of Cycle 63	2	-0.15 (0.359)	-0.146	-0.40 - 0.11
End of Cycle 66	2	-0.16 (0.228)	-0.161	-0.32 - 0.00

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 23 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.06 (0.440)	-0.061	-0.37 - 0.25
End of Cycle 72	2	-0.15 (0.208)	-0.147	-0.29 - 0.00
End of Cycle 75	2	-0.07 (0.094)	-0.067	-0.13 - 0.00
End of Cycle 78	1	0.08 (NE)	0.083	0.08 - 0.08
End of Cycle 81	1	0.25 (NE)	0.250	0.25 - 0.25
End of treatment	2	-0.14 (0.882)	-0.143	-0.77 - 0.48
Post-treat eval 1	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
Post-treat eval 2	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 24 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	26	1.13 (0.680)	1.321	0.00 - 2.79
End of Cycle 1	21	-0.21 (0.454)	-0.197	-1.22 - 0.68
End of Cycle 2	24	-0.08 (0.578)	-0.068	-1.22 - 1.30
End of Cycle 3	24	-0.18 (0.511)	-0.160	-1.17 - 0.67
End of Cycle 4	23	-0.19 (0.563)	-0.256	-1.19 - 1.05
End of Cycle 5	22	-0.29 (0.477)	-0.279	-1.37 - 0.57
End of Cycle 6	20	-0.20 (0.645)	-0.388	-0.96 - 2.16
End of Cycle 7	18	-0.37 (0.391)	-0.293	-1.05 - 0.29
End of Cycle 8	18	-0.22 (0.552)	-0.342	-1.42 - 1.18
End of Cycle 9	18	-0.39 (0.357)	-0.354	-1.21 - 0.18
End of Cycle 10	16	-0.38 (0.388)	-0.382	-1.26 - 0.13
End of Cycle 11	15	-0.40 (0.433)	-0.420	-1.04 - 0.57
End of Cycle 12	16	-0.39 (0.460)	-0.436	-1.42 - 0.45
End of Cycle 15	13	-0.42 (0.416)	-0.447	-1.13 - 0.36
End of Cycle 18	13	-0.40 (0.398)	-0.417	-1.08 - 0.20
End of Cycle 21	12	-0.48 (0.434)	-0.483	-1.17 - 0.17
End of Cycle 24	12	-0.35 (0.358)	-0.378	-0.98 - 0.17
End of Cycle 27	12	-0.32 (0.485)	-0.428	-0.98 - 0.49
End of Cycle 30	11	-0.34 (0.519)	-0.444	-1.08 - 0.31
End of Cycle 33	10	-0.15 (0.495)	-0.050	-0.98 - 0.63
End of Cycle 36	9	-0.25 (0.515)	-0.407	-0.92 - 0.77
End of Cycle 39	9	-0.20 (0.456)	-0.056	-0.98 - 0.23
End of Cycle 42	5	-0.25 (0.502)	-0.383	-0.92 - 0.37
End of Cycle 45	4	-0.60 (0.326)	-0.651	-0.88 - -0.22
End of Cycle 48	4	-0.41 (0.520)	-0.358	-1.08 - 0.17
End of Cycle 51	3	-0.08 (0.582)	-0.367	-0.47 - 0.59
End of Cycle 54	4	-0.27 (0.491)	-0.194	-0.92 - 0.23
End of Cycle 57	4	-0.23 (0.528)	-0.258	-0.83 - 0.43
End of Cycle 60	3	-0.09 (0.506)	-0.317	-0.44 - 0.49
End of Cycle 63	2	-0.32 (0.181)	-0.317	-0.44 - -0.19
End of Cycle 66	3	-0.02 (0.533)	-0.261	-0.38 - 0.59

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 25 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.07 (0.405)	-0.133	-0.44 - 0.36
End of Cycle 72	3	-0.02 (0.199)	-0.133	-0.14 - 0.21
End of Cycle 75	1	0.33 (NE)	0.328	0.33 - 0.33
End of Cycle 78	2	0.24 (0.020)	0.236	0.22 - 0.25
End of treatment	6	-0.07 (0.806)	-0.114	-1.22 - 1.28

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 26 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 76-100%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	0.99 (0.595)	0.917	0.16 - 1.94
End of Cycle 1	13	-0.28 (0.672)	-0.119	-1.69 - 0.80
End of Cycle 2	12	-0.51 (0.636)	-0.546	-1.86 - 0.41
End of Cycle 3	11	-0.40 (0.688)	-0.425	-1.78 - 0.49
End of Cycle 4	12	-0.31 (0.769)	-0.460	-1.78 - 0.74
End of Cycle 5	11	-0.46 (0.669)	-0.400	-1.84 - 0.26
End of Cycle 6	11	-0.26 (0.655)	-0.061	-1.65 - 0.69
End of Cycle 7	10	-0.50 (0.683)	-0.385	-1.94 - 0.42
End of Cycle 8	10	-0.38 (0.715)	-0.281	-1.94 - 0.62
End of Cycle 9	9	-0.32 (0.706)	-0.156	-1.94 - 0.39
End of Cycle 10	9	-0.40 (0.910)	-0.478	-1.94 - 1.12
End of Cycle 11	8	-0.45 (0.925)	-0.244	-1.94 - 0.95
End of Cycle 12	9	-0.24 (0.901)	-0.072	-1.94 - 1.13
End of Cycle 15	8	-0.08 (0.755)	-0.200	-1.30 - 1.11
End of Cycle 18	6	-0.57 (0.878)	-0.803	-1.71 - 0.63
End of Cycle 21	6	-0.46 (0.833)	-0.364	-1.81 - 0.58
End of Cycle 24	6	-0.35 (1.089)	-0.438	-1.94 - 0.91
End of Cycle 27	5	-0.47 (0.950)	-0.475	-1.94 - 0.66
End of Cycle 30	4	-0.76 (0.777)	-0.644	-1.79 - 0.05
End of Cycle 33	2	-0.98 (0.297)	-0.982	-1.19 - -0.77
End of Cycle 36	3	-0.89 (1.035)	-0.850	-1.94 - 0.13
End of Cycle 39	2	-1.55 (0.224)	-1.547	-1.71 - -1.39
End of Cycle 42	3	-1.06 (0.829)	-1.233	-1.79 - -0.16
End of Cycle 45	2	-1.59 (0.497)	-1.590	-1.94 - -1.24
End of Cycle 48	3	-0.11 (0.793)	-0.017	-0.95 - 0.63
End of Cycle 51	2	-1.44 (0.517)	-1.443	-1.81 - -1.08
End of Cycle 54	2	-1.51 (0.387)	-1.507	-1.78 - -1.23
End of Cycle 57	1	-1.94 (NE)	-1.942	-1.94 - -1.94
End of Cycle 60	1	-1.69 (NE)	-1.686	-1.69 - -1.69
End of Cycle 66	1	-1.94 (NE)	-1.942	-1.94 - -1.94
End of treatment	2	0.28 (0.327)	0.276	0.04 - 0.51

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 27 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: <65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	63	1.17 (0.733)	1.244	0.00 - 2.90
End of Cycle 1	58	-0.12 (0.675)	-0.110	-1.69 - 1.37
End of Cycle 2	56	-0.18 (0.661)	-0.124	-1.86 - 1.46
End of Cycle 3	52	-0.21 (0.697)	-0.182	-1.78 - 2.75
End of Cycle 4	50	-0.25 (0.618)	-0.181	-1.78 - 1.05
End of Cycle 5	49	-0.42 (0.594)	-0.317	-2.26 - 0.52
End of Cycle 6	44	-0.42 (0.550)	-0.399	-2.42 - 0.69
End of Cycle 7	41	-0.46 (0.627)	-0.308	-2.46 - 0.66
End of Cycle 8	42	-0.42 (0.565)	-0.358	-1.94 - 0.58
End of Cycle 9	40	-0.44 (0.538)	-0.286	-1.94 - 0.39
End of Cycle 10	38	-0.48 (0.591)	-0.382	-2.16 - 0.51
End of Cycle 11	36	-0.50 (0.533)	-0.427	-1.94 - 0.57
End of Cycle 12	37	-0.40 (0.576)	-0.256	-1.94 - 0.47
End of Cycle 15	29	-0.33 (0.619)	-0.256	-1.83 - 0.66
End of Cycle 18	28	-0.43 (0.724)	-0.401	-2.04 - 1.65
End of Cycle 21	29	-0.38 (0.582)	-0.286	-1.81 - 1.23
End of Cycle 24	27	-0.35 (0.655)	-0.444	-1.94 - 0.91
End of Cycle 27	24	-0.32 (0.660)	-0.428	-1.94 - 1.12
End of Cycle 30	23	-0.39 (0.641)	-0.461	-1.79 - 1.04
End of Cycle 33	21	-0.37 (0.569)	-0.375	-1.24 - 1.13
End of Cycle 36	19	-0.28 (0.662)	-0.239	-1.94 - 1.01
End of Cycle 39	17	-0.29 (0.698)	-0.115	-1.71 - 1.16
End of Cycle 42	13	-0.31 (0.761)	-0.156	-1.79 - 1.09
End of Cycle 45	12	-0.51 (0.744)	-0.619	-1.94 - 0.67
End of Cycle 48	12	-0.22 (0.620)	-0.211	-1.08 - 0.85
End of Cycle 51	8	-0.27 (0.949)	-0.417	-1.81 - 1.21
End of Cycle 54	11	-0.46 (0.670)	-0.339	-1.78 - 0.39
End of Cycle 57	8	-0.38 (0.741)	-0.258	-1.94 - 0.43
End of Cycle 60	7	-0.36 (0.715)	-0.317	-1.69 - 0.49
End of Cycle 63	5	-0.29 (0.462)	-0.189	-1.02 - 0.11
End of Cycle 66	7	-0.43 (0.812)	-0.261	-1.94 - 0.59

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 28 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: <65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	6	-0.10 (0.417)	-0.014	-0.71 - 0.36
End of Cycle 72	6	-0.15 (0.409)	-0.067	-0.94 - 0.21
End of Cycle 75	3	-0.31 (0.829)	0.000	-1.24 - 0.33
End of Cycle 78	5	-0.11 (0.525)	0.083	-1.02 - 0.25
End of Cycle 81	2	-0.41 (0.927)	-0.406	-1.06 - 0.25
End of Cycle 84	1	-1.02 (NE)	-1.017	-1.02 - -1.02
End of treatment	17	-0.03 (0.704)	-0.103	-1.33 - 1.28
Post-treat eval 1	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
Post-treat eval 2	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 29 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: >=65 years

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	44	1.08 (0.726)	1.023	0.00 - 2.79
End of Cycle 1	39	-0.07 (0.623)	0.000	-1.48 - 1.34
End of Cycle 2	38	-0.30 (0.677)	-0.164	-1.94 - 1.18
End of Cycle 3	30	-0.30 (0.692)	-0.186	-1.86 - 0.82
End of Cycle 4	28	-0.44 (0.648)	-0.377	-2.23 - 0.64
End of Cycle 5	26	-0.42 (0.703)	-0.347	-1.89 - 0.57
End of Cycle 6	26	-0.36 (0.804)	-0.354	-1.67 - 2.16
End of Cycle 7	26	-0.46 (0.669)	-0.331	-2.18 - 0.90
End of Cycle 8	24	-0.22 (0.751)	-0.147	-1.62 - 1.18
End of Cycle 9	20	-0.38 (0.621)	-0.185	-1.72 - 0.39
End of Cycle 10	22	-0.27 (0.652)	-0.108	-1.85 - 1.12
End of Cycle 11	20	-0.26 (0.713)	-0.106	-1.83 - 0.95
End of Cycle 12	19	-0.36 (0.792)	-0.414	-2.07 - 1.13
End of Cycle 15	15	-0.27 (0.641)	-0.328	-1.44 - 1.11
End of Cycle 18	12	-0.32 (0.637)	-0.265	-1.73 - 0.77
End of Cycle 21	10	-0.47 (0.729)	-0.344	-1.69 - 0.62
End of Cycle 24	8	-0.41 (0.652)	-0.226	-1.90 - 0.17
End of Cycle 27	8	-0.17 (0.329)	-0.114	-0.71 - 0.38
End of Cycle 30	6	-0.26 (0.453)	-0.253	-1.00 - 0.25
End of Cycle 33	5	0.11 (0.361)	0.111	-0.37 - 0.63
End of Cycle 36	2	0.22 (0.073)	0.218	0.17 - 0.27
End of Cycle 39	3	0.00 (0.144)	-0.078	-0.09 - 0.17
End of Cycle 42	2	-0.06 (0.194)	-0.063	-0.20 - 0.08
End of Cycle 48	2	-0.26 (0.047)	-0.261	-0.29 - -0.23
End of Cycle 51	2	-0.18 (0.247)	-0.175	-0.35 - 0.00
End of Cycle 54	3	-0.17 (0.199)	-0.122	-0.39 - 0.00
End of Cycle 57	2	-0.11 (0.157)	-0.111	-0.22 - 0.00
End of Cycle 60	1	-0.27 (NE)	-0.267	-0.27 - -0.27
End of Cycle 63	1	-0.40 (NE)	-0.400	-0.40 - -0.40
End of Cycle 66	1	-0.32 (NE)	-0.322	-0.32 - -0.32
End of Cycle 69	1	-0.37 (NE)	-0.372	-0.37 - -0.37

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 30 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: >=65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 72	1	-0.29 (NE)	-0.294	-0.29 - -0.29
End of Cycle 75	1	-0.13 (NE)	-0.133	-0.13 - -0.13
End of treatment	13	0.07 (0.954)	0.053	-1.67 - 1.96

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 31 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Male

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	70	1.04 (0.699)	1.082	0.00 - 2.90
End of Cycle 1	64	-0.05 (0.666)	-0.031	-1.48 - 1.37
End of Cycle 2	61	-0.21 (0.636)	-0.119	-1.94 - 1.46
End of Cycle 3	52	-0.28 (0.702)	-0.226	-1.86 - 2.75
End of Cycle 4	48	-0.35 (0.590)	-0.239	-2.23 - 0.64
End of Cycle 5	49	-0.42 (0.601)	-0.317	-1.89 - 0.52
End of Cycle 6	46	-0.40 (0.521)	-0.357	-1.67 - 0.79
End of Cycle 7	45	-0.46 (0.593)	-0.294	-2.18 - 0.90
End of Cycle 8	43	-0.38 (0.606)	-0.256	-1.62 - 1.06
End of Cycle 9	40	-0.41 (0.523)	-0.222	-1.72 - 0.39
End of Cycle 10	38	-0.39 (0.520)	-0.235	-1.85 - 0.32
End of Cycle 11	35	-0.40 (0.593)	-0.342	-1.83 - 0.71
End of Cycle 12	37	-0.36 (0.623)	-0.228	-2.07 - 0.67
End of Cycle 15	27	-0.26 (0.511)	-0.256	-1.44 - 0.62
End of Cycle 18	26	-0.35 (0.547)	-0.246	-1.73 - 0.77
End of Cycle 21	25	-0.44 (0.527)	-0.286	-1.69 - 0.62
End of Cycle 24	22	-0.31 (0.585)	-0.236	-1.90 - 0.91
End of Cycle 27	21	-0.16 (0.440)	-0.056	-0.77 - 0.66
End of Cycle 30	19	-0.16 (0.402)	-0.078	-1.00 - 0.31
End of Cycle 33	15	-0.07 (0.345)	-0.050	-0.77 - 0.63
End of Cycle 36	14	-0.06 (0.412)	-0.067	-0.85 - 0.77
End of Cycle 39	12	-0.09 (0.451)	-0.053	-1.39 - 0.24
End of Cycle 42	9	-0.16 (0.498)	-0.150	-1.23 - 0.38
End of Cycle 45	5	-0.35 (0.570)	-0.217	-1.24 - 0.32
End of Cycle 48	8	-0.13 (0.472)	-0.189	-0.95 - 0.63
End of Cycle 51	6	-0.18 (0.587)	-0.183	-1.08 - 0.59
End of Cycle 54	8	-0.22 (0.460)	-0.100	-1.23 - 0.23
End of Cycle 57	5	0.02 (0.312)	0.000	-0.38 - 0.43
End of Cycle 60	4	-0.06 (0.417)	-0.144	-0.44 - 0.49
End of Cycle 63	3	-0.19 (0.260)	-0.189	-0.44 - 0.08
End of Cycle 66	4	-0.03 (0.436)	-0.169	-0.38 - 0.59

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 32 of 48)

MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender: Male

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.03 (0.342)	-0.014	-0.44 - 0.36
End of Cycle 72	4	0.01 (0.170)	-0.028	-0.14 - 0.21
End of Cycle 75	1	0.33 (NE)	0.328	0.33 - 0.33
End of Cycle 78	3	0.13 (0.182)	0.222	-0.08 - 0.25
End of treatment	20	0.02 (0.863)	0.022	-1.67 - 1.96
Post-treat eval 1	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
Post-treat eval 2	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 33 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Female

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	37	1.32 (0.757)	1.353	0.00 - 2.79
End of Cycle 1	33	-0.20 (0.622)	-0.256	-1.69 - 0.80
End of Cycle 2	33	-0.24 (0.729)	-0.178	-1.86 - 1.30
End of Cycle 3	30	-0.19 (0.682)	-0.001	-1.78 - 0.83
End of Cycle 4	30	-0.28 (0.701)	-0.296	-1.78 - 1.05
End of Cycle 5	26	-0.42 (0.691)	-0.467	-2.26 - 0.57
End of Cycle 6	24	-0.39 (0.860)	-0.453	-2.42 - 2.16
End of Cycle 7	22	-0.47 (0.738)	-0.415	-2.46 - 0.66
End of Cycle 8	23	-0.28 (0.710)	-0.278	-1.94 - 1.18
End of Cycle 9	20	-0.42 (0.648)	-0.300	-1.94 - 0.39
End of Cycle 10	22	-0.42 (0.770)	-0.475	-2.16 - 1.12
End of Cycle 11	21	-0.44 (0.646)	-0.337	-1.94 - 0.95
End of Cycle 12	19	-0.46 (0.714)	-0.472	-1.94 - 1.13
End of Cycle 15	17	-0.38 (0.774)	-0.356	-1.83 - 1.11
End of Cycle 18	14	-0.49 (0.922)	-0.622	-2.04 - 1.65
End of Cycle 21	14	-0.35 (0.765)	-0.310	-1.81 - 1.23
End of Cycle 24	13	-0.46 (0.752)	-0.578	-1.94 - 0.80
End of Cycle 27	11	-0.52 (0.783)	-0.644	-1.94 - 1.12
End of Cycle 30	10	-0.74 (0.747)	-0.778	-1.79 - 1.04
End of Cycle 33	11	-0.56 (0.687)	-0.700	-1.24 - 1.13
End of Cycle 36	7	-0.57 (0.907)	-0.792	-1.94 - 1.01
End of Cycle 39	8	-0.48 (0.852)	-0.668	-1.71 - 1.16
End of Cycle 42	6	-0.45 (0.982)	-0.533	-1.79 - 1.09
End of Cycle 45	7	-0.63 (0.872)	-0.858	-1.94 - 0.67
End of Cycle 48	6	-0.34 (0.711)	-0.411	-1.08 - 0.85
End of Cycle 51	4	-0.36 (1.236)	-0.419	-1.81 - 1.21
End of Cycle 54	6	-0.62 (0.741)	-0.647	-1.78 - 0.39
End of Cycle 57	5	-0.68 (0.768)	-0.411	-1.94 - 0.00
End of Cycle 60	4	-0.63 (0.798)	-0.503	-1.69 - 0.18
End of Cycle 63	3	-0.44 (0.563)	-0.400	-1.02 - 0.11
End of Cycle 66	4	-0.81 (0.856)	-0.642	-1.94 - 0.00

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 34 of 48)

MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender: Female

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.28 (0.487)	-0.372	-0.71 - 0.25
End of Cycle 72	3	-0.41 (0.483)	-0.294	-0.94 - 0.00
End of Cycle 75	3	-0.46 (0.683)	-0.133	-1.24 - 0.00
End of Cycle 78	2	-0.47 (0.778)	-0.467	-1.02 - 0.08
End of Cycle 81	2	-0.41 (0.927)	-0.406	-1.06 - 0.25
End of Cycle 84	1	-1.02 (NE)	-1.017	-1.02 - -1.02
End of treatment	10	0.01 (0.729)	-0.025	-1.45 - 1.28

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 35 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	0.84 (0.732)	0.858	0.00 - 2.79
End of Cycle 1	18	0.11 (0.653)	0.014	-0.74 - 1.37
End of Cycle 2	19	0.05 (0.562)	0.028	-0.97 - 1.46
End of Cycle 3	16	-0.11 (0.406)	-0.019	-0.93 - 0.42
End of Cycle 4	16	-0.08 (0.452)	-0.004	-0.96 - 0.64
End of Cycle 5	15	-0.20 (0.435)	0.000	-0.88 - 0.41
End of Cycle 6	15	-0.15 (0.520)	0.000	-0.96 - 0.79
End of Cycle 7	14	-0.25 (0.466)	-0.103	-1.18 - 0.42
End of Cycle 8	12	-0.20 (0.338)	-0.217	-0.77 - 0.34
End of Cycle 9	13	-0.18 (0.346)	-0.183	-0.77 - 0.39
End of Cycle 10	13	-0.16 (0.442)	-0.089	-0.98 - 0.51
End of Cycle 11	12	-0.29 (0.439)	-0.147	-0.98 - 0.30
End of Cycle 12	12	-0.17 (0.442)	-0.094	-0.77 - 0.67
End of Cycle 15	10	-0.18 (0.401)	-0.075	-0.88 - 0.34
End of Cycle 18	8	-0.04 (0.621)	0.103	-0.96 - 0.77
End of Cycle 21	10	-0.12 (0.531)	0.044	-0.88 - 0.62
End of Cycle 24	8	-0.35 (0.603)	-0.556	-0.98 - 0.80
End of Cycle 27	8	-0.20 (0.580)	0.000	-0.98 - 0.49
End of Cycle 30	6	-0.44 (0.526)	-0.467	-1.08 - 0.31
End of Cycle 33	6	-0.25 (0.508)	-0.119	-0.98 - 0.40
End of Cycle 36	6	-0.27 (0.485)	-0.119	-0.92 - 0.31
End of Cycle 39	5	-0.28 (0.610)	0.000	-0.98 - 0.24
End of Cycle 42	4	-0.04 (0.610)	0.185	-0.92 - 0.38
End of Cycle 45	4	-0.27 (0.689)	-0.271	-0.88 - 0.33
End of Cycle 48	3	-0.25 (0.725)	0.172	-1.08 - 0.17
End of Cycle 51	2	0.41 (0.247)	0.414	0.24 - 0.59
End of Cycle 54	4	-0.04 (0.594)	0.183	-0.92 - 0.39
End of Cycle 57	4	-0.05 (0.551)	0.099	-0.83 - 0.43
End of Cycle 60	3	0.23 (0.235)	0.178	0.03 - 0.49
End of Cycle 63	2	0.09 (0.024)	0.092	0.08 - 0.11
End of Cycle 66	3	0.17 (0.368)	0.000	-0.08 - 0.59

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 36 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	0.24 (0.127)	0.250	0.11 - 0.36
End of Cycle 72	3	0.10 (0.107)	0.078	0.00 - 0.21
End of Cycle 75	2	0.16 (0.232)	0.164	0.00 - 0.33
End of Cycle 78	3	0.08 (0.150)	0.083	-0.08 - 0.22
End of Cycle 81	1	0.25 (NE)	0.250	0.25 - 0.25
End of treatment	7	-0.22 (0.618)	0.000	-1.33 - 0.51
Post-treat eval 1	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
Post-treat eval 2	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 37 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	49	1.15 (0.670)	1.258	0.00 - 2.57
End of Cycle 1	44	-0.19 (0.617)	-0.232	-1.69 - 1.37
End of Cycle 2	44	-0.34 (0.686)	-0.299	-1.86 - 1.30
End of Cycle 3	38	-0.26 (0.833)	-0.315	-1.78 - 2.75
End of Cycle 4	39	-0.41 (0.638)	-0.567	-1.78 - 1.05
End of Cycle 5	39	-0.45 (0.668)	-0.325	-2.26 - 0.57
End of Cycle 6	36	-0.44 (0.722)	-0.408	-2.42 - 2.16
End of Cycle 7	33	-0.53 (0.721)	-0.489	-2.46 - 0.90
End of Cycle 8	34	-0.35 (0.731)	-0.333	-1.94 - 1.18
End of Cycle 9	29	-0.49 (0.610)	-0.319	-1.94 - 0.31
End of Cycle 10	29	-0.47 (0.703)	-0.319	-2.16 - 1.12
End of Cycle 11	28	-0.44 (0.617)	-0.420	-1.94 - 0.95
End of Cycle 12	27	-0.42 (0.680)	-0.428	-1.94 - 1.13
End of Cycle 15	21	-0.40 (0.694)	-0.447	-1.83 - 1.11
End of Cycle 18	21	-0.53 (0.747)	-0.492	-2.04 - 1.65
End of Cycle 21	18	-0.57 (0.631)	-0.517	-1.81 - 1.23
End of Cycle 24	15	-0.49 (0.579)	-0.444	-1.94 - 0.75
End of Cycle 27	15	-0.48 (0.661)	-0.544	-1.94 - 1.12
End of Cycle 30	17	-0.39 (0.660)	-0.461	-1.79 - 1.04
End of Cycle 33	16	-0.30 (0.630)	-0.374	-1.24 - 1.13
End of Cycle 36	10	-0.33 (0.775)	-0.424	-1.94 - 1.01
End of Cycle 39	11	-0.27 (0.769)	-0.089	-1.71 - 1.16
End of Cycle 42	8	-0.47 (0.869)	-0.414	-1.79 - 1.09
End of Cycle 45	7	-0.70 (0.824)	-0.794	-1.94 - 0.67
End of Cycle 48	9	-0.32 (0.544)	-0.294	-0.99 - 0.85
End of Cycle 51	8	-0.42 (0.863)	-0.417	-1.81 - 1.21
End of Cycle 54	9	-0.58 (0.596)	-0.389	-1.78 - 0.00
End of Cycle 57	6	-0.52 (0.716)	-0.303	-1.94 - 0.00
End of Cycle 60	5	-0.69 (0.586)	-0.444	-1.69 - -0.27
End of Cycle 63	4	-0.51 (0.354)	-0.422	-1.02 - -0.19
End of Cycle 66	5	-0.77 (0.710)	-0.383	-1.94 - -0.26

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 38 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.42 (0.238)	-0.408	-0.71 - -0.13
End of Cycle 72	4	-0.38 (0.386)	-0.215	-0.94 - -0.13
End of Cycle 75	2	-0.69 (0.786)	-0.689	-1.24 - -0.13
End of Cycle 78	2	-0.38 (0.896)	-0.383	-1.02 - 0.25
End of Cycle 81	1	-1.06 (NE)	-1.061	-1.06 - -1.06
End of Cycle 84	1	-1.02 (NE)	-1.017	-1.02 - -1.02
End of treatment	15	0.07 (0.989)	0.089	-1.67 - 1.96

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 39 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: >=2

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	38	1.27 (0.771)	1.246	0.00 - 2.90
End of Cycle 1	35	-0.11 (0.686)	-0.078	-1.48 - 1.34
End of Cycle 2	31	-0.23 (0.666)	-0.064	-1.94 - 1.25
End of Cycle 3	28	-0.30 (0.616)	-0.171	-1.86 - 0.58
End of Cycle 4	23	-0.34 (0.702)	-0.172	-2.23 - 0.74
End of Cycle 5	21	-0.52 (0.659)	-0.333	-1.89 - 0.42
End of Cycle 6	19	-0.50 (0.577)	-0.432	-1.67 - 0.49
End of Cycle 7	20	-0.50 (0.589)	-0.331	-2.18 - 0.29
End of Cycle 8	20	-0.43 (0.622)	-0.283	-1.62 - 0.62
End of Cycle 9	18	-0.47 (0.587)	-0.206	-1.72 - 0.11
End of Cycle 10	18	-0.46 (0.562)	-0.251	-1.85 - 0.13
End of Cycle 11	16	-0.45 (0.716)	-0.250	-1.83 - 0.57
End of Cycle 12	17	-0.49 (0.722)	-0.214	-2.07 - 0.36
End of Cycle 15	13	-0.25 (0.648)	-0.022	-1.61 - 0.62
End of Cycle 18	11	-0.40 (0.585)	-0.236	-1.73 - 0.18
End of Cycle 21	11	-0.40 (0.612)	-0.150	-1.69 - 0.17
End of Cycle 24	12	-0.22 (0.764)	-0.149	-1.90 - 0.91
End of Cycle 27	9	-0.03 (0.395)	0.000	-0.70 - 0.66
End of Cycle 30	6	-0.20 (0.561)	0.075	-1.24 - 0.18
End of Cycle 33	4	-0.23 (0.466)	-0.100	-0.91 - 0.17
End of Cycle 36	5	0.02 (0.583)	0.128	-0.84 - 0.77
End of Cycle 39	4	-0.13 (0.438)	0.008	-0.74 - 0.21
End of Cycle 42	3	-0.07 (0.148)	-0.150	-0.16 - 0.10
End of Cycle 45	1	-0.15 (NE)	-0.150	-0.15 - -0.15
End of Cycle 48	2	0.24 (0.550)	0.239	-0.15 - 0.63
End of Cycle 54	1	-0.15 (NE)	-0.150	-0.15 - -0.15
End of treatment	8	0.11 (0.589)	0.072	-0.63 - 0.93

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 40 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	86	1.09 (0.701)	1.092	0.00 - 2.90
End of Cycle 1	78	-0.11 (0.611)	-0.079	-1.48 - 1.37
End of Cycle 2	75	-0.29 (0.633)	-0.178	-1.94 - 1.30
End of Cycle 3	64	-0.32 (0.576)	-0.210	-1.86 - 0.82
End of Cycle 4	63	-0.37 (0.596)	-0.367	-2.23 - 1.05
End of Cycle 5	61	-0.40 (0.580)	-0.317	-1.89 - 0.57
End of Cycle 6	59	-0.36 (0.601)	-0.336	-1.67 - 2.16
End of Cycle 7	56	-0.44 (0.577)	-0.382	-2.18 - 0.90
End of Cycle 8	55	-0.30 (0.616)	-0.256	-1.62 - 1.18
End of Cycle 9	50	-0.38 (0.497)	-0.244	-1.72 - 0.39
End of Cycle 10	51	-0.37 (0.566)	-0.256	-1.85 - 1.12
End of Cycle 11	48	-0.43 (0.577)	-0.353	-1.83 - 0.95
End of Cycle 12	48	-0.39 (0.605)	-0.401	-2.07 - 1.13
End of Cycle 15	39	-0.26 (0.569)	-0.300	-1.61 - 1.11
End of Cycle 18	35	-0.33 (0.641)	-0.319	-1.73 - 1.65
End of Cycle 21	34	-0.36 (0.595)	-0.276	-1.69 - 1.23
End of Cycle 24	30	-0.30 (0.619)	-0.249	-1.90 - 0.91
End of Cycle 27	27	-0.18 (0.502)	-0.164	-0.98 - 1.12
End of Cycle 30	24	-0.30 (0.527)	-0.369	-1.24 - 1.04
End of Cycle 33	21	-0.20 (0.553)	-0.150	-1.24 - 1.13
End of Cycle 36	17	-0.14 (0.486)	-0.150	-0.85 - 1.01
End of Cycle 39	16	-0.15 (0.584)	-0.067	-1.39 - 1.16
End of Cycle 42	13	-0.19 (0.617)	-0.156	-1.23 - 1.09
End of Cycle 45	10	-0.33 (0.633)	-0.331	-1.24 - 0.67
End of Cycle 48	13	-0.24 (0.591)	-0.272	-1.08 - 0.85
End of Cycle 51	9	-0.08 (0.679)	-0.350	-1.08 - 1.21
End of Cycle 54	13	-0.29 (0.474)	-0.150	-1.23 - 0.39
End of Cycle 57	9	-0.15 (0.371)	-0.133	-0.83 - 0.43
End of Cycle 60	7	-0.15 (0.413)	-0.267	-0.74 - 0.49
End of Cycle 63	6	-0.31 (0.416)	-0.294	-1.02 - 0.11
End of Cycle 66	7	-0.20 (0.469)	-0.261	-0.96 - 0.59

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 41 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	7	-0.14 (0.394)	-0.133	-0.71 - 0.36
End of Cycle 72	7	-0.17 (0.377)	-0.133	-0.94 - 0.21
End of Cycle 75	4	-0.26 (0.683)	-0.067	-1.24 - 0.33
End of Cycle 78	5	-0.11 (0.525)	0.083	-1.02 - 0.25
End of Cycle 81	2	-0.41 (0.927)	-0.406	-1.06 - 0.25
End of Cycle 84	1	-1.02 (NE)	-1.017	-1.02 - -1.02
End of treatment	24	0.00 (0.870)	0.022	-1.67 - 1.96
Post-treat eval 1	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
Post-treat eval 2	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 42 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	1.35 (0.838)	1.412	0.15 - 2.76
End of Cycle 1	13	0.09 (0.824)	0.100	-1.01 - 1.37
End of Cycle 2	11	0.20 (0.752)	0.167	-0.98 - 1.46
End of Cycle 3	10	0.17 (1.114)	0.285	-1.31 - 2.75
End of Cycle 4	7	0.08 (0.765)	0.615	-1.14 - 0.74
End of Cycle 5	7	-0.33 (0.655)	-0.495	-1.11 - 0.52
End of Cycle 6	5	-0.38 (0.626)	-0.490	-1.10 - 0.40
End of Cycle 7	5	-0.40 (0.605)	-0.173	-1.33 - 0.26
End of Cycle 8	5	-0.56 (0.700)	-0.429	-1.49 - 0.19
End of Cycle 9	4	-0.33 (0.685)	-0.046	-1.34 - 0.13
End of Cycle 10	3	-0.22 (0.280)	-0.056	-0.54 - -0.05
End of Cycle 11	2	-0.09 (0.468)	-0.090	-0.42 - 0.24
End of Cycle 12	2	0.30 (0.209)	0.304	0.16 - 0.45
End of Cycle 15	1	0.17 (NE)	0.169	0.17 - 0.17
End of Cycle 18	1	-0.37 (NE)	-0.370	-0.37 - -0.37
End of Cycle 21	1	-0.97 (NE)	-0.973	-0.97 - -0.97
End of Cycle 24	1	-0.62 (NE)	-0.618	-0.62 - -0.62
End of Cycle 27	1	-0.41 (NE)	-0.412	-0.41 - -0.41
End of Cycle 30	1	0.30 (NE)	0.302	0.30 - 0.30
End of Cycle 33	1	-0.02 (NE)	-0.023	-0.02 - -0.02
End of Cycle 36	1	-0.41 (NE)	-0.407	-0.41 - -0.41
End of Cycle 39	1	-0.12 (NE)	-0.115	-0.12 - -0.12
End of treatment	3	0.20 (0.785)	0.292	-0.63 - 0.93

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 43 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	89	1.11 (0.698)	1.169	0.00 - 2.90
End of Cycle 1	79	-0.13 (0.632)	-0.100	-1.69 - 1.37
End of Cycle 2	78	-0.30 (0.647)	-0.193	-1.94 - 1.30
End of Cycle 3	67	-0.34 (0.593)	-0.211	-1.86 - 0.82
End of Cycle 4	66	-0.39 (0.610)	-0.351	-2.23 - 1.05
End of Cycle 5	64	-0.42 (0.595)	-0.321	-1.89 - 0.57
End of Cycle 6	61	-0.38 (0.614)	-0.378	-1.67 - 2.16
End of Cycle 7	58	-0.46 (0.601)	-0.382	-2.18 - 0.90
End of Cycle 8	57	-0.34 (0.643)	-0.278	-1.94 - 1.18
End of Cycle 9	52	-0.42 (0.534)	-0.286	-1.94 - 0.39
End of Cycle 10	53	-0.40 (0.597)	-0.269	-1.94 - 1.12
End of Cycle 11	50	-0.47 (0.607)	-0.392	-1.94 - 0.95
End of Cycle 12	50	-0.43 (0.633)	-0.421	-2.07 - 1.13
End of Cycle 15	41	-0.30 (0.582)	-0.328	-1.61 - 1.11
End of Cycle 18	37	-0.37 (0.664)	-0.386	-1.73 - 1.65
End of Cycle 21	36	-0.40 (0.628)	-0.321	-1.81 - 1.23
End of Cycle 24	32	-0.37 (0.670)	-0.283	-1.94 - 0.91
End of Cycle 27	29	-0.27 (0.594)	-0.256	-1.94 - 1.12
End of Cycle 30	26	-0.38 (0.592)	-0.449	-1.79 - 1.04
End of Cycle 33	23	-0.27 (0.574)	-0.239	-1.24 - 1.13
End of Cycle 36	19	-0.27 (0.636)	-0.203	-1.94 - 1.01
End of Cycle 39	18	-0.28 (0.677)	-0.083	-1.71 - 1.16
End of Cycle 42	14	-0.30 (0.731)	-0.178	-1.79 - 1.09
End of Cycle 45	12	-0.51 (0.744)	-0.619	-1.94 - 0.67
End of Cycle 48	14	-0.22 (0.571)	-0.250	-1.08 - 0.85
End of Cycle 51	10	-0.25 (0.842)	-0.358	-1.81 - 1.21
End of Cycle 54	14	-0.39 (0.605)	-0.244	-1.78 - 0.39
End of Cycle 57	10	-0.33 (0.666)	-0.178	-1.94 - 0.43
End of Cycle 60	8	-0.34 (0.663)	-0.292	-1.69 - 0.49
End of Cycle 63	6	-0.31 (0.416)	-0.294	-1.02 - 0.11
End of Cycle 66	8	-0.42 (0.753)	-0.292	-1.94 - 0.59

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 44 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	7	-0.14 (0.394)	-0.133	-0.71 - 0.36
End of Cycle 72	7	-0.17 (0.377)	-0.133	-0.94 - 0.21
End of Cycle 75	4	-0.26 (0.683)	-0.067	-1.24 - 0.33
End of Cycle 78	5	-0.11 (0.525)	0.083	-1.02 - 0.25
End of Cycle 81	2	-0.41 (0.927)	-0.406	-1.06 - 0.25
End of Cycle 84	1	-1.02 (NE)	-1.017	-1.02 - -1.02
End of treatment	24	0.00 (0.870)	0.022	-1.67 - 1.96
Post-treat eval 1	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
Post-treat eval 2	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 45 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	1.35 (0.838)	1.412	0.15 - 2.76
End of Cycle 1	13	0.09 (0.824)	0.100	-1.01 - 1.37
End of Cycle 2	11	0.20 (0.752)	0.167	-0.98 - 1.46
End of Cycle 3	10	0.17 (1.114)	0.285	-1.31 - 2.75
End of Cycle 4	7	0.08 (0.765)	0.615	-1.14 - 0.74
End of Cycle 5	7	-0.33 (0.655)	-0.495	-1.11 - 0.52
End of Cycle 6	5	-0.38 (0.626)	-0.490	-1.10 - 0.40
End of Cycle 7	5	-0.40 (0.605)	-0.173	-1.33 - 0.26
End of Cycle 8	5	-0.56 (0.700)	-0.429	-1.49 - 0.19
End of Cycle 9	4	-0.33 (0.685)	-0.046	-1.34 - 0.13
End of Cycle 10	3	-0.22 (0.280)	-0.056	-0.54 - -0.05
End of Cycle 11	2	-0.09 (0.468)	-0.090	-0.42 - 0.24
End of Cycle 12	2	0.30 (0.209)	0.304	0.16 - 0.45
End of Cycle 15	1	0.17 (NE)	0.169	0.17 - 0.17
End of Cycle 18	1	-0.37 (NE)	-0.370	-0.37 - -0.37
End of Cycle 21	1	-0.97 (NE)	-0.973	-0.97 - -0.97
End of Cycle 24	1	-0.62 (NE)	-0.618	-0.62 - -0.62
End of Cycle 27	1	-0.41 (NE)	-0.412	-0.41 - -0.41
End of Cycle 30	1	0.30 (NE)	0.302	0.30 - 0.30
End of Cycle 33	1	-0.02 (NE)	-0.023	-0.02 - -0.02
End of Cycle 36	1	-0.41 (NE)	-0.407	-0.41 - -0.41
End of Cycle 39	1	-0.12 (NE)	-0.115	-0.12 - -0.12
End of treatment	3	0.20 (0.785)	0.292	-0.63 - 0.93

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 46 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	23	1.05 (0.649)	1.236	0.00 - 2.41
End of Cycle 1	21	-0.33 (0.496)	-0.322	-1.48 - 0.58
End of Cycle 2	21	-0.37 (0.586)	-0.256	-1.68 - 0.89
End of Cycle 3	17	-0.52 (0.525)	-0.451	-1.60 - 0.67
End of Cycle 4	17	-0.39 (0.516)	-0.386	-1.27 - 0.48
End of Cycle 5	17	-0.45 (0.578)	-0.317	-1.89 - 0.26
End of Cycle 6	17	-0.43 (0.452)	-0.378	-1.67 - 0.17
End of Cycle 7	17	-0.40 (0.530)	-0.294	-1.30 - 0.90
End of Cycle 8	16	-0.31 (0.638)	-0.267	-1.62 - 1.06
End of Cycle 9	14	-0.42 (0.495)	-0.311	-1.62 - 0.18
End of Cycle 10	14	-0.49 (0.472)	-0.447	-1.54 - 0.00
End of Cycle 11	12	-0.51 (0.610)	-0.483	-1.77 - 0.71
End of Cycle 12	13	-0.55 (0.590)	-0.444	-1.97 - 0.18
End of Cycle 15	8	-0.48 (0.389)	-0.424	-1.13 - 0.00
End of Cycle 18	8	-0.36 (0.361)	-0.336	-0.96 - 0.10
End of Cycle 21	9	-0.34 (0.298)	-0.356	-0.88 - 0.08
End of Cycle 24	6	-0.44 (0.316)	-0.350	-0.98 - -0.15
End of Cycle 27	7	-0.41 (0.407)	-0.444	-0.98 - 0.15
End of Cycle 30	6	-0.49 (0.427)	-0.481	-1.08 - 0.23
End of Cycle 33	6	-0.35 (0.357)	-0.307	-0.98 - 0.00
End of Cycle 36	4	-0.36 (0.340)	-0.324	-0.79 - 0.00
End of Cycle 39	4	-0.34 (0.448)	-0.194	-0.98 - 0.00
End of Cycle 42	4	-0.44 (0.376)	-0.414	-0.92 - 0.00
End of Cycle 45	4	-0.30 (0.504)	-0.331	-0.88 - 0.33
End of Cycle 48	3	-0.60 (0.427)	-0.444	-1.08 - -0.27
End of Cycle 51	2	-0.42 (0.071)	-0.417	-0.47 - -0.37
End of Cycle 54	4	-0.23 (0.547)	-0.194	-0.92 - 0.39
End of Cycle 57	4	-0.34 (0.367)	-0.258	-0.83 - 0.00
End of Cycle 60	3	-0.19 (0.329)	-0.317	-0.44 - 0.18
End of Cycle 63	3	-0.18 (0.277)	-0.189	-0.44 - 0.11
End of Cycle 66	3	-0.21 (0.196)	-0.261	-0.38 - 0.00

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 47 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.11 (0.348)	-0.133	-0.44 - 0.25
End of Cycle 72	3	-0.09 (0.078)	-0.133	-0.14 - 0.00
End of Cycle 75	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 78	2	0.17 (0.118)	0.167	0.08 - 0.25
End of Cycle 81	1	0.25 (NE)	0.250	0.25 - 0.25
End of treatment	8	-0.08 (0.573)	-0.029	-1.33 - 0.50

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.3 (Page 48 of 48)
 MSAS-PHYS: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	24	1.06 (0.852)	0.921	0.00 - 2.79
End of Cycle 1	20	-0.03 (0.657)	0.015	-1.35 - 1.34
End of Cycle 2	19	-0.30 (0.736)	-0.253	-1.94 - 1.18
End of Cycle 3	19	-0.31 (0.710)	-0.022	-1.86 - 0.64
End of Cycle 4	19	-0.37 (0.768)	-0.172	-2.23 - 0.74
End of Cycle 5	16	-0.39 (0.745)	-0.133	-1.84 - 0.57
End of Cycle 6	17	-0.20 (0.863)	-0.253	-1.63 - 2.16
End of Cycle 7	15	-0.44 (0.737)	-0.342	-2.18 - 0.66
End of Cycle 8	15	-0.09 (0.700)	0.000	-1.48 - 1.18
End of Cycle 9	13	-0.30 (0.586)	-0.094	-1.72 - 0.39
End of Cycle 10	12	-0.18 (0.774)	-0.025	-1.85 - 1.12
End of Cycle 11	13	-0.28 (0.700)	-0.050	-1.83 - 0.95
End of Cycle 12	12	-0.32 (0.841)	-0.246	-2.07 - 1.13
End of Cycle 15	11	-0.21 (0.781)	0.072	-1.61 - 1.11
End of Cycle 18	7	-0.42 (0.838)	-0.211	-1.73 - 0.77
End of Cycle 21	7	-0.50 (0.849)	-0.267	-1.69 - 0.62
End of Cycle 24	7	-0.56 (0.735)	-0.242	-1.90 - 0.17
End of Cycle 27	7	-0.13 (0.417)	-0.056	-0.70 - 0.38
End of Cycle 30	6	-0.24 (0.580)	-0.023	-1.24 - 0.25
End of Cycle 33	6	-0.19 (0.405)	-0.053	-0.91 - 0.17
End of Cycle 36	5	-0.12 (0.493)	0.167	-0.84 - 0.27
End of Cycle 39	5	-0.09 (0.386)	-0.056	-0.74 - 0.24
End of Cycle 42	1	0.08 (NE)	0.075	0.08 - 0.08
End of Cycle 48	1	-0.23 (NE)	-0.228	-0.23 - -0.23
End of Cycle 51	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 54	2	-0.19 (0.275)	-0.194	-0.39 - 0.00
End of Cycle 57	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of treatment	5	-0.01 (0.914)	0.053	-1.45 - 1.08

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_333.sas@@/main/6 03AUG23:13:39

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 1 of 48)

MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	91	1.04 (0.762)	1.000	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	83	-0.16 (0.579)	-0.100	-1.38 - 1.42
End of Cycle 2	80	-0.14 (0.640)	-0.176	-1.34 - 2.02
End of Cycle 3	70	-0.27 (0.702)	-0.322	-1.74 - 1.92
End of Cycle 4	68	-0.36 (0.640)	-0.394	-1.59 - 1.67
End of Cycle 5	63	-0.37 (0.677)	-0.361	-1.74 - 1.54
End of Cycle 6	60	-0.37 (0.780)	-0.400	-1.74 - 3.60
End of Cycle 7	56	-0.40 (0.662)	-0.428	-1.89 - 1.08
End of Cycle 8	56	-0.40 (0.706)	-0.406	-2.08 - 1.87
End of Cycle 9	51	-0.39 (0.657)	-0.511	-2.09 - 1.04
End of Cycle 10	52	-0.52 (0.671)	-0.469	-2.09 - 1.12
End of Cycle 11	49	-0.42 (0.738)	-0.456	-2.09 - 1.09
End of Cycle 12	48	-0.39 (0.660)	-0.367	-1.83 - 1.06
End of Cycle 15	38	-0.40 (0.679)	-0.267	-1.84 - 1.21
End of Cycle 18	35	-0.50 (0.633)	-0.600	-1.65 - 1.50
End of Cycle 21	34	-0.51 (0.660)	-0.672	-1.88 - 1.22
End of Cycle 24	31	-0.41 (0.794)	-0.667	-1.72 - 1.95
End of Cycle 27	27	-0.36 (0.657)	-0.289	-1.72 - 1.13
End of Cycle 30	26	-0.40 (0.719)	-0.551	-1.72 - 1.38
End of Cycle 33	24	-0.41 (0.711)	-0.506	-1.62 - 1.17
End of Cycle 36	19	-0.42 (0.640)	-0.522	-1.52 - 1.27
End of Cycle 39	18	-0.47 (0.676)	-0.480	-1.83 - 1.11
End of Cycle 42	13	-0.20 (0.752)	-0.156	-1.67 - 1.17
End of Cycle 45	12	-0.48 (0.786)	-0.689	-1.63 - 1.01
End of Cycle 48	12	-0.50 (0.754)	-0.672	-1.38 - 1.11
End of Cycle 51	8	-0.36 (0.792)	-0.706	-1.07 - 1.39
End of Cycle 54	12	-0.42 (0.622)	-0.639	-1.00 - 1.22
End of Cycle 57	8	-0.44 (0.685)	-0.550	-1.16 - 0.91
End of Cycle 60	6	-0.47 (0.561)	-0.644	-1.07 - 0.31
End of Cycle 63	5	-0.35 (0.747)	-0.256	-1.07 - 0.76
End of Cycle 66	6	-0.58 (0.610)	-0.678	-1.32 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 2 of 48)

MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	5	-0.37 (0.598)	-0.367	-1.02 - 0.51
End of Cycle 72	5	-0.52 (0.560)	-0.533	-1.11 - 0.20
End of Cycle 75	2	-0.51 (1.006)	-0.511	-1.22 - 0.20
End of Cycle 78	4	-0.52 (0.769)	-0.433	-1.37 - 0.17
End of Cycle 81	2	-0.05 (1.014)	-0.050	-0.77 - 0.67
End of Cycle 84	1	-0.81 (NE)	-0.811	-0.81 - -0.81
End of treatment	27	0.05 (0.776)	0.078	-1.12 - 2.19

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 3 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	15	1.17 (0.854)	1.267	0.20 - 2.67
End of Cycle 1	13	-0.22 (0.872)	-0.311	-1.24 - 1.59
End of Cycle 2	13	-0.42 (0.598)	-0.467	-1.42 - 0.86
End of Cycle 3	12	-0.48 (0.664)	-0.464	-1.79 - 0.62
End of Cycle 4	10	-0.47 (0.678)	-0.383	-1.43 - 0.91
End of Cycle 5	11	-0.53 (0.614)	-0.689	-1.48 - 0.30
End of Cycle 6	9	-0.49 (0.450)	-0.467	-1.17 - 0.06
End of Cycle 7	10	-0.53 (0.617)	-0.439	-1.43 - 0.31
End of Cycle 8	8	-0.54 (0.570)	-0.456	-1.50 - 0.16
End of Cycle 9	8	-0.61 (0.532)	-0.642	-1.32 - 0.16
End of Cycle 10	7	-0.41 (0.583)	-0.411	-1.27 - 0.16
End of Cycle 11	6	-0.66 (0.580)	-0.722	-1.32 - 0.20
End of Cycle 12	7	-0.57 (0.557)	-0.467	-1.28 - 0.16
End of Cycle 15	6	-0.35 (0.474)	-0.283	-1.23 - 0.06
End of Cycle 18	5	-0.28 (0.328)	-0.378	-0.71 - 0.06
End of Cycle 21	5	-0.35 (0.292)	-0.311	-0.80 - 0.00
End of Cycle 24	4	-0.06 (0.252)	0.028	-0.41 - 0.13
End of Cycle 27	5	-0.03 (0.251)	0.111	-0.41 - 0.20
End of Cycle 30	3	0.14 (0.187)	0.056	0.01 - 0.36
End of Cycle 33	2	0.18 (0.251)	0.178	0.00 - 0.36
End of Cycle 36	2	-0.18 (0.031)	-0.178	-0.20 - -0.16
End of Cycle 39	2	-0.10 (0.299)	-0.100	-0.31 - 0.11
End of Cycle 42	2	-0.23 (0.330)	-0.233	-0.47 - 0.00
End of Cycle 48	2	0.16 (0.220)	0.156	0.00 - 0.31
End of Cycle 51	2	0.15 (0.212)	0.150	0.00 - 0.30
End of Cycle 54	2	-0.23 (0.330)	-0.233	-0.47 - 0.00
End of Cycle 57	2	0.13 (0.189)	0.133	0.00 - 0.27
End of Cycle 60	2	0.07 (0.102)	0.072	0.00 - 0.14
End of Cycle 63	1	-0.06 (NE)	-0.056	-0.06 - -0.06
End of Cycle 66	2	-0.23 (0.330)	-0.233	-0.47 - 0.00
End of Cycle 69	2	-0.11 (0.149)	-0.106	-0.21 - 0.00

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 4 of 48)

MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 72	2	-0.13 (0.118)	-0.128	-0.21 - -0.04
End of Cycle 75	2	-0.26 (0.291)	-0.261	-0.47 - -0.06
End of Cycle 78	1	-0.47 (NE)	-0.467	-0.47 - -0.47
End of treatment	2	-0.31 (0.149)	-0.306	-0.41 - -0.20
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 5 of 48)

MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	73	1.00 (0.781)	0.911	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	65	-0.17 (0.579)	-0.156	-1.38 - 1.42
End of Cycle 2	62	-0.17 (0.590)	-0.176	-1.42 - 2.02
End of Cycle 3	54	-0.37 (0.622)	-0.337	-1.79 - 1.17
End of Cycle 4	53	-0.39 (0.637)	-0.356	-1.59 - 1.13
End of Cycle 5	49	-0.42 (0.687)	-0.378	-1.74 - 1.54
End of Cycle 6	46	-0.35 (0.849)	-0.393	-1.74 - 3.60
End of Cycle 7	45	-0.40 (0.656)	-0.400	-1.89 - 1.08
End of Cycle 8	42	-0.45 (0.732)	-0.411	-2.08 - 1.87
End of Cycle 9	40	-0.52 (0.608)	-0.594	-2.09 - 0.72
End of Cycle 10	39	-0.56 (0.666)	-0.433	-2.09 - 0.87
End of Cycle 11	35	-0.56 (0.742)	-0.656	-2.09 - 0.96
End of Cycle 12	37	-0.47 (0.685)	-0.400	-1.83 - 1.06
End of Cycle 15	29	-0.54 (0.653)	-0.400	-1.84 - 0.66
End of Cycle 18	24	-0.54 (0.525)	-0.667	-1.48 - 0.47
End of Cycle 21	23	-0.65 (0.570)	-0.678	-1.88 - 0.68
End of Cycle 24	20	-0.51 (0.501)	-0.589	-1.38 - 0.21
End of Cycle 27	19	-0.44 (0.409)	-0.289	-1.43 - 0.11
End of Cycle 30	16	-0.54 (0.457)	-0.672	-1.62 - 0.17
End of Cycle 33	14	-0.51 (0.457)	-0.506	-1.58 - 0.20
End of Cycle 36	12	-0.52 (0.412)	-0.550	-1.40 - 0.00
End of Cycle 39	11	-0.57 (0.644)	-0.533	-1.83 - 0.06
End of Cycle 42	7	-0.51 (0.605)	-0.522	-1.67 - 0.10
End of Cycle 45	6	-0.36 (0.789)	-0.261	-1.63 - 0.56
End of Cycle 48	6	-0.62 (0.484)	-0.594	-1.38 - 0.06
End of Cycle 51	5	-0.55 (0.453)	-0.700	-1.07 - 0.00
End of Cycle 54	8	-0.32 (0.733)	-0.383	-1.00 - 1.22
End of Cycle 57	7	-0.36 (0.696)	-0.533	-1.16 - 0.91
End of Cycle 60	5	-0.39 (0.588)	-0.467	-1.07 - 0.31
End of Cycle 63	4	-0.18 (0.746)	-0.206	-1.07 - 0.76
End of Cycle 66	5	-0.50 (0.639)	-0.533	-1.32 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 6 of 48)

MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.20 (0.546)	-0.261	-0.80 - 0.51
End of Cycle 72	4	-0.40 (0.561)	-0.344	-1.11 - 0.20
End of Cycle 75	1	0.20 (NE)	0.200	0.20 - 0.20
End of Cycle 78	3	-0.37 (0.867)	0.100	-1.37 - 0.17
End of Cycle 81	1	0.67 (NE)	0.667	0.67 - 0.67
End of treatment	21	-0.08 (0.523)	0.078	-0.94 - 0.80

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 7 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	31	1.19 (0.771)	1.056	0.00 - 2.67
End of Cycle 1	30	-0.13 (0.720)	-0.044	-1.24 - 1.59
End of Cycle 2	29	-0.19 (0.762)	-0.344	-1.23 - 1.83
End of Cycle 3	26	-0.14 (0.842)	-0.250	-1.33 - 1.92
End of Cycle 4	23	-0.33 (0.682)	-0.511	-1.15 - 1.67
End of Cycle 5	23	-0.32 (0.655)	-0.211	-1.65 - 0.83
End of Cycle 6	21	-0.45 (0.494)	-0.444	-1.65 - 0.50
End of Cycle 7	20	-0.44 (0.676)	-0.489	-1.65 - 0.78
End of Cycle 8	20	-0.34 (0.636)	-0.411	-1.50 - 0.80
End of Cycle 9	18	-0.22 (0.691)	-0.439	-1.06 - 1.04
End of Cycle 10	19	-0.40 (0.659)	-0.467	-1.36 - 1.12
End of Cycle 11	19	-0.26 (0.675)	-0.311	-1.72 - 1.09
End of Cycle 12	17	-0.26 (0.563)	-0.356	-1.08 - 0.83
End of Cycle 15	14	-0.12 (0.588)	-0.189	-1.00 - 1.21
End of Cycle 18	15	-0.39 (0.740)	-0.411	-1.65 - 1.50
End of Cycle 21	15	-0.27 (0.659)	-0.244	-1.20 - 1.22
End of Cycle 24	14	-0.17 (1.031)	-0.553	-1.72 - 1.95
End of Cycle 27	12	-0.12 (0.862)	0.050	-1.72 - 1.13
End of Cycle 30	12	-0.05 (0.900)	0.011	-1.72 - 1.38
End of Cycle 33	11	-0.18 (0.944)	0.000	-1.62 - 1.17
End of Cycle 36	8	-0.23 (0.860)	-0.078	-1.52 - 1.27
End of Cycle 39	8	-0.27 (0.711)	-0.369	-1.02 - 1.11
End of Cycle 42	8	0.07 (0.700)	0.072	-0.72 - 1.17
End of Cycle 45	5	-0.62 (0.934)	-0.880	-1.37 - 1.01
End of Cycle 48	8	-0.24 (0.877)	-0.311	-1.23 - 1.11
End of Cycle 51	5	0.03 (0.894)	0.000	-0.82 - 1.39
End of Cycle 54	6	-0.51 (0.328)	-0.589	-0.88 - 0.00
End of Cycle 57	3	-0.25 (0.680)	0.000	-1.02 - 0.27
End of Cycle 60	3	-0.24 (0.547)	0.000	-0.87 - 0.14
End of Cycle 63	2	-0.54 (0.684)	-0.539	-1.02 - -0.06
End of Cycle 66	3	-0.50 (0.512)	-0.467	-1.02 - 0.00

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 8 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.41 (0.540)	-0.211	-1.02 - 0.00
End of Cycle 72	3	-0.43 (0.523)	-0.211	-1.02 - -0.04
End of Cycle 75	3	-0.58 (0.592)	-0.467	-1.22 - -0.06
End of Cycle 78	2	-0.72 (0.354)	-0.717	-0.97 - -0.47
End of Cycle 81	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
End of Cycle 84	1	-0.81 (NE)	-0.811	-0.81 - -0.81
End of treatment	8	0.29 (1.174)	-0.156	-1.12 - 2.19
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 9 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	1.17 (0.735)	1.044	0.00 - 2.61
End of Cycle 1	18	-0.24 (0.704)	-0.194	-1.38 - 0.83
End of Cycle 2	19	-0.19 (0.856)	-0.344	-1.12 - 1.83
End of Cycle 3	17	-0.18 (0.815)	-0.489	-1.22 - 1.33
End of Cycle 4	18	-0.33 (0.696)	-0.456	-1.15 - 1.67
End of Cycle 5	17	-0.30 (0.665)	-0.211	-1.65 - 0.83
End of Cycle 6	16	-0.50 (0.553)	-0.422	-1.65 - 0.50
End of Cycle 7	15	-0.48 (0.684)	-0.511	-1.65 - 0.78
End of Cycle 8	16	-0.30 (0.644)	-0.328	-1.36 - 0.80
End of Cycle 9	14	-0.27 (0.656)	-0.456	-1.06 - 0.85
End of Cycle 10	16	-0.40 (0.677)	-0.486	-1.36 - 1.12
End of Cycle 11	15	-0.28 (0.767)	-0.089	-1.72 - 1.09
End of Cycle 12	14	-0.27 (0.567)	-0.322	-1.06 - 0.83
End of Cycle 15	12	-0.12 (0.650)	-0.114	-1.00 - 1.21
End of Cycle 18	12	-0.48 (0.844)	-0.494	-1.65 - 1.50
End of Cycle 21	12	-0.16 (0.674)	-0.072	-1.20 - 1.22
End of Cycle 24	13	-0.23 (1.063)	-0.696	-1.72 - 1.95
End of Cycle 27	10	-0.25 (0.873)	-0.194	-1.72 - 1.13
End of Cycle 30	11	-0.28 (0.794)	-0.200	-1.72 - 1.27
End of Cycle 33	9	-0.53 (0.899)	-0.800	-1.62 - 1.17
End of Cycle 36	8	-0.28 (0.854)	-0.289	-1.52 - 1.27
End of Cycle 39	7	-0.29 (0.712)	-0.427	-0.88 - 1.11
End of Cycle 42	6	0.31 (0.658)	0.219	-0.71 - 1.17
End of Cycle 45	6	-0.39 (0.873)	-0.689	-1.37 - 1.01
End of Cycle 48	6	-0.33 (0.984)	-0.623	-1.23 - 1.11
End of Cycle 51	3	-0.17 (1.353)	-0.822	-1.07 - 1.39
End of Cycle 54	4	-0.71 (0.321)	-0.796	-1.00 - -0.27
End of Cycle 57	2	-1.09 (0.094)	-1.089	-1.16 - -1.02
End of Cycle 60	2	-0.97 (0.141)	-0.967	-1.07 - -0.87
End of Cycle 63	2	-1.04 (0.031)	-1.044	-1.07 - -1.02
End of Cycle 66	2	-1.17 (0.212)	-1.172	-1.32 - -1.02

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 10 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.91 (0.157)	-0.911	-1.02 - -0.80
End of Cycle 72	2	-1.07 (0.063)	-1.067	-1.11 - -1.02
End of Cycle 75	1	-1.22 (NE)	-1.222	-1.22 - -1.22
End of Cycle 78	2	-1.17 (0.283)	-1.167	-1.37 - -0.97
End of Cycle 81	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
End of Cycle 84	1	-0.81 (NE)	-0.811	-0.81 - -0.81
End of treatment	6	0.09 (1.032)	-0.156	-1.12 - 1.89

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 11 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	66	0.99 (0.772)	0.900	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	60	-0.15 (0.558)	-0.122	-1.21 - 1.42
End of Cycle 2	56	-0.15 (0.577)	-0.181	-1.34 - 2.02
End of Cycle 3	49	-0.29 (0.644)	-0.344	-1.37 - 1.92
End of Cycle 4	45	-0.35 (0.621)	-0.356	-1.58 - 1.13
End of Cycle 5	44	-0.35 (0.665)	-0.358	-1.69 - 1.54
End of Cycle 6	41	-0.28 (0.850)	-0.311	-1.63 - 3.60
End of Cycle 7	39	-0.36 (0.679)	-0.256	-1.89 - 1.08
End of Cycle 8	38	-0.43 (0.757)	-0.383	-2.08 - 1.87
End of Cycle 9	35	-0.46 (0.607)	-0.567	-2.09 - 0.72
End of Cycle 10	33	-0.53 (0.669)	-0.433	-2.09 - 0.87
End of Cycle 11	32	-0.46 (0.729)	-0.472	-2.09 - 0.96
End of Cycle 12	31	-0.40 (0.694)	-0.389	-1.83 - 1.06
End of Cycle 15	25	-0.52 (0.677)	-0.344	-1.84 - 0.66
End of Cycle 18	21	-0.46 (0.494)	-0.600	-1.48 - 0.47
End of Cycle 21	20	-0.66 (0.583)	-0.739	-1.88 - 0.68
End of Cycle 24	16	-0.51 (0.479)	-0.606	-1.38 - 0.21
End of Cycle 27	16	-0.49 (0.415)	-0.489	-1.43 - 0.00
End of Cycle 30	13	-0.60 (0.470)	-0.678	-1.62 - 0.17
End of Cycle 33	13	-0.39 (0.606)	-0.489	-1.58 - 0.90
End of Cycle 36	10	-0.57 (0.435)	-0.622	-1.40 - 0.00
End of Cycle 39	9	-0.55 (0.718)	-0.156	-1.83 - 0.06
End of Cycle 42	5	-0.63 (0.661)	-0.522	-1.67 - 0.00
End of Cycle 45	4	-0.51 (0.935)	-0.489	-1.63 - 0.56
End of Cycle 48	4	-0.72 (0.590)	-0.772	-1.38 - 0.06
End of Cycle 51	3	-0.33 (0.437)	-0.156	-0.82 - 0.00
End of Cycle 54	6	-0.22 (0.803)	-0.361	-1.00 - 1.22
End of Cycle 57	5	-0.16 (0.715)	-0.156	-1.00 - 0.91
End of Cycle 60	3	-0.14 (0.603)	0.100	-0.82 - 0.31
End of Cycle 63	2	0.30 (0.644)	0.300	-0.16 - 0.76
End of Cycle 66	3	-0.21 (0.591)	-0.156	-0.82 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 12 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	0.18 (0.471)	0.178	-0.16 - 0.51
End of Cycle 72	2	0.02 (0.251)	0.022	-0.16 - 0.20
End of Cycle 75	1	0.20 (NE)	0.200	0.20 - 0.20
End of Cycle 78	2	0.13 (0.047)	0.133	0.10 - 0.17
End of Cycle 81	1	0.67 (NE)	0.667	0.67 - 0.67
End of treatment	21	0.02 (0.721)	0.078	-0.94 - 2.19

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 13 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	1.15 (0.825)	1.028	0.00 - 2.67
End of Cycle 1	18	-0.15 (0.757)	-0.178	-1.26 - 1.59
End of Cycle 2	18	-0.23 (0.592)	-0.206	-1.42 - 0.86
End of Cycle 3	16	-0.43 (0.746)	-0.219	-1.79 - 0.88
End of Cycle 4	15	-0.49 (0.666)	-0.411	-1.59 - 0.91
End of Cycle 5	13	-0.63 (0.668)	-0.756	-1.74 - 0.30
End of Cycle 6	12	-0.58 (0.524)	-0.511	-1.74 - 0.06
End of Cycle 7	12	-0.53 (0.545)	-0.439	-1.38 - 0.31
End of Cycle 8	10	-0.56 (0.473)	-0.550	-1.28 - 0.16
End of Cycle 9	10	-0.48 (0.769)	-0.500	-1.74 - 1.04
End of Cycle 10	10	-0.57 (0.636)	-0.439	-1.74 - 0.16
End of Cycle 11	8	-0.71 (0.594)	-0.639	-1.74 - 0.20
End of Cycle 12	10	-0.65 (0.585)	-0.644	-1.74 - 0.16
End of Cycle 15	7	-0.42 (0.463)	-0.311	-1.07 - 0.06
End of Cycle 18	7	-0.53 (0.508)	-0.411	-1.28 - 0.06
End of Cycle 21	7	-0.58 (0.485)	-0.411	-1.39 - 0.00
End of Cycle 24	6	-0.32 (0.633)	-0.233	-1.37 - 0.40
End of Cycle 27	6	0.05 (0.486)	0.111	-0.53 - 0.82
End of Cycle 30	5	0.20 (0.778)	0.056	-0.78 - 1.38
End of Cycle 33	4	0.09 (0.348)	0.178	-0.37 - 0.37
End of Cycle 36	3	-0.12 (0.105)	-0.156	-0.20 - 0.00
End of Cycle 39	4	-0.44 (0.472)	-0.422	-1.02 - 0.11
End of Cycle 42	4	-0.43 (0.307)	-0.500	-0.72 - 0.00
End of Cycle 45	2	-0.69 (0.464)	-0.694	-1.02 - -0.37
End of Cycle 48	4	-0.19 (0.428)	-0.233	-0.62 - 0.31
End of Cycle 51	4	-0.28 (0.509)	-0.350	-0.71 - 0.30
End of Cycle 54	4	-0.34 (0.310)	-0.333	-0.71 - 0.00
End of Cycle 57	3	-0.09 (0.407)	0.000	-0.53 - 0.27
End of Cycle 60	3	-0.11 (0.319)	0.000	-0.47 - 0.14
End of Cycle 63	2	-0.16 (0.141)	-0.156	-0.26 - -0.06
End of Cycle 66	3	-0.33 (0.291)	-0.467	-0.53 - 0.00

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 14 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.19 (0.184)	-0.211	-0.37 - 0.00
End of Cycle 72	3	-0.26 (0.249)	-0.211	-0.53 - -0.04
End of Cycle 75	2	-0.26 (0.291)	-0.261	-0.47 - -0.06
End of Cycle 78	1	-0.47 (NE)	-0.467	-0.47 - -0.47
End of treatment	2	-0.17 (0.346)	-0.167	-0.41 - 0.08
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 15 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	47	1.03 (0.831)	0.844	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	43	-0.13 (0.645)	0.000	-1.38 - 1.59
End of Cycle 2	40	-0.05 (0.664)	0.000	-1.22 - 2.02
End of Cycle 3	36	-0.19 (0.665)	-0.042	-1.74 - 1.17
End of Cycle 4	33	-0.29 (0.602)	-0.222	-1.59 - 1.00
End of Cycle 5	32	-0.31 (0.648)	-0.350	-1.74 - 0.83
End of Cycle 6	29	-0.29 (0.940)	-0.387	-1.74 - 3.60
End of Cycle 7	26	-0.39 (0.687)	-0.406	-1.89 - 0.78
End of Cycle 8	27	-0.45 (0.823)	-0.411	-2.08 - 1.87
End of Cycle 9	25	-0.48 (0.702)	-0.411	-2.09 - 0.85
End of Cycle 10	25	-0.50 (0.720)	-0.411	-2.09 - 1.12
End of Cycle 11	25	-0.42 (0.844)	-0.400	-2.09 - 1.09
End of Cycle 12	24	-0.27 (0.702)	-0.322	-1.74 - 1.06
End of Cycle 15	20	-0.39 (0.688)	-0.278	-1.84 - 0.59
End of Cycle 18	16	-0.44 (0.786)	-0.450	-1.48 - 1.50
End of Cycle 21	17	-0.49 (0.757)	-0.411	-1.88 - 1.22
End of Cycle 24	12	-0.63 (0.775)	-0.748	-1.72 - 1.28
End of Cycle 27	13	-0.34 (0.675)	-0.289	-1.72 - 1.13
End of Cycle 30	12	-0.37 (0.756)	-0.411	-1.72 - 1.27
End of Cycle 33	13	-0.37 (0.686)	-0.489	-1.62 - 1.17
End of Cycle 36	11	-0.34 (0.721)	-0.333	-1.52 - 1.27
End of Cycle 39	11	-0.31 (0.706)	-0.156	-1.53 - 1.11
End of Cycle 42	8	0.09 (0.549)	0.050	-0.82 - 1.17
End of Cycle 45	6	-0.08 (0.887)	0.058	-1.37 - 1.01
End of Cycle 48	6	-0.21 (0.813)	-0.183	-1.23 - 1.11
End of Cycle 51	6	-0.11 (0.860)	-0.078	-1.07 - 1.39
End of Cycle 54	7	-0.15 (0.721)	-0.156	-1.00 - 1.22
End of Cycle 57	6	-0.16 (0.686)	-0.078	-1.16 - 0.91
End of Cycle 60	5	-0.30 (0.609)	0.000	-1.07 - 0.31
End of Cycle 63	4	-0.13 (0.746)	-0.106	-1.07 - 0.76
End of Cycle 66	5	-0.39 (0.674)	-0.156	-1.32 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 16 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.11 (0.540)	-0.078	-0.80 - 0.51
End of Cycle 72	4	-0.28 (0.575)	-0.100	-1.11 - 0.20
End of Cycle 75	2	0.07 (0.181)	0.072	-0.06 - 0.20
End of Cycle 78	3	-0.37 (0.867)	0.100	-1.37 - 0.17
End of Cycle 81	1	0.67 (NE)	0.667	0.67 - 0.67
End of treatment	10	-0.14 (0.375)	-0.256	-0.64 - 0.48
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 17 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	59	1.08 (0.729)	1.022	0.00 - 2.72
End of Cycle 1	53	-0.19 (0.605)	-0.200	-1.24 - 1.42
End of Cycle 2	53	-0.27 (0.608)	-0.244	-1.42 - 1.83
End of Cycle 3	46	-0.38 (0.717)	-0.503	-1.79 - 1.92
End of Cycle 4	45	-0.43 (0.669)	-0.533	-1.43 - 1.67
End of Cycle 5	42	-0.45 (0.682)	-0.533	-1.65 - 1.54
End of Cycle 6	40	-0.45 (0.564)	-0.467	-1.65 - 0.72
End of Cycle 7	40	-0.43 (0.637)	-0.456	-1.84 - 1.08
End of Cycle 8	37	-0.39 (0.582)	-0.367	-1.49 - 1.02
End of Cycle 9	34	-0.37 (0.600)	-0.550	-1.63 - 1.04
End of Cycle 10	34	-0.51 (0.619)	-0.467	-1.72 - 0.87
End of Cycle 11	30	-0.47 (0.615)	-0.533	-1.83 - 0.87
End of Cycle 12	31	-0.52 (0.587)	-0.467	-1.83 - 0.91
End of Cycle 15	24	-0.40 (0.633)	-0.267	-1.63 - 1.21
End of Cycle 18	24	-0.50 (0.466)	-0.550	-1.65 - 0.47
End of Cycle 21	22	-0.48 (0.518)	-0.678	-1.04 - 0.68
End of Cycle 24	23	-0.24 (0.731)	-0.400	-1.38 - 1.95
End of Cycle 27	19	-0.29 (0.599)	-0.200	-1.43 - 0.82
End of Cycle 30	17	-0.32 (0.683)	-0.511	-1.62 - 1.38
End of Cycle 33	13	-0.35 (0.745)	-0.400	-1.58 - 0.90
End of Cycle 36	10	-0.46 (0.497)	-0.383	-1.40 - 0.28
End of Cycle 39	9	-0.59 (0.585)	-0.427	-1.83 - 0.06
End of Cycle 42	7	-0.54 (0.744)	-0.533	-1.67 - 0.87
End of Cycle 45	6	-0.88 (0.438)	-0.851	-1.63 - -0.37
End of Cycle 48	8	-0.55 (0.689)	-0.672	-1.38 - 0.59
End of Cycle 51	4	-0.48 (0.525)	-0.706	-0.82 - 0.30
End of Cycle 54	7	-0.65 (0.266)	-0.711	-1.00 - -0.20
End of Cycle 57	4	-0.57 (0.603)	-0.767	-1.02 - 0.27
End of Cycle 60	3	-0.40 (0.509)	-0.467	-0.87 - 0.14
End of Cycle 63	2	-0.64 (0.542)	-0.639	-1.02 - -0.26
End of Cycle 66	3	-0.67 (0.303)	-0.533	-1.02 - -0.47

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 18 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.53 (0.430)	-0.367	-1.02 - -0.21
End of Cycle 72	3	-0.59 (0.408)	-0.533	-1.02 - -0.21
End of Cycle 75	2	-0.84 (0.534)	-0.844	-1.22 - -0.47
End of Cycle 78	2	-0.72 (0.354)	-0.717	-0.97 - -0.47
End of Cycle 81	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
End of Cycle 84	1	-0.81 (NE)	-0.811	-0.81 - -0.81
End of treatment	19	0.11 (0.890)	0.211	-1.12 - 2.19

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 19 of 48)

MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: <5%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	1	1.99 (NE)	1.989	1.99 - 1.99
End of Cycle 1	1	-0.74 (NE)	-0.744	-0.74 - -0.74
End of Cycle 2	1	-0.18 (NE)	-0.178	-0.18 - -0.18
End of Cycle 3	1	-0.98 (NE)	-0.978	-0.98 - -0.98
End of Cycle 4	1	-1.58 (NE)	-1.578	-1.58 - -1.58
End of Cycle 5	1	-1.22 (NE)	-1.222	-1.22 - -1.22
End of Cycle 6	1	-1.13 (NE)	-1.133	-1.13 - -1.13
End of Cycle 7	1	-1.63 (NE)	-1.633	-1.63 - -1.63
End of Cycle 8	1	-1.73 (NE)	-1.733	-1.73 - -1.73
End of Cycle 9	1	-1.32 (NE)	-1.322	-1.32 - -1.32
End of Cycle 10	1	-1.24 (NE)	-1.239	-1.24 - -1.24
End of Cycle 11	1	-1.79 (NE)	-1.789	-1.79 - -1.79
End of Cycle 12	1	-0.96 (NE)	-0.956	-0.96 - -0.96
End of Cycle 15	1	-1.79 (NE)	-1.789	-1.79 - -1.79
End of Cycle 18	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of Cycle 21	1	-1.58 (NE)	-1.578	-1.58 - -1.58

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 20 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	45	1.16 (0.781)	1.067	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	43	-0.13 (0.641)	-0.044	-1.38 - 1.42
End of Cycle 2	38	-0.14 (0.698)	-0.183	-1.34 - 2.02
End of Cycle 3	29	-0.34 (0.822)	-0.517	-1.74 - 1.92
End of Cycle 4	27	-0.43 (0.650)	-0.389	-1.59 - 1.13
End of Cycle 5	26	-0.45 (0.695)	-0.442	-1.74 - 0.83
End of Cycle 6	24	-0.52 (0.700)	-0.494	-1.74 - 0.72
End of Cycle 7	24	-0.43 (0.679)	-0.478	-1.89 - 0.67
End of Cycle 8	22	-0.48 (0.678)	-0.539	-2.08 - 1.02
End of Cycle 9	20	-0.55 (0.709)	-0.650	-2.09 - 0.85
End of Cycle 10	22	-0.54 (0.817)	-0.560	-2.09 - 1.12
End of Cycle 11	20	-0.35 (0.891)	-0.556	-2.09 - 1.09
End of Cycle 12	18	-0.39 (0.718)	-0.444	-1.74 - 0.91
End of Cycle 15	12	-0.47 (0.707)	-0.506	-1.84 - 0.66
End of Cycle 18	11	-0.74 (0.669)	-0.656	-1.65 - 0.47
End of Cycle 21	10	-0.56 (0.789)	-0.661	-1.88 - 0.68
End of Cycle 24	10	-0.44 (0.958)	-0.672	-1.37 - 1.95
End of Cycle 27	7	-0.29 (0.450)	-0.289	-0.77 - 0.51
End of Cycle 30	9	-0.45 (0.507)	-0.667	-0.97 - 0.51
End of Cycle 33	8	-0.42 (0.573)	-0.506	-1.22 - 0.70
End of Cycle 36	4	-0.56 (0.174)	-0.594	-0.72 - -0.33
End of Cycle 39	4	-0.74 (0.623)	-0.700	-1.53 - -0.01
End of Cycle 42	2	-0.21 (0.440)	-0.211	-0.52 - 0.10
End of Cycle 45	2	-0.28 (0.774)	-0.275	-0.82 - 0.27
End of Cycle 48	3	-0.77 (0.430)	-0.722	-1.22 - -0.37
End of Cycle 51	3	-0.63 (0.559)	-0.822	-1.07 - 0.00
End of Cycle 54	4	-0.57 (0.420)	-0.639	-1.00 - 0.00
End of Cycle 57	3	-0.73 (0.632)	-1.022	-1.16 - 0.00
End of Cycle 60	2	-0.97 (0.141)	-0.967	-1.07 - -0.87
End of Cycle 63	2	-1.04 (0.031)	-1.044	-1.07 - -1.02
End of Cycle 66	2	-1.17 (0.212)	-1.172	-1.32 - -1.02

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 21 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	-0.91 (0.157)	-0.911	-1.02 - -0.80
End of Cycle 72	2	-1.07 (0.063)	-1.067	-1.11 - -1.02
End of Cycle 75	1	-1.22 (NE)	-1.222	-1.22 - -1.22
End of Cycle 78	2	-1.17 (0.283)	-1.167	-1.37 - -0.97
End of Cycle 81	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
End of Cycle 84	1	-0.81 (NE)	-0.811	-0.81 - -0.81
End of treatment	19	0.15 (0.847)	0.211	-0.94 - 2.19

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 22 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	21	0.99 (0.741)	0.880	0.00 - 2.10
End of Cycle 1	18	-0.01 (0.700)	0.022	-1.23 - 1.59
End of Cycle 2	18	-0.13 (0.683)	-0.106	-1.23 - 1.49
End of Cycle 3	17	-0.23 (0.577)	-0.211	-1.33 - 0.83
End of Cycle 4	15	-0.27 (0.492)	-0.400	-1.38 - 0.47
End of Cycle 5	14	-0.28 (0.577)	-0.278	-1.43 - 0.74
End of Cycle 6	13	-0.41 (0.458)	-0.411	-1.39 - 0.36
End of Cycle 7	13	-0.42 (0.716)	-0.411	-1.84 - 0.78
End of Cycle 8	13	-0.53 (0.620)	-0.411	-1.50 - 0.28
End of Cycle 9	11	-0.44 (0.545)	-0.678	-1.06 - 0.69
End of Cycle 10	11	-0.48 (0.582)	-0.411	-1.38 - 0.28
End of Cycle 11	11	-0.46 (0.668)	-0.411	-1.72 - 0.63
End of Cycle 12	11	-0.30 (0.655)	-0.356	-1.60 - 0.83
End of Cycle 15	10	-0.40 (0.602)	-0.311	-1.49 - 0.59
End of Cycle 18	9	-0.29 (0.830)	-0.411	-1.31 - 1.50
End of Cycle 21	10	-0.37 (0.734)	-0.544	-1.20 - 1.22
End of Cycle 24	7	-0.52 (0.907)	-0.696	-1.72 - 1.28
End of Cycle 27	8	-0.42 (0.848)	-0.544	-1.72 - 1.13
End of Cycle 30	5	-0.36 (1.115)	-0.547	-1.72 - 1.27
End of Cycle 33	6	-0.34 (0.990)	-0.439	-1.62 - 1.17
End of Cycle 36	5	-0.40 (1.079)	-0.878	-1.52 - 1.27
End of Cycle 39	5	-0.10 (0.824)	0.000	-0.88 - 1.11
End of Cycle 42	5	0.12 (0.674)	0.000	-0.71 - 1.17
End of Cycle 45	4	-0.17 (1.134)	-0.162	-1.37 - 1.01
End of Cycle 48	4	-0.25 (1.045)	-0.440	-1.23 - 1.11
End of Cycle 51	2	0.69 (0.982)	0.694	0.00 - 1.39
End of Cycle 54	4	0.02 (0.883)	-0.133	-0.88 - 1.22
End of Cycle 57	2	0.46 (0.644)	0.456	0.00 - 0.91
End of Cycle 60	2	0.16 (0.220)	0.156	0.00 - 0.31
End of Cycle 63	2	0.35 (0.574)	0.350	-0.06 - 0.76
End of Cycle 66	2	0.18 (0.251)	0.178	0.00 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 23 of 48)

MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	2	0.26 (0.361)	0.256	0.00 - 0.51
End of Cycle 72	2	0.08 (0.173)	0.078	-0.04 - 0.20
End of Cycle 75	2	0.07 (0.181)	0.072	-0.06 - 0.20
End of Cycle 78	1	0.17 (NE)	0.167	0.17 - 0.17
End of Cycle 81	1	0.67 (NE)	0.667	0.67 - 0.67
End of treatment	2	-0.08 (0.471)	-0.078	-0.41 - 0.26
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 24 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	26	1.16 (0.779)	1.078	0.00 - 2.67
End of Cycle 1	21	-0.38 (0.580)	-0.433	-1.24 - 0.66
End of Cycle 2	24	-0.21 (0.658)	-0.214	-1.42 - 1.83
End of Cycle 3	24	-0.31 (0.660)	-0.309	-1.79 - 1.33
End of Cycle 4	23	-0.39 (0.679)	-0.356	-1.43 - 1.67
End of Cycle 5	22	-0.40 (0.785)	-0.444	-1.48 - 1.54
End of Cycle 6	20	-0.28 (1.045)	-0.361	-1.63 - 3.60
End of Cycle 7	18	-0.40 (0.677)	-0.439	-1.43 - 1.08
End of Cycle 8	18	-0.29 (0.802)	-0.250	-1.48 - 1.87
End of Cycle 9	18	-0.46 (0.565)	-0.489	-1.63 - 0.37
End of Cycle 10	16	-0.59 (0.527)	-0.467	-1.63 - 0.14
End of Cycle 11	15	-0.58 (0.596)	-0.511	-1.83 - 0.40
End of Cycle 12	16	-0.61 (0.556)	-0.589	-1.83 - 0.22
End of Cycle 15	13	-0.48 (0.518)	-0.267	-1.63 - 0.06
End of Cycle 18	13	-0.44 (0.351)	-0.378	-1.13 - 0.06
End of Cycle 21	12	-0.50 (0.402)	-0.494	-1.02 - 0.00
End of Cycle 24	12	-0.49 (0.502)	-0.517	-1.38 - 0.13
End of Cycle 27	12	-0.39 (0.545)	-0.172	-1.43 - 0.20
End of Cycle 30	11	-0.40 (0.565)	-0.156	-1.62 - 0.36
End of Cycle 33	10	-0.36 (0.695)	-0.383	-1.58 - 0.90
End of Cycle 36	9	-0.39 (0.480)	-0.200	-1.40 - 0.08
End of Cycle 39	9	-0.38 (0.591)	-0.311	-1.83 - 0.13
End of Cycle 42	5	-0.51 (0.727)	-0.467	-1.67 - 0.29
End of Cycle 45	4	-0.68 (0.658)	-0.461	-1.63 - -0.16
End of Cycle 48	4	-0.37 (0.746)	-0.206	-1.38 - 0.31
End of Cycle 51	3	-0.19 (0.501)	-0.156	-0.70 - 0.30
End of Cycle 54	4	-0.46 (0.388)	-0.333	-1.00 - -0.16
End of Cycle 57	4	-0.36 (0.540)	-0.344	-1.00 - 0.27
End of Cycle 60	3	-0.07 (0.341)	0.100	-0.47 - 0.14
End of Cycle 63	2	-0.21 (0.071)	-0.206	-0.26 - -0.16
End of Cycle 66	3	-0.39 (0.202)	-0.467	-0.53 - -0.16

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 25 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.24 (0.109)	-0.211	-0.37 - -0.16
End of Cycle 72	3	-0.30 (0.204)	-0.211	-0.53 - -0.16
End of Cycle 75	1	-0.47 (NE)	-0.467	-0.47 - -0.47
End of Cycle 78	2	-0.18 (0.401)	-0.183	-0.47 - 0.10
End of treatment	6	-0.22 (0.590)	-0.061	-1.12 - 0.52

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 26 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 76-100%

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	0.54 (0.605)	0.300	0.00 - 2.17
End of Cycle 1	13	-0.09 (0.455)	0.000	-0.99 - 0.63
End of Cycle 2	12	-0.30 (0.355)	-0.228	-1.02 - 0.07
End of Cycle 3	11	-0.19 (0.660)	-0.200	-1.02 - 1.17
End of Cycle 4	12	-0.23 (0.687)	-0.300	-1.10 - 1.00
End of Cycle 5	11	-0.29 (0.449)	-0.200	-1.02 - 0.30
End of Cycle 6	11	-0.20 (0.389)	-0.067	-0.82 - 0.45
End of Cycle 7	10	-0.28 (0.398)	-0.300	-0.82 - 0.31
End of Cycle 8	10	-0.22 (0.472)	-0.300	-0.82 - 0.80
End of Cycle 9	9	0.08 (0.555)	0.013	-0.82 - 1.04
End of Cycle 10	9	-0.21 (0.501)	-0.187	-1.02 - 0.62
End of Cycle 11	8	-0.23 (0.376)	-0.210	-0.82 - 0.21
End of Cycle 12	9	-0.15 (0.629)	-0.200	-1.02 - 1.06
End of Cycle 15	8	0.03 (0.621)	-0.077	-0.82 - 1.21
End of Cycle 18	6	-0.30 (0.532)	-0.211	-1.02 - 0.29
End of Cycle 21	6	-0.35 (0.470)	-0.200	-1.02 - 0.21
End of Cycle 24	6	0.13 (0.583)	0.234	-0.82 - 0.74
End of Cycle 27	5	0.02 (0.649)	-0.187	-0.82 - 0.82
End of Cycle 30	4	0.11 (0.926)	-0.056	-0.82 - 1.38
End of Cycle 33	2	-0.23 (0.841)	-0.228	-0.82 - 0.37
End of Cycle 36	3	-0.18 (0.572)	0.000	-0.82 - 0.28
End of Cycle 39	2	-0.92 (0.141)	-0.922	-1.02 - -0.82
End of Cycle 42	3	-0.23 (0.948)	-0.722	-0.82 - 0.87
End of Cycle 45	2	-0.92 (0.141)	-0.922	-1.02 - -0.82
End of Cycle 48	3	-0.29 (0.764)	-0.622	-0.82 - 0.59
End of Cycle 51	2	-0.77 (0.079)	-0.767	-0.82 - -0.71
End of Cycle 54	2	-0.77 (0.079)	-0.767	-0.82 - -0.71
End of Cycle 57	1	-0.57 (NE)	-0.567	-0.57 - -0.57
End of Cycle 60	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of Cycle 66	1	-0.82 (NE)	-0.822	-0.82 - -0.82
End of treatment	2	-0.41 (0.008)	-0.406	-0.41 - -0.40

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 27 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: <65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	63	1.16 (0.736)	1.033	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	58	-0.26 (0.677)	-0.356	-1.38 - 1.59
End of Cycle 2	56	-0.23 (0.749)	-0.361	-1.42 - 2.02
End of Cycle 3	52	-0.38 (0.725)	-0.533	-1.79 - 1.33
End of Cycle 4	50	-0.48 (0.631)	-0.528	-1.59 - 1.67
End of Cycle 5	49	-0.50 (0.688)	-0.600	-1.74 - 1.54
End of Cycle 6	44	-0.60 (0.544)	-0.522	-1.74 - 0.50
End of Cycle 7	41	-0.59 (0.631)	-0.622	-1.89 - 1.08
End of Cycle 8	42	-0.57 (0.614)	-0.600	-2.08 - 0.80
End of Cycle 9	40	-0.52 (0.680)	-0.628	-2.09 - 1.04
End of Cycle 10	38	-0.65 (0.682)	-0.643	-2.09 - 1.12
End of Cycle 11	36	-0.63 (0.697)	-0.661	-2.09 - 1.09
End of Cycle 12	37	-0.56 (0.582)	-0.567	-1.83 - 0.83
End of Cycle 15	29	-0.45 (0.646)	-0.400	-1.84 - 1.21
End of Cycle 18	28	-0.59 (0.648)	-0.675	-1.65 - 1.50
End of Cycle 21	29	-0.50 (0.621)	-0.656	-1.88 - 1.22
End of Cycle 24	27	-0.36 (0.848)	-0.633	-1.72 - 1.95
End of Cycle 27	24	-0.33 (0.701)	-0.244	-1.72 - 1.13
End of Cycle 30	23	-0.37 (0.764)	-0.556	-1.72 - 1.38
End of Cycle 33	21	-0.47 (0.709)	-0.667	-1.62 - 1.17
End of Cycle 36	19	-0.41 (0.637)	-0.333	-1.52 - 1.27
End of Cycle 39	17	-0.52 (0.676)	-0.533	-1.83 - 1.11
End of Cycle 42	13	-0.19 (0.750)	-0.156	-1.67 - 1.17
End of Cycle 45	12	-0.48 (0.786)	-0.689	-1.63 - 1.01
End of Cycle 48	12	-0.41 (0.784)	-0.544	-1.38 - 1.11
End of Cycle 51	8	-0.32 (0.819)	-0.706	-1.07 - 1.39
End of Cycle 54	11	-0.45 (0.636)	-0.711	-1.00 - 1.22
End of Cycle 57	8	-0.41 (0.716)	-0.550	-1.16 - 0.91
End of Cycle 60	7	-0.38 (0.562)	-0.467	-1.07 - 0.31
End of Cycle 63	5	-0.35 (0.747)	-0.256	-1.07 - 0.76
End of Cycle 66	7	-0.57 (0.559)	-0.533	-1.32 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 28 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: <65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	6	-0.34 (0.539)	-0.289	-1.02 - 0.51
End of Cycle 72	6	-0.47 (0.517)	-0.372	-1.11 - 0.20
End of Cycle 75	3	-0.50 (0.712)	-0.467	-1.22 - 0.20
End of Cycle 78	5	-0.51 (0.666)	-0.467	-1.37 - 0.17
End of Cycle 81	2	-0.05 (1.014)	-0.050	-0.77 - 0.67
End of Cycle 84	1	-0.81 (NE)	-0.811	-0.81 - -0.81
End of treatment	17	-0.19 (0.693)	-0.400	-1.12 - 1.89
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 29 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: >=65 years

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	43	0.91 (0.810)	0.878	0.00 - 2.72
End of Cycle 1	38	-0.01 (0.494)	0.000	-1.09 - 1.42
End of Cycle 2	37	-0.10 (0.420)	-0.044	-1.34 - 0.70
End of Cycle 3	30	-0.16 (0.634)	-0.064	-1.34 - 1.92
End of Cycle 4	28	-0.18 (0.626)	-0.072	-1.58 - 1.13
End of Cycle 5	25	-0.17 (0.576)	0.000	-1.43 - 0.82
End of Cycle 6	25	-0.02 (0.903)	0.000	-1.39 - 3.60
End of Cycle 7	25	-0.12 (0.590)	0.000	-1.84 - 0.67
End of Cycle 8	22	-0.13 (0.743)	-0.036	-1.73 - 1.87
End of Cycle 9	19	-0.21 (0.508)	0.000	-1.32 - 0.72
End of Cycle 10	21	-0.25 (0.535)	-0.187	-1.38 - 0.87
End of Cycle 11	19	-0.10 (0.650)	0.000	-1.79 - 0.96
End of Cycle 12	18	-0.10 (0.676)	0.007	-1.60 - 1.06
End of Cycle 15	15	-0.28 (0.668)	-0.106	-1.79 - 0.66
End of Cycle 18	12	-0.22 (0.407)	-0.217	-0.88 - 0.47
End of Cycle 21	10	-0.46 (0.667)	-0.439	-1.58 - 0.68
End of Cycle 24	8	-0.42 (0.346)	-0.478	-0.81 - 0.07
End of Cycle 27	8	-0.24 (0.291)	-0.193	-0.68 - 0.11
End of Cycle 30	6	-0.23 (0.409)	-0.100	-0.91 - 0.17
End of Cycle 33	5	0.08 (0.513)	0.000	-0.52 - 0.90
End of Cycle 36	2	-0.26 (0.369)	-0.261	-0.52 - 0.00
End of Cycle 39	3	0.03 (0.068)	0.000	-0.01 - 0.11
End of Cycle 42	2	-0.26 (0.369)	-0.261	-0.52 - 0.00
End of Cycle 48	2	-0.36 (0.511)	-0.361	-0.72 - 0.00
End of Cycle 51	2	0.00 (0.000)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 54	3	-0.19 (0.327)	0.000	-0.57 - 0.00
End of Cycle 57	2	0.00 (0.000)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 60	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 63	1	-0.06 (NE)	-0.056	-0.06 - -0.06
End of Cycle 66	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 69	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 30 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: >=65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 72	1	-0.04 (NE)	-0.044	-0.04 - -0.04
End of Cycle 75	1	-0.06 (NE)	-0.056	-0.06 - -0.06
End of treatment	12	0.33 (0.759)	0.317	-0.81 - 2.19

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 31 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Male

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	69	1.07 (0.741)	1.011	0.00 - 2.72
End of Cycle 1	63	-0.14 (0.666)	-0.144	-1.38 - 1.59
End of Cycle 2	60	-0.17 (0.680)	-0.200	-1.42 - 2.02
End of Cycle 3	52	-0.37 (0.691)	-0.387	-1.79 - 1.92
End of Cycle 4	48	-0.48 (0.640)	-0.511	-1.59 - 1.13
End of Cycle 5	48	-0.39 (0.706)	-0.456	-1.74 - 1.54
End of Cycle 6	45	-0.41 (0.568)	-0.411	-1.74 - 0.72
End of Cycle 7	44	-0.38 (0.619)	-0.456	-1.84 - 1.08
End of Cycle 8	41	-0.49 (0.645)	-0.567	-1.73 - 1.02
End of Cycle 9	39	-0.41 (0.621)	-0.511	-1.74 - 1.04
End of Cycle 10	37	-0.55 (0.654)	-0.500	-1.74 - 1.12
End of Cycle 11	34	-0.45 (0.707)	-0.533	-1.79 - 1.09
End of Cycle 12	36	-0.43 (0.660)	-0.439	-1.74 - 1.06
End of Cycle 15	27	-0.43 (0.653)	-0.400	-1.79 - 1.21
End of Cycle 18	26	-0.51 (0.468)	-0.544	-1.38 - 0.47
End of Cycle 21	25	-0.59 (0.495)	-0.667	-1.58 - 0.68
End of Cycle 24	22	-0.40 (0.534)	-0.478	-1.37 - 0.74
End of Cycle 27	21	-0.28 (0.501)	-0.200	-1.33 - 0.82
End of Cycle 30	19	-0.24 (0.554)	-0.200	-0.91 - 1.38
End of Cycle 33	15	-0.34 (0.558)	-0.522	-0.89 - 0.90
End of Cycle 36	14	-0.35 (0.388)	-0.267	-0.89 - 0.28
End of Cycle 39	12	-0.38 (0.391)	-0.369	-1.02 - 0.13
End of Cycle 42	9	-0.21 (0.536)	-0.467	-0.72 - 0.87
End of Cycle 45	5	-0.43 (0.530)	-0.367	-1.02 - 0.27
End of Cycle 48	8	-0.26 (0.525)	-0.417	-0.88 - 0.59
End of Cycle 51	6	-0.39 (0.518)	-0.428	-1.07 - 0.30
End of Cycle 54	8	-0.50 (0.359)	-0.517	-1.00 - 0.00
End of Cycle 57	5	-0.32 (0.552)	-0.156	-1.16 - 0.27
End of Cycle 60	4	-0.32 (0.569)	-0.183	-1.07 - 0.14
End of Cycle 63	3	-0.49 (0.500)	-0.256	-1.07 - -0.16
End of Cycle 66	4	-0.62 (0.497)	-0.500	-1.32 - -0.16

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 32 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Male

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.38 (0.292)	-0.289	-0.80 - -0.16
End of Cycle 72	4	-0.50 (0.438)	-0.372	-1.11 - -0.16
End of Cycle 75	1	-0.47 (NE)	-0.467	-0.47 - -0.47
End of Cycle 78	3	-0.58 (0.740)	-0.467	-1.37 - 0.10
End of treatment	19	-0.03 (0.768)	0.000	-1.12 - 2.19
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 33 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Female

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	37	1.03 (0.838)	1.000	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	33	-0.22 (0.529)	-0.167	-1.24 - 0.66
End of Cycle 2	33	-0.19 (0.568)	-0.183	-1.22 - 1.83
End of Cycle 3	30	-0.17 (0.702)	-0.225	-1.37 - 1.33
End of Cycle 4	30	-0.20 (0.614)	-0.278	-1.27 - 1.67
End of Cycle 5	26	-0.39 (0.600)	-0.283	-1.65 - 0.82
End of Cycle 6	24	-0.34 (1.007)	-0.422	-1.65 - 3.60
End of Cycle 7	22	-0.48 (0.726)	-0.300	-1.89 - 0.78
End of Cycle 8	23	-0.29 (0.757)	-0.187	-2.08 - 1.87
End of Cycle 9	20	-0.44 (0.695)	-0.411	-2.09 - 0.69
End of Cycle 10	22	-0.43 (0.671)	-0.339	-2.09 - 0.62
End of Cycle 11	21	-0.43 (0.762)	-0.089	-2.09 - 0.63
End of Cycle 12	19	-0.38 (0.635)	-0.356	-1.83 - 0.83
End of Cycle 15	17	-0.33 (0.663)	-0.122	-1.84 - 0.59
End of Cycle 18	14	-0.42 (0.821)	-0.439	-1.65 - 1.50
End of Cycle 21	14	-0.31 (0.797)	-0.139	-1.88 - 1.22
End of Cycle 24	13	-0.34 (1.062)	-0.678	-1.72 - 1.95
End of Cycle 27	11	-0.37 (0.829)	-0.189	-1.72 - 1.13
End of Cycle 30	10	-0.54 (0.922)	-0.750	-1.72 - 1.27
End of Cycle 33	11	-0.40 (0.890)	-0.400	-1.62 - 1.17
End of Cycle 36	7	-0.49 (0.953)	-0.722	-1.52 - 1.27
End of Cycle 39	8	-0.52 (0.950)	-0.583	-1.83 - 1.11
End of Cycle 42	6	-0.20 (0.960)	0.000	-1.67 - 1.17
End of Cycle 45	7	-0.52 (0.970)	-0.822	-1.63 - 1.01
End of Cycle 48	6	-0.59 (0.973)	-1.022	-1.38 - 1.11
End of Cycle 51	4	-0.06 (1.043)	-0.411	-0.82 - 1.39
End of Cycle 54	6	-0.26 (0.816)	-0.489	-1.00 - 1.22
End of Cycle 57	5	-0.34 (0.811)	-0.567	-1.02 - 0.91
End of Cycle 60	4	-0.34 (0.591)	-0.411	-0.87 - 0.31
End of Cycle 63	3	-0.11 (0.890)	-0.056	-1.02 - 0.76
End of Cycle 66	4	-0.37 (0.657)	-0.411	-1.02 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 34 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Female

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.17 (0.781)	0.000	-1.02 - 0.51
End of Cycle 72	3	-0.29 (0.647)	-0.044	-1.02 - 0.20
End of Cycle 75	3	-0.36 (0.758)	-0.056	-1.22 - 0.20
End of Cycle 78	2	-0.40 (0.801)	-0.400	-0.97 - 0.17
End of Cycle 81	2	-0.05 (1.014)	-0.050	-0.77 - 0.67
End of Cycle 84	1	-0.81 (NE)	-0.811	-0.81 - -0.81
End of treatment	10	0.12 (0.757)	0.022	-0.81 - 1.89

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 35 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	0.92 (0.746)	0.778	0.00 - 2.17
End of Cycle 1	18	-0.09 (0.738)	-0.183	-1.38 - 1.59
End of Cycle 2	19	-0.15 (0.513)	-0.089	-1.06 - 0.86
End of Cycle 3	16	-0.42 (0.533)	-0.322	-1.37 - 0.62
End of Cycle 4	16	-0.31 (0.612)	-0.356	-1.32 - 0.91
End of Cycle 5	15	-0.41 (0.609)	-0.189	-1.69 - 0.47
End of Cycle 6	15	-0.41 (0.633)	-0.400	-1.63 - 0.72
End of Cycle 7	14	-0.36 (0.457)	-0.439	-1.10 - 0.36
End of Cycle 8	12	-0.50 (0.516)	-0.406	-1.48 - 0.16
End of Cycle 9	13	-0.41 (0.555)	-0.400	-1.63 - 0.27
End of Cycle 10	13	-0.38 (0.640)	-0.400	-1.63 - 0.62
End of Cycle 11	12	-0.43 (0.645)	-0.356	-1.83 - 0.38
End of Cycle 12	12	-0.51 (0.615)	-0.406	-1.83 - 0.51
End of Cycle 15	10	-0.29 (0.597)	-0.217	-1.63 - 0.66
End of Cycle 18	8	-0.21 (0.624)	-0.067	-1.38 - 0.47
End of Cycle 21	10	-0.22 (0.492)	-0.256	-1.02 - 0.68
End of Cycle 24	8	-0.38 (0.622)	-0.406	-1.38 - 0.61
End of Cycle 27	8	-0.25 (0.520)	-0.094	-1.43 - 0.20
End of Cycle 30	6	-0.56 (0.690)	-0.617	-1.62 - 0.36
End of Cycle 33	6	-0.43 (0.704)	-0.367	-1.58 - 0.36
End of Cycle 36	6	-0.39 (0.507)	-0.222	-1.40 - 0.00
End of Cycle 39	5	-0.64 (0.714)	-0.344	-1.83 - 0.00
End of Cycle 42	4	-0.51 (0.811)	-0.233	-1.67 - 0.10
End of Cycle 45	4	-0.34 (0.983)	-0.142	-1.63 - 0.56
End of Cycle 48	3	-0.48 (0.850)	-0.367	-1.38 - 0.31
End of Cycle 51	2	-0.38 (0.966)	-0.383	-1.07 - 0.30
End of Cycle 54	4	-0.31 (1.053)	-0.733	-1.00 - 1.22
End of Cycle 57	4	-0.24 (1.000)	-0.367	-1.16 - 0.91
End of Cycle 60	3	-0.20 (0.752)	0.144	-1.07 - 0.31
End of Cycle 63	2	-0.16 (1.289)	-0.156	-1.07 - 0.76
End of Cycle 66	3	-0.48 (0.839)	-0.467	-1.32 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 36 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	-0.17 (0.657)	-0.211	-0.80 - 0.51
End of Cycle 72	3	-0.37 (0.671)	-0.211	-1.11 - 0.20
End of Cycle 75	2	-0.13 (0.471)	-0.133	-0.47 - 0.20
End of Cycle 78	3	-0.56 (0.771)	-0.467	-1.37 - 0.17
End of Cycle 81	1	0.67 (NE)	0.667	0.67 - 0.67
End of treatment	7	-0.14 (0.440)	-0.400	-0.62 - 0.60
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 37 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	48	0.97 (0.736)	0.939	0.00 - 2.67
End of Cycle 1	43	-0.23 (0.533)	-0.089	-1.26 - 0.66
End of Cycle 2	43	-0.21 (0.641)	-0.211	-1.42 - 1.83
End of Cycle 3	38	-0.26 (0.798)	-0.253	-1.79 - 1.92
End of Cycle 4	39	-0.41 (0.677)	-0.511	-1.59 - 1.67
End of Cycle 5	38	-0.39 (0.735)	-0.358	-1.74 - 1.54
End of Cycle 6	35	-0.32 (0.871)	-0.400	-1.74 - 3.60
End of Cycle 7	32	-0.41 (0.710)	-0.378	-1.65 - 1.08
End of Cycle 8	33	-0.34 (0.682)	-0.256	-1.73 - 1.87
End of Cycle 9	28	-0.36 (0.674)	-0.522	-1.74 - 1.04
End of Cycle 10	28	-0.48 (0.651)	-0.469	-1.74 - 1.12
End of Cycle 11	27	-0.43 (0.752)	-0.456	-1.79 - 1.09
End of Cycle 12	26	-0.33 (0.685)	-0.310	-1.74 - 1.06
End of Cycle 15	21	-0.35 (0.599)	-0.256	-1.79 - 0.59
End of Cycle 18	21	-0.53 (0.679)	-0.694	-1.65 - 1.50
End of Cycle 21	18	-0.59 (0.697)	-0.850	-1.58 - 1.22
End of Cycle 24	15	-0.41 (0.969)	-0.667	-1.72 - 1.95
End of Cycle 27	15	-0.37 (0.774)	-0.533	-1.72 - 1.13
End of Cycle 30	17	-0.29 (0.805)	-0.511	-1.72 - 1.38
End of Cycle 33	16	-0.29 (0.780)	-0.444	-1.62 - 1.17
End of Cycle 36	10	-0.48 (0.742)	-0.622	-1.52 - 1.27
End of Cycle 39	11	-0.29 (0.609)	-0.427	-1.02 - 1.11
End of Cycle 42	8	-0.18 (0.644)	-0.339	-0.82 - 1.17
End of Cycle 45	7	-0.51 (0.780)	-0.822	-1.37 - 1.01
End of Cycle 48	9	-0.44 (0.737)	-0.622	-1.23 - 1.11
End of Cycle 51	8	-0.23 (0.745)	-0.428	-0.82 - 1.39
End of Cycle 54	9	-0.38 (0.323)	-0.267	-0.82 - 0.00
End of Cycle 57	6	-0.38 (0.402)	-0.344	-1.02 - 0.00
End of Cycle 60	5	-0.41 (0.450)	-0.467	-0.87 - 0.10
End of Cycle 63	4	-0.37 (0.441)	-0.206	-1.02 - -0.06
End of Cycle 66	5	-0.51 (0.432)	-0.533	-1.02 - 0.00

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 38 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	4	-0.39 (0.450)	-0.261	-1.02 - 0.00
End of Cycle 72	4	-0.44 (0.442)	-0.344	-1.02 - -0.04
End of Cycle 75	2	-0.64 (0.825)	-0.639	-1.22 - -0.06
End of Cycle 78	2	-0.43 (0.754)	-0.433	-0.97 - 0.10
End of Cycle 81	1	-0.77 (NE)	-0.767	-0.77 - -0.77
End of Cycle 84	1	-0.81 (NE)	-0.811	-0.81 - -0.81
End of treatment	14	0.18 (0.958)	0.228	-1.12 - 2.19

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 39 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: >=2

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	38	1.23 (0.818)	1.178	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	35	-0.13 (0.667)	-0.100	-1.23 - 1.42
End of Cycle 2	31	-0.14 (0.718)	-0.200	-1.23 - 2.02
End of Cycle 3	28	-0.28 (0.644)	-0.503	-1.33 - 1.17
End of Cycle 4	23	-0.36 (0.623)	-0.300	-1.38 - 1.00
End of Cycle 5	21	-0.37 (0.601)	-0.533	-1.43 - 0.78
End of Cycle 6	19	-0.49 (0.567)	-0.467	-1.57 - 0.50
End of Cycle 7	20	-0.47 (0.697)	-0.500	-1.89 - 0.67
End of Cycle 8	19	-0.49 (0.806)	-0.500	-2.08 - 1.02
End of Cycle 9	18	-0.52 (0.668)	-0.650	-2.09 - 0.72
End of Cycle 10	18	-0.63 (0.695)	-0.739	-2.09 - 0.87
End of Cycle 11	16	-0.49 (0.766)	-0.600	-2.09 - 0.96
End of Cycle 12	17	-0.46 (0.629)	-0.356	-1.60 - 0.91
End of Cycle 15	13	-0.55 (0.785)	-0.522	-1.84 - 1.21
End of Cycle 18	11	-0.56 (0.405)	-0.600	-1.48 - 0.00
End of Cycle 21	11	-0.57 (0.581)	-0.656	-1.88 - 0.00
End of Cycle 24	12	-0.33 (0.578)	-0.306	-1.27 - 0.74
End of Cycle 27	9	-0.26 (0.442)	-0.187	-0.88 - 0.51
End of Cycle 30	6	-0.26 (0.366)	-0.117	-0.84 - 0.09
End of Cycle 33	4	-0.54 (0.399)	-0.644	-0.88 - 0.00
End of Cycle 36	5	-0.25 (0.517)	0.000	-0.88 - 0.28
End of Cycle 39	4	-0.57 (0.784)	-0.440	-1.53 - 0.13
End of Cycle 42	3	0.15 (0.800)	0.294	-0.71 - 0.87
End of Cycle 45	1	-0.88 (NE)	-0.880	-0.88 - -0.88
End of Cycle 48	2	-0.15 (1.039)	-0.146	-0.88 - 0.59
End of Cycle 54	1	-0.88 (NE)	-0.880	-0.88 - -0.88
End of treatment	8	-0.11 (0.558)	-0.061	-0.94 - 0.80

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 40 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	85	0.99 (0.773)	0.911	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	77	-0.16 (0.622)	-0.100	-1.38 - 1.59
End of Cycle 2	74	-0.22 (0.577)	-0.200	-1.42 - 1.83
End of Cycle 3	64	-0.37 (0.670)	-0.387	-1.79 - 1.92
End of Cycle 4	63	-0.44 (0.633)	-0.511	-1.59 - 1.67
End of Cycle 5	60	-0.40 (0.658)	-0.350	-1.74 - 1.54
End of Cycle 6	58	-0.38 (0.762)	-0.406	-1.74 - 3.60
End of Cycle 7	55	-0.44 (0.645)	-0.444	-1.89 - 1.08
End of Cycle 8	53	-0.43 (0.673)	-0.400	-2.08 - 1.87
End of Cycle 9	49	-0.43 (0.645)	-0.467	-2.09 - 1.04
End of Cycle 10	50	-0.53 (0.630)	-0.450	-2.09 - 0.62
End of Cycle 11	47	-0.52 (0.707)	-0.511	-2.09 - 0.96
End of Cycle 12	47	-0.43 (0.643)	-0.389	-1.83 - 1.06
End of Cycle 15	39	-0.42 (0.667)	-0.267	-1.84 - 1.21
End of Cycle 18	35	-0.43 (0.609)	-0.411	-1.48 - 1.50
End of Cycle 21	34	-0.52 (0.625)	-0.661	-1.88 - 1.22
End of Cycle 24	30	-0.40 (0.675)	-0.478	-1.72 - 1.28
End of Cycle 27	27	-0.30 (0.615)	-0.200	-1.72 - 1.13
End of Cycle 30	24	-0.37 (0.739)	-0.529	-1.72 - 1.38
End of Cycle 33	21	-0.34 (0.725)	-0.367	-1.62 - 1.17
End of Cycle 36	17	-0.38 (0.653)	-0.333	-1.52 - 1.27
End of Cycle 39	16	-0.45 (0.713)	-0.422	-1.83 - 1.11
End of Cycle 42	13	-0.19 (0.723)	-0.156	-1.67 - 1.17
End of Cycle 45	10	-0.44 (0.860)	-0.594	-1.63 - 1.01
End of Cycle 48	13	-0.37 (0.755)	-0.467	-1.38 - 1.11
End of Cycle 51	9	-0.20 (0.750)	-0.156	-1.07 - 1.39
End of Cycle 54	13	-0.36 (0.594)	-0.467	-1.00 - 1.22
End of Cycle 57	9	-0.30 (0.688)	-0.156	-1.16 - 0.91
End of Cycle 60	7	-0.26 (0.540)	0.000	-1.07 - 0.31
End of Cycle 63	6	-0.30 (0.679)	-0.206	-1.07 - 0.76
End of Cycle 66	7	-0.45 (0.582)	-0.467	-1.32 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 41 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	7	-0.29 (0.509)	-0.211	-1.02 - 0.51
End of Cycle 72	7	-0.41 (0.499)	-0.211	-1.11 - 0.20
End of Cycle 75	4	-0.39 (0.621)	-0.261	-1.22 - 0.20
End of Cycle 78	5	-0.51 (0.666)	-0.467	-1.37 - 0.17
End of Cycle 81	2	-0.05 (1.014)	-0.050	-0.77 - 0.67
End of Cycle 84	1	-0.81 (NE)	-0.811	-0.81 - -0.81
End of treatment	23	-0.03 (0.707)	0.000	-1.12 - 2.19
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 42 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	1.44 (0.856)	1.500	0.00 - 2.61
End of Cycle 1	13	-0.18 (0.703)	-0.367	-1.23 - 0.82
End of Cycle 2	11	0.09 (1.022)	-0.256	-1.23 - 2.02
End of Cycle 3	10	-0.04 (0.830)	-0.322	-1.33 - 1.17
End of Cycle 4	7	0.03 (0.793)	0.111	-1.15 - 1.00
End of Cycle 5	7	-0.29 (0.609)	-0.533	-0.80 - 0.83
End of Cycle 6	5	-0.34 (0.647)	-0.467	-1.20 - 0.50
End of Cycle 7	5	-0.22 (0.528)	-0.256	-0.87 - 0.31
End of Cycle 8	5	-0.84 (0.504)	-0.600	-1.50 - -0.41
End of Cycle 9	4	-0.33 (0.789)	-0.678	-0.82 - 0.85
End of Cycle 10	3	-0.21 (1.249)	-0.389	-1.36 - 1.12
End of Cycle 11	2	0.28 (1.139)	0.283	-0.52 - 1.09
End of Cycle 12	2	-0.12 (1.053)	-0.122	-0.87 - 0.62
End of Cycle 15	1	0.51 (NE)	0.506	0.51 - 0.51
End of Cycle 18	1	-0.69 (NE)	-0.694	-0.69 - -0.69
End of Cycle 21	1	-0.90 (NE)	-0.900	-0.90 - -0.90
End of Cycle 24	1	-1.11 (NE)	-1.111	-1.11 - -1.11
End of Cycle 27	1	-1.33 (NE)	-1.333	-1.33 - -1.33
End of Cycle 30	1	-0.07 (NE)	-0.067	-0.07 - -0.07
End of Cycle 33	1	-0.89 (NE)	-0.889	-0.89 - -0.89
End of Cycle 36	1	-0.89 (NE)	-0.889	-0.89 - -0.89
End of Cycle 39	1	-0.43 (NE)	-0.427	-0.43 - -0.43
End of treatment	3	-0.46 (0.169)	-0.433	-0.64 - -0.31

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 43 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	88	0.99 (0.760)	0.944	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	78	-0.17 (0.621)	-0.122	-1.38 - 1.59
End of Cycle 2	77	-0.23 (0.571)	-0.200	-1.42 - 1.83
End of Cycle 3	67	-0.37 (0.658)	-0.373	-1.79 - 1.92
End of Cycle 4	66	-0.44 (0.622)	-0.461	-1.59 - 1.67
End of Cycle 5	63	-0.41 (0.648)	-0.356	-1.74 - 1.54
End of Cycle 6	60	-0.38 (0.751)	-0.406	-1.74 - 3.60
End of Cycle 7	57	-0.44 (0.636)	-0.444	-1.89 - 1.08
End of Cycle 8	55	-0.43 (0.663)	-0.400	-2.08 - 1.87
End of Cycle 9	51	-0.43 (0.637)	-0.467	-2.09 - 1.04
End of Cycle 10	52	-0.53 (0.619)	-0.450	-2.09 - 0.62
End of Cycle 11	49	-0.52 (0.696)	-0.511	-2.09 - 0.96
End of Cycle 12	49	-0.45 (0.633)	-0.400	-1.83 - 1.06
End of Cycle 15	41	-0.42 (0.656)	-0.267	-1.84 - 1.21
End of Cycle 18	37	-0.44 (0.596)	-0.411	-1.48 - 1.50
End of Cycle 21	36	-0.52 (0.615)	-0.661	-1.88 - 1.22
End of Cycle 24	32	-0.41 (0.658)	-0.478	-1.72 - 1.28
End of Cycle 27	29	-0.31 (0.601)	-0.200	-1.72 - 1.13
End of Cycle 30	26	-0.39 (0.715)	-0.551	-1.72 - 1.38
End of Cycle 33	23	-0.37 (0.698)	-0.400	-1.62 - 1.17
End of Cycle 36	19	-0.40 (0.625)	-0.333	-1.52 - 1.27
End of Cycle 39	18	-0.47 (0.676)	-0.439	-1.83 - 1.11
End of Cycle 42	14	-0.24 (0.715)	-0.311	-1.67 - 1.17
End of Cycle 45	12	-0.48 (0.786)	-0.689	-1.63 - 1.01
End of Cycle 48	14	-0.40 (0.735)	-0.544	-1.38 - 1.11
End of Cycle 51	10	-0.26 (0.735)	-0.428	-1.07 - 1.39
End of Cycle 54	14	-0.40 (0.583)	-0.517	-1.00 - 1.22
End of Cycle 57	10	-0.33 (0.654)	-0.344	-1.16 - 0.91
End of Cycle 60	8	-0.33 (0.537)	-0.233	-1.07 - 0.31
End of Cycle 63	6	-0.30 (0.679)	-0.206	-1.07 - 0.76
End of Cycle 66	8	-0.50 (0.555)	-0.500	-1.32 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 44 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	7	-0.29 (0.509)	-0.211	-1.02 - 0.51
End of Cycle 72	7	-0.41 (0.499)	-0.211	-1.11 - 0.20
End of Cycle 75	4	-0.39 (0.621)	-0.261	-1.22 - 0.20
End of Cycle 78	5	-0.51 (0.666)	-0.467	-1.37 - 0.17
End of Cycle 81	2	-0.05 (1.014)	-0.050	-0.77 - 0.67
End of Cycle 84	1	-0.81 (NE)	-0.811	-0.81 - -0.81
End of treatment	23	-0.03 (0.707)	0.000	-1.12 - 2.19
Post-treat eval 1	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41
Post-treat eval 2	1	-0.41 (NE)	-0.411	-0.41 - -0.41

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 45 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	1.44 (0.856)	1.500	0.00 - 2.61
End of Cycle 1	13	-0.18 (0.703)	-0.367	-1.23 - 0.82
End of Cycle 2	11	0.09 (1.022)	-0.256	-1.23 - 2.02
End of Cycle 3	10	-0.04 (0.830)	-0.322	-1.33 - 1.17
End of Cycle 4	7	0.03 (0.793)	0.111	-1.15 - 1.00
End of Cycle 5	7	-0.29 (0.609)	-0.533	-0.80 - 0.83
End of Cycle 6	5	-0.34 (0.647)	-0.467	-1.20 - 0.50
End of Cycle 7	5	-0.22 (0.528)	-0.256	-0.87 - 0.31
End of Cycle 8	5	-0.84 (0.504)	-0.600	-1.50 - -0.41
End of Cycle 9	4	-0.33 (0.789)	-0.678	-0.82 - 0.85
End of Cycle 10	3	-0.21 (1.249)	-0.389	-1.36 - 1.12
End of Cycle 11	2	0.28 (1.139)	0.283	-0.52 - 1.09
End of Cycle 12	2	-0.12 (1.053)	-0.122	-0.87 - 0.62
End of Cycle 15	1	0.51 (NE)	0.506	0.51 - 0.51
End of Cycle 18	1	-0.69 (NE)	-0.694	-0.69 - -0.69
End of Cycle 21	1	-0.90 (NE)	-0.900	-0.90 - -0.90
End of Cycle 24	1	-1.11 (NE)	-1.111	-1.11 - -1.11
End of Cycle 27	1	-1.33 (NE)	-1.333	-1.33 - -1.33
End of Cycle 30	1	-0.07 (NE)	-0.067	-0.07 - -0.07
End of Cycle 33	1	-0.89 (NE)	-0.889	-0.89 - -0.89
End of Cycle 36	1	-0.89 (NE)	-0.889	-0.89 - -0.89
End of Cycle 39	1	-0.43 (NE)	-0.427	-0.43 - -0.43
End of treatment	3	-0.46 (0.169)	-0.433	-0.64 - -0.31

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 46 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	23	0.94 (0.622)	0.889	0.00 - 2.04
End of Cycle 1	21	-0.33 (0.543)	-0.400	-1.21 - 0.60
End of Cycle 2	21	-0.31 (0.447)	-0.200	-1.42 - 0.38
End of Cycle 3	17	-0.62 (0.549)	-0.678	-1.79 - 0.39
End of Cycle 4	17	-0.44 (0.690)	-0.522	-1.43 - 1.13
End of Cycle 5	17	-0.47 (0.816)	-0.400	-1.69 - 1.54
End of Cycle 6	17	-0.49 (0.592)	-0.411	-1.63 - 0.48
End of Cycle 7	17	-0.39 (0.653)	-0.411	-1.43 - 1.08
End of Cycle 8	16	-0.47 (0.593)	-0.483	-1.48 - 0.62
End of Cycle 9	14	-0.58 (0.601)	-0.606	-1.63 - 0.37
End of Cycle 10	14	-0.66 (0.569)	-0.556	-1.63 - 0.22
End of Cycle 11	12	-0.61 (0.693)	-0.611	-1.83 - 0.87
End of Cycle 12	13	-0.61 (0.533)	-0.400	-1.83 - 0.00
End of Cycle 15	8	-0.62 (0.600)	-0.333	-1.63 - 0.00
End of Cycle 18	8	-0.43 (0.400)	-0.472	-0.88 - 0.26
End of Cycle 21	9	-0.49 (0.405)	-0.678	-1.02 - 0.17
End of Cycle 24	6	-0.49 (0.529)	-0.417	-1.38 - 0.11
End of Cycle 27	7	-0.48 (0.515)	-0.200	-1.43 - 0.00
End of Cycle 30	6	-0.72 (0.533)	-0.728	-1.62 - -0.16
End of Cycle 33	6	-0.52 (0.626)	-0.350	-1.58 - 0.20
End of Cycle 36	4	-0.61 (0.652)	-0.517	-1.40 - 0.00
End of Cycle 39	4	-0.63 (0.833)	-0.344	-1.83 - 0.00
End of Cycle 42	4	-0.59 (0.753)	-0.344	-1.67 - 0.00
End of Cycle 45	4	-0.40 (0.912)	-0.261	-1.63 - 0.56
End of Cycle 48	3	-0.60 (0.725)	-0.467	-1.38 - 0.06
End of Cycle 51	2	-0.43 (0.385)	-0.428	-0.70 - -0.16
End of Cycle 54	4	-0.03 (0.923)	-0.178	-1.00 - 1.22
End of Cycle 57	4	-0.19 (0.814)	-0.344	-1.00 - 0.91
End of Cycle 60	3	-0.02 (0.402)	0.100	-0.47 - 0.31
End of Cycle 63	3	0.11 (0.557)	-0.156	-0.26 - 0.76
End of Cycle 66	3	-0.11 (0.446)	-0.156	-0.53 - 0.36

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 47 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	3	0.00 (0.458)	-0.156	-0.37 - 0.51
End of Cycle 72	3	-0.16 (0.367)	-0.156	-0.53 - 0.20
End of Cycle 75	1	0.20 (NE)	0.200	0.20 - 0.20
End of Cycle 78	2	0.13 (0.047)	0.133	0.10 - 0.17
End of Cycle 81	1	0.67 (NE)	0.667	0.67 - 0.67
End of treatment	8	-0.23 (0.469)	-0.300	-0.81 - 0.38

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.4 (Page 48 of 48)
 MSAS-PSYCH: Summary Statistics of change from baseline in MSAS scores - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	24	0.78 (0.824)	0.500	0.00 - 2.80
End of Cycle 1	20	-0.08 (0.526)	-0.072	-1.09 - 1.42
End of Cycle 2	19	-0.25 (0.505)	-0.167	-1.34 - 0.70
End of Cycle 3	19	-0.23 (0.596)	-0.211	-1.34 - 1.17
End of Cycle 4	19	-0.29 (0.636)	-0.211	-1.38 - 1.00
End of Cycle 5	16	-0.30 (0.585)	-0.189	-1.43 - 0.82
End of Cycle 6	17	-0.03 (1.107)	0.000	-1.57 - 3.60
End of Cycle 7	15	-0.34 (0.741)	-0.020	-1.89 - 0.50
End of Cycle 8	14	-0.34 (0.905)	-0.199	-2.08 - 1.87
End of Cycle 9	13	-0.39 (0.626)	-0.211	-2.09 - 0.19
End of Cycle 10	12	-0.39 (0.728)	0.000	-2.09 - 0.22
End of Cycle 11	13	-0.31 (0.781)	-0.020	-2.09 - 0.96
End of Cycle 12	12	-0.35 (0.722)	-0.106	-1.60 - 0.51
End of Cycle 15	11	-0.39 (0.785)	-0.211	-1.84 - 0.66
End of Cycle 18	7	-0.47 (0.705)	-0.267	-1.48 - 0.47
End of Cycle 21	7	-0.67 (0.814)	-0.878	-1.88 - 0.68
End of Cycle 24	7	-0.57 (0.469)	-0.667	-1.27 - 0.07
End of Cycle 27	7	-0.44 (0.369)	-0.622	-0.86 - 0.00
End of Cycle 30	6	-0.42 (0.409)	-0.589	-0.84 - 0.17
End of Cycle 33	6	-0.40 (0.317)	-0.506	-0.70 - 0.00
End of Cycle 36	5	-0.50 (0.289)	-0.578	-0.72 - 0.00
End of Cycle 39	5	-0.43 (0.684)	-0.011	-1.53 - 0.06
End of Cycle 42	1	-0.52 (NE)	-0.522	-0.52 - -0.52
End of Cycle 48	1	-0.72 (NE)	-0.722	-0.72 - -0.72
End of Cycle 51	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of Cycle 54	2	-0.28 (0.401)	-0.283	-0.57 - 0.00
End of Cycle 57	1	0.00 (NE)	0.000	0.00 - 0.00
End of treatment	5	0.20 (0.537)	0.411	-0.73 - 0.60

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_334.sas@@/main/6 03AUG23:13:41

Final Version

Krankheitssymptomatik mittels MSAS

Krankheitssymptomatik mittels MSAS - Responderanalyse

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 1 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	84	76 (90.5)
Cycle 2 Day 28	81	78 (96.3)
Cycle 3 Day 28	70	65 (92.9)
Cycle 4 Day 28	68	66 (97.1)
Cycle 5 Day 28	64	63 (98.4)
Cycle 6 Day 28	61	59 (96.7)
Cycle 7 Day 28	57	56 (98.2)
Cycle 8 Day 28	58	54 (93.1)
Cycle 9 Day 28	52	52 (100.0)
Cycle 10 Day 28	53	53 (100.0)
Cycle 11 Day 28	50	50 (100.0)
Cycle 12 Day 28	49	47 (95.9)
Cycle 15 Day 28	38	36 (94.7)
Cycle 18 Day 28	35	33 (94.3)
Cycle 21 Day 28	34	33 (97.1)
Cycle 24 Day 28	31	29 (93.5)
Cycle 27 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 30 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 33 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 36 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 39 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 42 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 45 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 48 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 2 of 51)
 Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 57 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 60 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 63 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 66 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 69 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 72 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	28	26 (92.9)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 3 of 51)
 Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 2 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 3 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 4 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 5 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 6 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 7 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 8 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 9 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 10 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 11 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 12 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 15 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 18 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 21 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 24 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 27 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 30 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 33 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 36 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 39 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 4 of 51)
 Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 5 of 51)
 Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	65	60 (92.3)
Cycle 2 Day 28	62	60 (96.8)
Cycle 3 Day 28	54	53 (98.1)
Cycle 4 Day 28	53	52 (98.1)
Cycle 5 Day 28	49	48 (98.0)
Cycle 6 Day 28	46	44 (95.7)
Cycle 7 Day 28	45	44 (97.8)
Cycle 8 Day 28	43	39 (90.7)
Cycle 9 Day 28	40	40 (100.0)
Cycle 10 Day 28	39	39 (100.0)
Cycle 11 Day 28	35	35 (100.0)
Cycle 12 Day 28	37	35 (94.6)
Cycle 15 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 18 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 21 Day 28	23	23 (100.0)
Cycle 24 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 27 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 30 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 33 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 36 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 39 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 42 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 45 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 48 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 51 Day 28	5	5 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 6 of 51)
 Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 57 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	21	21 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 7 of 51)
 Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	31	26 (83.9)
Cycle 2 Day 28	30	28 (93.3)
Cycle 3 Day 28	26	22 (84.6)
Cycle 4 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 5 Day 28	24	24 (100.0)
Cycle 6 Day 28	22	22 (100.0)
Cycle 7 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 8 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 9 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 10 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 11 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 12 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 15 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 18 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 21 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 24 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 27 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 30 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 33 Day 28	11	9 (81.8)
Cycle 36 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 39 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 42 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 45 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 48 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 51 Day 28	5	4 (80.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 8 of 51)
 Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	9	7 (77.8)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 9 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 2 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 3 Day 28	17	14 (82.4)
Cycle 4 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 5 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 6 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 7 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 8 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 9 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 10 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 11 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 12 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 15 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 18 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 21 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 24 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 27 Day 28	10	8 (80.0)
Cycle 30 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 33 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 36 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 39 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 42 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 45 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 48 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 51 Day 28	3	2 (66.7)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 10 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	7	6 (85.7)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 11 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	60	55 (91.7)
Cycle 2 Day 28	56	54 (96.4)
Cycle 3 Day 28	49	47 (95.9)
Cycle 4 Day 28	45	44 (97.8)
Cycle 5 Day 28	44	43 (97.7)
Cycle 6 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 7 Day 28	39	38 (97.4)
Cycle 8 Day 28	39	35 (89.7)
Cycle 9 Day 28	35	35 (100.0)
Cycle 10 Day 28	33	33 (100.0)
Cycle 11 Day 28	32	32 (100.0)
Cycle 12 Day 28	31	29 (93.5)
Cycle 15 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 18 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 21 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 24 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 27 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 30 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 33 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 36 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 12 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 57 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	21	20 (95.2)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 13 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 2 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 3 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 4 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 5 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 6 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 7 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 8 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 9 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 10 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 11 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 12 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 15 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 18 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 21 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 27 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 30 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 33 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 36 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	4	4 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 14 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 15 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	43	36 (83.7)
Cycle 2 Day 28	40	37 (92.5)
Cycle 3 Day 28	36	35 (97.2)
Cycle 4 Day 28	33	33 (100.0)
Cycle 5 Day 28	32	32 (100.0)
Cycle 6 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 7 Day 28	26	26 (100.0)
Cycle 8 Day 28	28	26 (92.9)
Cycle 9 Day 28	25	25 (100.0)
Cycle 10 Day 28	25	25 (100.0)
Cycle 11 Day 28	25	25 (100.0)
Cycle 12 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 15 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 18 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 21 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 24 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 27 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 30 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 33 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 36 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 39 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 42 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 45 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 48 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 51 Day 28	6	5 (83.3)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 16 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 57 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	10	10 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 17 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	54	51 (94.4)
Cycle 2 Day 28	54	53 (98.1)
Cycle 3 Day 28	46	42 (91.3)
Cycle 4 Day 28	45	42 (93.3)
Cycle 5 Day 28	43	42 (97.7)
Cycle 6 Day 28	41	40 (97.6)
Cycle 7 Day 28	41	40 (97.6)
Cycle 8 Day 28	38	36 (94.7)
Cycle 9 Day 28	35	35 (100.0)
Cycle 10 Day 28	35	35 (100.0)
Cycle 11 Day 28	31	31 (100.0)
Cycle 12 Day 28	32	31 (96.9)
Cycle 15 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 18 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 21 Day 28	22	22 (100.0)
Cycle 24 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 27 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 30 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 33 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 36 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 45 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 48 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 51 Day 28	4	4 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 18 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	20	18 (90.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 19 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : <5%

Time point	All patients N=1	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 2 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 3 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 4 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 5 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 6 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 7 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 8 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 9 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 10 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 11 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 12 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 20 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	44	38 (86.4)
Cycle 2 Day 28	39	38 (97.4)
Cycle 3 Day 28	29	26 (89.7)
Cycle 4 Day 28	27	27 (100.0)
Cycle 5 Day 28	27	26 (96.3)
Cycle 6 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 7 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 8 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 9 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 10 Day 28	23	23 (100.0)
Cycle 11 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 12 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 15 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 18 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 21 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 24 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 33 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 36 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 21 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	20	19 (95.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 22 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 2 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 3 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 4 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 5 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 6 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 7 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 8 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 9 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 10 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 11 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 12 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 15 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 18 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 27 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 30 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 33 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 36 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 39 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 42 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	1 (50.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 23 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 24 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 2 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 3 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 4 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 5 Day 28	22	22 (100.0)
Cycle 6 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 7 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 8 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 9 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 10 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 11 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 12 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 15 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 18 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 21 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 24 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 27 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 30 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 33 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 36 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 25 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
End of treatment	6	5 (83.3)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 26 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 2 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 3 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 4 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 5 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 6 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 7 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 8 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 9 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 10 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 11 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 12 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 15 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 18 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 21 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 27 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 30 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 33 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 36 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 39 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 42 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 27 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 57 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 60 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 28 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	58	51 (87.9)
Cycle 2 Day 28	56	53 (94.6)
Cycle 3 Day 28	52	48 (92.3)
Cycle 4 Day 28	50	48 (96.0)
Cycle 5 Day 28	49	49 (100.0)
Cycle 6 Day 28	44	44 (100.0)
Cycle 7 Day 28	41	41 (100.0)
Cycle 8 Day 28	42	41 (97.6)
Cycle 9 Day 28	40	40 (100.0)
Cycle 10 Day 28	38	38 (100.0)
Cycle 11 Day 28	36	36 (100.0)
Cycle 12 Day 28	37	37 (100.0)
Cycle 15 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 18 Day 28	28	27 (96.4)
Cycle 21 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 24 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 27 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 30 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 33 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 36 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 39 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 42 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 45 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 48 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 29 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 57 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 60 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 63 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 66 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 69 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 72 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	17	16 (94.1)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 30 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Age : >=65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	39	36 (92.3)
Cycle 2 Day 28	38	37 (97.4)
Cycle 3 Day 28	30	29 (96.7)
Cycle 4 Day 28	28	27 (96.4)
Cycle 5 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 6 Day 28	26	24 (92.3)
Cycle 7 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 8 Day 28	24	21 (87.5)
Cycle 9 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 10 Day 28	22	22 (100.0)
Cycle 11 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 12 Day 28	19	17 (89.5)
Cycle 15 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 18 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 21 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 24 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 27 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 36 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 39 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 54 Day 28	3	3 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 31 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Age : >=65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 72 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	13	12 (92.3)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 32 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	64	55 (85.9)
Cycle 2 Day 28	61	59 (96.7)
Cycle 3 Day 28	52	49 (94.2)
Cycle 4 Day 28	48	46 (95.8)
Cycle 5 Day 28	49	48 (98.0)
Cycle 6 Day 28	46	45 (97.8)
Cycle 7 Day 28	45	44 (97.8)
Cycle 8 Day 28	43	40 (93.0)
Cycle 9 Day 28	40	40 (100.0)
Cycle 10 Day 28	38	38 (100.0)
Cycle 11 Day 28	35	35 (100.0)
Cycle 12 Day 28	37	36 (97.3)
Cycle 15 Day 28	27	26 (96.3)
Cycle 18 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 21 Day 28	25	25 (100.0)
Cycle 24 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 27 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 30 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 33 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 36 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 39 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 42 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 45 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 48 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 51 Day 28	6	6 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 33 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 57 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 60 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 66 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
End of treatment	20	19 (95.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 34 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	33	32 (97.0)
Cycle 2 Day 28	33	31 (93.9)
Cycle 3 Day 28	30	28 (93.3)
Cycle 4 Day 28	30	29 (96.7)
Cycle 5 Day 28	26	26 (100.0)
Cycle 6 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 7 Day 28	22	22 (100.0)
Cycle 8 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 9 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 10 Day 28	22	22 (100.0)
Cycle 11 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 12 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 15 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 18 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 21 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 24 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 27 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 30 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 33 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 36 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 39 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 42 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 45 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 48 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 51 Day 28	4	3 (75.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 35 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 57 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 60 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 66 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	10	9 (90.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 36 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 2 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 3 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 4 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 5 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 6 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 7 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 8 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 9 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 10 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 11 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 12 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 15 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 18 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 21 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 24 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 27 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 39 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 37 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	7	7 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 38 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	44	41 (93.2)
Cycle 2 Day 28	44	42 (95.5)
Cycle 3 Day 28	38	33 (86.8)
Cycle 4 Day 28	39	37 (94.9)
Cycle 5 Day 28	39	39 (100.0)
Cycle 6 Day 28	36	35 (97.2)
Cycle 7 Day 28	33	32 (97.0)
Cycle 8 Day 28	34	31 (91.2)
Cycle 9 Day 28	29	29 (100.0)
Cycle 10 Day 28	29	29 (100.0)
Cycle 11 Day 28	28	28 (100.0)
Cycle 12 Day 28	27	26 (96.3)
Cycle 15 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 18 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 21 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 24 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 27 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 30 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 33 Day 28	16	14 (87.5)
Cycle 36 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 39 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 42 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 45 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 48 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 39 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 57 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	15	13 (86.7)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 40 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : ≥ 2

Time point	All patients N=39	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	35	31 (88.6)
Cycle 2 Day 28	31	30 (96.8)
Cycle 3 Day 28	28	28 (100.0)
Cycle 4 Day 28	23	23 (100.0)
Cycle 5 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 6 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 7 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 8 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 9 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 10 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 11 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 12 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 15 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 18 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 21 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 24 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 27 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 36 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 45 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 54 Day 28	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 41 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : ≥ 2

Time point	All patients N=39	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
End of treatment	8	8 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 42 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	78	71 (91.0)
Cycle 2 Day 28	75	73 (97.3)
Cycle 3 Day 28	64	61 (95.3)
Cycle 4 Day 28	63	61 (96.8)
Cycle 5 Day 28	61	60 (98.4)
Cycle 6 Day 28	59	57 (96.6)
Cycle 7 Day 28	56	55 (98.2)
Cycle 8 Day 28	55	51 (92.7)
Cycle 9 Day 28	50	50 (100.0)
Cycle 10 Day 28	51	51 (100.0)
Cycle 11 Day 28	48	48 (100.0)
Cycle 12 Day 28	48	46 (95.8)
Cycle 15 Day 28	39	37 (94.9)
Cycle 18 Day 28	35	33 (94.3)
Cycle 21 Day 28	34	33 (97.1)
Cycle 24 Day 28	30	28 (93.3)
Cycle 27 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 30 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 33 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 36 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 39 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 42 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 45 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 48 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 51 Day 28	9	8 (88.9)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 43 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 57 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 60 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 63 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 66 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 69 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	24	22 (91.7)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 44 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	10 (76.9)
Cycle 2 Day 28	11	9 (81.8)
Cycle 3 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 4 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 5 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 6 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 7 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 8 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 9 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 10 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 11 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 12 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 24 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 27 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 30 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 33 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 36 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 39 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	3	3 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 45 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	79	72 (91.1)
Cycle 2 Day 28	78	76 (97.4)
Cycle 3 Day 28	67	64 (95.5)
Cycle 4 Day 28	66	64 (97.0)
Cycle 5 Day 28	64	63 (98.4)
Cycle 6 Day 28	61	59 (96.7)
Cycle 7 Day 28	58	57 (98.3)
Cycle 8 Day 28	57	53 (93.0)
Cycle 9 Day 28	52	52 (100.0)
Cycle 10 Day 28	53	53 (100.0)
Cycle 11 Day 28	50	50 (100.0)
Cycle 12 Day 28	50	48 (96.0)
Cycle 15 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 18 Day 28	37	35 (94.6)
Cycle 21 Day 28	36	35 (97.2)
Cycle 24 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 27 Day 28	29	27 (93.1)
Cycle 30 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 33 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 36 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 39 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 42 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 45 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 48 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 51 Day 28	10	9 (90.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 46 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 57 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 60 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 63 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 66 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 69 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	24	22 (91.7)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 47 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	10 (76.9)
Cycle 2 Day 28	11	9 (81.8)
Cycle 3 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 4 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 5 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 6 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 7 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 8 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 9 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 10 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 11 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 12 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 24 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 27 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 30 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 33 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 36 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 39 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	3	3 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 48 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 2 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 3 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 4 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 5 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 6 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 7 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 8 Day 28	16	14 (87.5)
Cycle 9 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 10 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 11 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 12 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 15 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 18 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 21 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 49 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	8	8 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 50 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 2 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 3 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 4 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 5 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 6 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 7 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 8 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 9 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 10 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 11 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 12 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 15 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 18 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 21 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 24 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 39 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 42 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 51 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.1 (Page 51 of 51)

Total MSAS (TMSAS): Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	5	5 (100.0)

TMSAS: Total score of Memorial Symptom Assessment Scale

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_321.sas@@/main/6 03AUG23:13:24

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 1 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	84	75 (89.3)
Cycle 2 Day 28	81	73 (90.1)
Cycle 3 Day 28	70	64 (91.4)
Cycle 4 Day 28	68	62 (91.2)
Cycle 5 Day 28	64	59 (92.2)
Cycle 6 Day 28	60	57 (95.0)
Cycle 7 Day 28	57	54 (94.7)
Cycle 8 Day 28	58	52 (89.7)
Cycle 9 Day 28	52	49 (94.2)
Cycle 10 Day 28	53	50 (94.3)
Cycle 11 Day 28	50	46 (92.0)
Cycle 12 Day 28	49	44 (89.8)
Cycle 15 Day 28	38	34 (89.5)
Cycle 18 Day 28	35	34 (97.1)
Cycle 21 Day 28	34	30 (88.2)
Cycle 24 Day 28	31	28 (90.3)
Cycle 27 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 30 Day 28	26	23 (88.5)
Cycle 33 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 36 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 39 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 42 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 2 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 57 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 60 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 63 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 66 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 69 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 72 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	28	22 (78.6)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 3 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	9 (69.2)
Cycle 2 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 3 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 4 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 5 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 6 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 7 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 8 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 9 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 10 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 11 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 12 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 15 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 18 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 21 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 24 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 27 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 30 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 33 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 36 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 39 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 4 of 51)

MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 5 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	65	60 (92.3)
Cycle 2 Day 28	62	58 (93.5)
Cycle 3 Day 28	54	52 (96.3)
Cycle 4 Day 28	53	50 (94.3)
Cycle 5 Day 28	49	47 (95.9)
Cycle 6 Day 28	45	44 (97.8)
Cycle 7 Day 28	45	43 (95.6)
Cycle 8 Day 28	43	40 (93.0)
Cycle 9 Day 28	40	40 (100.0)
Cycle 10 Day 28	39	38 (97.4)
Cycle 11 Day 28	35	33 (94.3)
Cycle 12 Day 28	37	34 (91.9)
Cycle 15 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 18 Day 28	24	24 (100.0)
Cycle 21 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 24 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 27 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 30 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 33 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 36 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 39 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 42 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 45 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 48 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 51 Day 28	5	5 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 6 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 57 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	21	18 (85.7)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 7 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	31	23 (74.2)
Cycle 2 Day 28	30	25 (83.3)
Cycle 3 Day 28	26	21 (80.8)
Cycle 4 Day 28	23	19 (82.6)
Cycle 5 Day 28	24	21 (87.5)
Cycle 6 Day 28	22	20 (90.9)
Cycle 7 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 8 Day 28	21	18 (85.7)
Cycle 9 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 10 Day 28	20	18 (90.0)
Cycle 11 Day 28	20	18 (90.0)
Cycle 12 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 15 Day 28	14	11 (78.6)
Cycle 18 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 21 Day 28	15	12 (80.0)
Cycle 24 Day 28	14	11 (78.6)
Cycle 27 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 30 Day 28	12	9 (75.0)
Cycle 33 Day 28	11	9 (81.8)
Cycle 36 Day 28	8	5 (62.5)
Cycle 39 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 42 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 45 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 48 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 51 Day 28	5	4 (80.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 8 of 51)

MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	9	6 (66.7)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 9 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	19	15 (78.9)
Cycle 2 Day 28	20	17 (85.0)
Cycle 3 Day 28	17	14 (82.4)
Cycle 4 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 5 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 6 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 7 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 8 Day 28	17	14 (82.4)
Cycle 9 Day 28	15	12 (80.0)
Cycle 10 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 11 Day 28	16	14 (87.5)
Cycle 12 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 15 Day 28	12	9 (75.0)
Cycle 18 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 21 Day 28	12	9 (75.0)
Cycle 24 Day 28	13	10 (76.9)
Cycle 27 Day 28	10	8 (80.0)
Cycle 30 Day 28	11	9 (81.8)
Cycle 33 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 36 Day 28	8	5 (62.5)
Cycle 39 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 42 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 45 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 48 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 51 Day 28	3	2 (66.7)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 10 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	7	5 (71.4)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 11 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	60	55 (91.7)
Cycle 2 Day 28	56	52 (92.9)
Cycle 3 Day 28	49	46 (93.9)
Cycle 4 Day 28	45	43 (95.6)
Cycle 5 Day 28	44	42 (95.5)
Cycle 6 Day 28	40	39 (97.5)
Cycle 7 Day 28	39	37 (94.9)
Cycle 8 Day 28	39	36 (92.3)
Cycle 9 Day 28	35	35 (100.0)
Cycle 10 Day 28	33	32 (97.0)
Cycle 11 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 12 Day 28	31	28 (90.3)
Cycle 15 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 18 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 21 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 24 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 27 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 30 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 33 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 36 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 12 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 57 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	21	17 (81.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 13 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	14 (77.8)
Cycle 2 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 3 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 4 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 5 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 6 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 7 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 8 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 9 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 10 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 11 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 12 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 15 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 18 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 21 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 27 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 30 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 33 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 36 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	4	4 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 14 of 51)

MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 15 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	43	37 (86.0)
Cycle 2 Day 28	40	34 (85.0)
Cycle 3 Day 28	36	33 (91.7)
Cycle 4 Day 28	33	30 (90.9)
Cycle 5 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 6 Day 28	28	27 (96.4)
Cycle 7 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 8 Day 28	28	24 (85.7)
Cycle 9 Day 28	25	23 (92.0)
Cycle 10 Day 28	25	23 (92.0)
Cycle 11 Day 28	25	23 (92.0)
Cycle 12 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 15 Day 28	20	17 (85.0)
Cycle 18 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 21 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 24 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 27 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 30 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 33 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 36 Day 28	11	9 (81.8)
Cycle 39 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 42 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 45 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 48 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 51 Day 28	6	5 (83.3)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 16 of 51)

MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 57 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	10	9 (90.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 17 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	54	47 (87.0)
Cycle 2 Day 28	54	51 (94.4)
Cycle 3 Day 28	46	42 (91.3)
Cycle 4 Day 28	45	41 (91.1)
Cycle 5 Day 28	43	40 (93.0)
Cycle 6 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 7 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 8 Day 28	38	36 (94.7)
Cycle 9 Day 28	35	34 (97.1)
Cycle 10 Day 28	35	34 (97.1)
Cycle 11 Day 28	31	29 (93.5)
Cycle 12 Day 28	32	29 (90.6)
Cycle 15 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 18 Day 28	24	24 (100.0)
Cycle 21 Day 28	22	19 (86.4)
Cycle 24 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 27 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 30 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 33 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 36 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 45 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 48 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 51 Day 28	4	4 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 18 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	20	15 (75.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 19 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : <5%

Time point	All patients N=1	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 2 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 3 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 4 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 5 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 6 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 7 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 8 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 9 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 10 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 11 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 12 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 20 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	44	37 (84.1)
Cycle 2 Day 28	39	34 (87.2)
Cycle 3 Day 28	29	26 (89.7)
Cycle 4 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 5 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 6 Day 28	25	23 (92.0)
Cycle 7 Day 28	25	23 (92.0)
Cycle 8 Day 28	24	21 (87.5)
Cycle 9 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 10 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 11 Day 28	21	18 (85.7)
Cycle 12 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 15 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 18 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 21 Day 28	10	8 (80.0)
Cycle 24 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 33 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 36 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 21 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	20	15 (75.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 22 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	14 (77.8)
Cycle 2 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 3 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 4 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 5 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 6 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 7 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 8 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 9 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 10 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 11 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 12 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 15 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 18 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 27 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 30 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 33 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 36 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 39 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 42 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 45 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 48 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 51 Day 28	2	1 (50.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 23 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 24 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 2 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 3 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 4 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 5 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 6 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 7 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 8 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 9 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 10 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 11 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 12 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 15 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 18 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 21 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 24 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 27 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 30 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 33 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 36 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 25 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
End of treatment	6	5 (83.3)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 26 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 2 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 3 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 4 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 5 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 6 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 7 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 8 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 9 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 10 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 11 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 12 Day 28	9	7 (77.8)
Cycle 15 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 18 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 21 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 24 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 27 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 30 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 33 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 36 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 39 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 42 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 27 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 57 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 60 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 28 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	58	50 (86.2)
Cycle 2 Day 28	56	51 (91.1)
Cycle 3 Day 28	52	48 (92.3)
Cycle 4 Day 28	50	46 (92.0)
Cycle 5 Day 28	49	45 (91.8)
Cycle 6 Day 28	44	42 (95.5)
Cycle 7 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 8 Day 28	42	39 (92.9)
Cycle 9 Day 28	40	37 (92.5)
Cycle 10 Day 28	38	37 (97.4)
Cycle 11 Day 28	36	35 (97.2)
Cycle 12 Day 28	37	35 (94.6)
Cycle 15 Day 28	29	26 (89.7)
Cycle 18 Day 28	28	27 (96.4)
Cycle 21 Day 28	29	26 (89.7)
Cycle 24 Day 28	27	24 (88.9)
Cycle 27 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 30 Day 28	23	20 (87.0)
Cycle 33 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 36 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 39 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 42 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 29 of 51)

MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 57 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 60 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 63 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 66 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 69 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 72 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	17	14 (82.4)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 30 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : ≥ 65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	39	34 (87.2)
Cycle 2 Day 28	38	34 (89.5)
Cycle 3 Day 28	30	27 (90.0)
Cycle 4 Day 28	28	25 (89.3)
Cycle 5 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 6 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 7 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 8 Day 28	24	21 (87.5)
Cycle 9 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 10 Day 28	22	20 (90.9)
Cycle 11 Day 28	20	17 (85.0)
Cycle 12 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 15 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 18 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 27 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 36 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 39 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 54 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 31 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : ≥ 65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 72 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	13	10 (76.9)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 32 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	64	54 (84.4)
Cycle 2 Day 28	61	54 (88.5)
Cycle 3 Day 28	52	48 (92.3)
Cycle 4 Day 28	48	43 (89.6)
Cycle 5 Day 28	49	45 (91.8)
Cycle 6 Day 28	46	43 (93.5)
Cycle 7 Day 28	45	43 (95.6)
Cycle 8 Day 28	43	38 (88.4)
Cycle 9 Day 28	40	38 (95.0)
Cycle 10 Day 28	38	36 (94.7)
Cycle 11 Day 28	35	32 (91.4)
Cycle 12 Day 28	37	33 (89.2)
Cycle 15 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 18 Day 28	26	26 (100.0)
Cycle 21 Day 28	25	23 (92.0)
Cycle 24 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 27 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 30 Day 28	19	17 (89.5)
Cycle 33 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 36 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 39 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 42 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 45 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 48 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 51 Day 28	6	6 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 33 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 57 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 60 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 66 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
End of treatment	20	16 (80.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 34 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	33	30 (90.9)
Cycle 2 Day 28	33	31 (93.9)
Cycle 3 Day 28	30	27 (90.0)
Cycle 4 Day 28	30	28 (93.3)
Cycle 5 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 6 Day 28	23	23 (100.0)
Cycle 7 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 8 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 9 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 10 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 11 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 12 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 15 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 18 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 21 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 24 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 27 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 30 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 33 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 36 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 39 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 42 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 45 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 48 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 51 Day 28	4	3 (75.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 35 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 57 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 60 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 66 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	10	8 (80.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 36 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 2 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 3 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 4 Day 28	16	14 (87.5)
Cycle 5 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 6 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 7 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 8 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 9 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 10 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 11 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 12 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 15 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 18 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 27 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 36 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 39 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 37 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	7	7 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 38 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	44	40 (90.9)
Cycle 2 Day 28	44	41 (93.2)
Cycle 3 Day 28	38	33 (86.8)
Cycle 4 Day 28	39	36 (92.3)
Cycle 5 Day 28	39	35 (89.7)
Cycle 6 Day 28	35	34 (97.1)
Cycle 7 Day 28	33	30 (90.9)
Cycle 8 Day 28	34	31 (91.2)
Cycle 9 Day 28	29	27 (93.1)
Cycle 10 Day 28	29	26 (89.7)
Cycle 11 Day 28	28	24 (85.7)
Cycle 12 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 15 Day 28	21	18 (85.7)
Cycle 18 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 21 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 24 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 27 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 30 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 33 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 36 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 39 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 42 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 45 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 48 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 39 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 57 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	15	10 (66.7)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 40 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : ≥ 2

Time point	All patients N=39	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	35	29 (82.9)
Cycle 2 Day 28	31	28 (90.3)
Cycle 3 Day 28	28	27 (96.4)
Cycle 4 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 5 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 6 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 7 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 8 Day 28	20	17 (85.0)
Cycle 9 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 10 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 11 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 12 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 15 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 18 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 21 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 24 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 27 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 30 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 33 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 36 Day 28	5	3 (60.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 45 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 54 Day 28	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 41 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : ≥ 2

Time point	All patients N=39	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
End of treatment	8	7 (87.5)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 42 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	78	68 (87.2)
Cycle 2 Day 28	75	69 (92.0)
Cycle 3 Day 28	64	60 (93.8)
Cycle 4 Day 28	63	59 (93.7)
Cycle 5 Day 28	61	57 (93.4)
Cycle 6 Day 28	58	56 (96.6)
Cycle 7 Day 28	56	54 (96.4)
Cycle 8 Day 28	55	51 (92.7)
Cycle 9 Day 28	50	48 (96.0)
Cycle 10 Day 28	51	49 (96.1)
Cycle 11 Day 28	48	45 (93.8)
Cycle 12 Day 28	48	45 (93.8)
Cycle 15 Day 28	39	36 (92.3)
Cycle 18 Day 28	35	34 (97.1)
Cycle 21 Day 28	34	31 (91.2)
Cycle 24 Day 28	30	28 (93.3)
Cycle 27 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 30 Day 28	24	21 (87.5)
Cycle 33 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 36 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 39 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 42 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 45 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 48 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 51 Day 28	9	8 (88.9)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 43 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 57 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 60 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 63 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 66 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 69 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	24	20 (83.3)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 44 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	10 (76.9)
Cycle 2 Day 28	11	8 (72.7)
Cycle 3 Day 28	10	8 (80.0)
Cycle 4 Day 28	7	5 (71.4)
Cycle 5 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 6 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 7 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 8 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 9 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 10 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 11 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 12 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 15 Day 28	1	0
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 24 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 27 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 30 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 33 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 36 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 39 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	3	2 (66.7)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 45 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	79	69 (87.3)
Cycle 2 Day 28	78	72 (92.3)
Cycle 3 Day 28	67	63 (94.0)
Cycle 4 Day 28	66	62 (93.9)
Cycle 5 Day 28	64	60 (93.8)
Cycle 6 Day 28	60	58 (96.7)
Cycle 7 Day 28	58	56 (96.6)
Cycle 8 Day 28	57	53 (93.0)
Cycle 9 Day 28	52	50 (96.2)
Cycle 10 Day 28	53	51 (96.2)
Cycle 11 Day 28	50	47 (94.0)
Cycle 12 Day 28	50	47 (94.0)
Cycle 15 Day 28	41	38 (92.7)
Cycle 18 Day 28	37	36 (97.3)
Cycle 21 Day 28	36	33 (91.7)
Cycle 24 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 27 Day 28	29	27 (93.1)
Cycle 30 Day 28	26	23 (88.5)
Cycle 33 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 36 Day 28	19	17 (89.5)
Cycle 39 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 42 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 51 Day 28	10	9 (90.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 46 of 51)

MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 57 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 60 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 63 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 66 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 69 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	24	20 (83.3)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 47 of 51)

MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	10 (76.9)
Cycle 2 Day 28	11	8 (72.7)
Cycle 3 Day 28	10	8 (80.0)
Cycle 4 Day 28	7	5 (71.4)
Cycle 5 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 6 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 7 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 8 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 9 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 10 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 11 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 12 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 15 Day 28	1	0
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 24 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 27 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 30 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 33 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 36 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 39 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	3	2 (66.7)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 48 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 2 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 3 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 4 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 5 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 6 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 7 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 8 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 9 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 10 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 11 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 12 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 15 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 18 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 21 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 49 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	8	6 (75.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 50 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 2 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 3 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 4 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 5 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 6 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 7 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 8 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 9 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 10 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 11 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 12 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 15 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 18 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 21 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 24 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 39 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 42 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 51 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.2 (Page 51 of 51)
 MSAS-GDI: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	5	5 (100.0)

MSAS-GDI: MSAS Global distress index

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_322.sas@@/main/6 03AUG23:13:27

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 1 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	84	72 (85.7)
Cycle 2 Day 28	81	75 (92.6)
Cycle 3 Day 28	70	65 (92.9)
Cycle 4 Day 28	68	63 (92.6)
Cycle 5 Day 28	64	64 (100.0)
Cycle 6 Day 28	61	58 (95.1)
Cycle 7 Day 28	57	55 (96.5)
Cycle 8 Day 28	58	54 (93.1)
Cycle 9 Day 28	52	52 (100.0)
Cycle 10 Day 28	53	52 (98.1)
Cycle 11 Day 28	50	48 (96.0)
Cycle 12 Day 28	49	47 (95.9)
Cycle 15 Day 28	38	35 (92.1)
Cycle 18 Day 28	35	32 (91.4)
Cycle 21 Day 28	34	32 (94.1)
Cycle 24 Day 28	31	27 (87.1)
Cycle 27 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 30 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 33 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 36 Day 28	19	17 (89.5)
Cycle 39 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 42 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 2 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 57 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 60 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 63 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 66 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 69 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 72 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	28	23 (82.1)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 3 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 2 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 3 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 4 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 5 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 6 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 7 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 8 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 9 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 10 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 11 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 12 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 15 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 18 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 21 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 24 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 27 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 30 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 33 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 36 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 39 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 4 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 5 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	65	57 (87.7)
Cycle 2 Day 28	62	59 (95.2)
Cycle 3 Day 28	54	52 (96.3)
Cycle 4 Day 28	53	50 (94.3)
Cycle 5 Day 28	49	49 (100.0)
Cycle 6 Day 28	46	44 (95.7)
Cycle 7 Day 28	45	43 (95.6)
Cycle 8 Day 28	43	39 (90.7)
Cycle 9 Day 28	40	40 (100.0)
Cycle 10 Day 28	39	38 (97.4)
Cycle 11 Day 28	35	33 (94.3)
Cycle 12 Day 28	37	35 (94.6)
Cycle 15 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 18 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 21 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 24 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 27 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 30 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 33 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 36 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 39 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 42 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 45 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 48 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 51 Day 28	5	5 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 6 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 57 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	21	18 (85.7)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 7 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	31	25 (80.6)
Cycle 2 Day 28	30	26 (86.7)
Cycle 3 Day 28	26	23 (88.5)
Cycle 4 Day 28	23	20 (87.0)
Cycle 5 Day 28	24	24 (100.0)
Cycle 6 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 7 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 8 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 9 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 10 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 11 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 12 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 15 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 18 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 21 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 24 Day 28	14	11 (78.6)
Cycle 27 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 30 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 33 Day 28	11	9 (81.8)
Cycle 36 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 39 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 42 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 45 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 48 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 51 Day 28	5	4 (80.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 8 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	9	7 (77.8)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 9 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	19	15 (78.9)
Cycle 2 Day 28	20	17 (85.0)
Cycle 3 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 4 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 5 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 6 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 7 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 8 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 9 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 10 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 11 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 12 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 15 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 18 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 21 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 24 Day 28	13	10 (76.9)
Cycle 27 Day 28	10	8 (80.0)
Cycle 30 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 33 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 36 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 39 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 42 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 45 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 48 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 51 Day 28	3	2 (66.7)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 10 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	7	6 (85.7)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 11 of 51)

MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	60	54 (90.0)
Cycle 2 Day 28	56	53 (94.6)
Cycle 3 Day 28	49	46 (93.9)
Cycle 4 Day 28	45	42 (93.3)
Cycle 5 Day 28	44	44 (100.0)
Cycle 6 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 7 Day 28	39	37 (94.9)
Cycle 8 Day 28	39	35 (89.7)
Cycle 9 Day 28	35	35 (100.0)
Cycle 10 Day 28	33	32 (97.0)
Cycle 11 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 12 Day 28	31	29 (93.5)
Cycle 15 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 18 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 21 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 24 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 27 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 30 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 33 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 36 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 12 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 57 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	21	17 (81.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 13 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	14 (77.8)
Cycle 2 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 3 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 4 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 5 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 6 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 7 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 8 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 9 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 10 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 11 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 12 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 15 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 18 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 21 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 27 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 30 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 33 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 36 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	4	4 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 14 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 15 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	43	37 (86.0)
Cycle 2 Day 28	40	35 (87.5)
Cycle 3 Day 28	36	34 (94.4)
Cycle 4 Day 28	33	30 (90.9)
Cycle 5 Day 28	32	32 (100.0)
Cycle 6 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 7 Day 28	26	26 (100.0)
Cycle 8 Day 28	28	25 (89.3)
Cycle 9 Day 28	25	25 (100.0)
Cycle 10 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 11 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 12 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 15 Day 28	20	18 (90.0)
Cycle 18 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 21 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 24 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 27 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 30 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 33 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 36 Day 28	11	9 (81.8)
Cycle 39 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 42 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 45 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 48 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 51 Day 28	6	5 (83.3)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 16 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 57 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	10	9 (90.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 17 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	54	46 (85.2)
Cycle 2 Day 28	54	52 (96.3)
Cycle 3 Day 28	46	43 (93.5)
Cycle 4 Day 28	45	42 (93.3)
Cycle 5 Day 28	43	43 (100.0)
Cycle 6 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 7 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 8 Day 28	38	37 (97.4)
Cycle 9 Day 28	35	35 (100.0)
Cycle 10 Day 28	35	35 (100.0)
Cycle 11 Day 28	31	30 (96.8)
Cycle 12 Day 28	32	31 (96.9)
Cycle 15 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 18 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 21 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 24 Day 28	23	20 (87.0)
Cycle 27 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 30 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 33 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 36 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 45 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 48 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 51 Day 28	4	4 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 18 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	20	16 (80.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 19 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : <5%

Time point	All patients N=1	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 2 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 3 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 4 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 5 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 6 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 7 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 8 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 9 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 10 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 11 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 12 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 20 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	44	36 (81.8)
Cycle 2 Day 28	39	35 (89.7)
Cycle 3 Day 28	29	26 (89.7)
Cycle 4 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 5 Day 28	27	27 (100.0)
Cycle 6 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 7 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 8 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 9 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 10 Day 28	23	23 (100.0)
Cycle 11 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 12 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 15 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 18 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 33 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 36 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 21 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	20	16 (80.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 22 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 2 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 3 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 4 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 5 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 6 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 7 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 8 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 9 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 10 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 11 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 12 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 15 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 18 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 27 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 30 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 33 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 36 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 39 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 42 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 45 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 48 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 51 Day 28	2	1 (50.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 23 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 24 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 2 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 3 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 4 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 5 Day 28	22	22 (100.0)
Cycle 6 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 7 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 8 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 9 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 10 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 11 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 12 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 15 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 18 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 21 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 24 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 27 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 30 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 33 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 36 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 25 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
End of treatment	6	5 (83.3)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 26 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 2 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 3 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 4 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 5 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 6 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 7 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 8 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 9 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 10 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 11 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 12 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 15 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 18 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 21 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 27 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 30 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 33 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 36 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 39 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 42 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 27 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 57 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 60 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 28 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	58	49 (84.5)
Cycle 2 Day 28	56	51 (91.1)
Cycle 3 Day 28	52	49 (94.2)
Cycle 4 Day 28	50	45 (90.0)
Cycle 5 Day 28	49	49 (100.0)
Cycle 6 Day 28	44	43 (97.7)
Cycle 7 Day 28	41	40 (97.6)
Cycle 8 Day 28	42	42 (100.0)
Cycle 9 Day 28	40	40 (100.0)
Cycle 10 Day 28	38	38 (100.0)
Cycle 11 Day 28	36	36 (100.0)
Cycle 12 Day 28	37	37 (100.0)
Cycle 15 Day 28	29	27 (93.1)
Cycle 18 Day 28	28	26 (92.9)
Cycle 21 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 24 Day 28	27	23 (85.2)
Cycle 27 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 30 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 33 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 36 Day 28	19	17 (89.5)
Cycle 39 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 42 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 29 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 57 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 60 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 63 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 66 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 69 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 72 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	17	14 (82.4)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 30 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : ≥ 65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	39	34 (87.2)
Cycle 2 Day 28	38	36 (94.7)
Cycle 3 Day 28	30	28 (93.3)
Cycle 4 Day 28	28	27 (96.4)
Cycle 5 Day 28	26	26 (100.0)
Cycle 6 Day 28	26	24 (92.3)
Cycle 7 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 8 Day 28	24	20 (83.3)
Cycle 9 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 10 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 11 Day 28	20	18 (90.0)
Cycle 12 Day 28	19	17 (89.5)
Cycle 15 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 18 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 27 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 36 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 39 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 54 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 31 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : ≥ 65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 72 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	13	11 (84.6)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 32 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	64	54 (84.4)
Cycle 2 Day 28	61	57 (93.4)
Cycle 3 Day 28	52	49 (94.2)
Cycle 4 Day 28	48	46 (95.8)
Cycle 5 Day 28	49	49 (100.0)
Cycle 6 Day 28	46	45 (97.8)
Cycle 7 Day 28	45	44 (97.8)
Cycle 8 Day 28	43	41 (95.3)
Cycle 9 Day 28	40	40 (100.0)
Cycle 10 Day 28	38	38 (100.0)
Cycle 11 Day 28	35	34 (97.1)
Cycle 12 Day 28	37	36 (97.3)
Cycle 15 Day 28	27	26 (96.3)
Cycle 18 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 21 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 24 Day 28	22	20 (90.9)
Cycle 27 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 30 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 33 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 36 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 39 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 42 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 45 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 48 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 51 Day 28	6	6 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 33 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 57 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 60 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 66 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
End of treatment	20	16 (80.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 34 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	33	29 (87.9)
Cycle 2 Day 28	33	30 (90.9)
Cycle 3 Day 28	30	28 (93.3)
Cycle 4 Day 28	30	26 (86.7)
Cycle 5 Day 28	26	26 (100.0)
Cycle 6 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 7 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 8 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 9 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 10 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 11 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 12 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 15 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 18 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 21 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 24 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 27 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 30 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 33 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 36 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 39 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 42 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 45 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 48 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 51 Day 28	4	3 (75.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 35 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 57 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 60 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 66 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	10	9 (90.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 36 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	13 (72.2)
Cycle 2 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 3 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 4 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 5 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 6 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 7 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 8 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 9 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 10 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 11 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 12 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 15 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 18 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 27 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 39 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 37 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	7	7 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 38 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	44	40 (90.9)
Cycle 2 Day 28	44	41 (93.2)
Cycle 3 Day 28	38	33 (86.8)
Cycle 4 Day 28	39	36 (92.3)
Cycle 5 Day 28	39	39 (100.0)
Cycle 6 Day 28	36	35 (97.2)
Cycle 7 Day 28	33	31 (93.9)
Cycle 8 Day 28	34	31 (91.2)
Cycle 9 Day 28	29	29 (100.0)
Cycle 10 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 11 Day 28	28	26 (92.9)
Cycle 12 Day 28	27	26 (96.3)
Cycle 15 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 18 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 21 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 24 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 27 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 30 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 33 Day 28	16	14 (87.5)
Cycle 36 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 39 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 42 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 45 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 48 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 39 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 57 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	15	12 (80.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 40 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : ≥ 2

Time point	All patients N=39	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	35	30 (85.7)
Cycle 2 Day 28	31	30 (96.8)
Cycle 3 Day 28	28	28 (100.0)
Cycle 4 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 5 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 6 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 7 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 8 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 9 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 10 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 11 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 12 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 15 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 18 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 21 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 24 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 27 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 36 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 45 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 54 Day 28	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 41 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : ≥ 2

Time point	All patients N=39	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
End of treatment	8	6 (75.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 42 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	78	68 (87.2)
Cycle 2 Day 28	75	71 (94.7)
Cycle 3 Day 28	64	61 (95.3)
Cycle 4 Day 28	63	61 (96.8)
Cycle 5 Day 28	61	61 (100.0)
Cycle 6 Day 28	59	56 (94.9)
Cycle 7 Day 28	56	54 (96.4)
Cycle 8 Day 28	55	51 (92.7)
Cycle 9 Day 28	50	50 (100.0)
Cycle 10 Day 28	51	50 (98.0)
Cycle 11 Day 28	48	46 (95.8)
Cycle 12 Day 28	48	46 (95.8)
Cycle 15 Day 28	39	36 (92.3)
Cycle 18 Day 28	35	32 (91.4)
Cycle 21 Day 28	34	32 (94.1)
Cycle 24 Day 28	30	26 (86.7)
Cycle 27 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 30 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 33 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 36 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 39 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 42 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 45 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 48 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 51 Day 28	9	8 (88.9)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 43 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 57 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 60 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 63 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 66 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 69 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	24	20 (83.3)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 44 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	10 (76.9)
Cycle 2 Day 28	11	8 (72.7)
Cycle 3 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 4 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 5 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 6 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 7 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 8 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 9 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 10 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 11 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 12 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 24 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 27 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 30 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 33 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 36 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 39 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	3	2 (66.7)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 45 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	79	69 (87.3)
Cycle 2 Day 28	78	74 (94.9)
Cycle 3 Day 28	67	64 (95.5)
Cycle 4 Day 28	66	64 (97.0)
Cycle 5 Day 28	64	64 (100.0)
Cycle 6 Day 28	61	58 (95.1)
Cycle 7 Day 28	58	56 (96.6)
Cycle 8 Day 28	57	53 (93.0)
Cycle 9 Day 28	52	52 (100.0)
Cycle 10 Day 28	53	52 (98.1)
Cycle 11 Day 28	50	48 (96.0)
Cycle 12 Day 28	50	48 (96.0)
Cycle 15 Day 28	41	38 (92.7)
Cycle 18 Day 28	37	34 (91.9)
Cycle 21 Day 28	36	34 (94.4)
Cycle 24 Day 28	32	28 (87.5)
Cycle 27 Day 28	29	27 (93.1)
Cycle 30 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 33 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 36 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 39 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 42 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 51 Day 28	10	9 (90.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 46 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 57 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 60 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 63 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 66 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 69 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	24	20 (83.3)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 47 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	10 (76.9)
Cycle 2 Day 28	11	8 (72.7)
Cycle 3 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 4 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 5 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 6 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 7 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 8 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 9 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 10 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 11 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 12 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 24 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 27 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 30 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 33 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 36 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 39 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	3	2 (66.7)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 48 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 2 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 3 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 4 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 5 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 6 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 7 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 8 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 9 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 10 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 11 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 12 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 15 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 18 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 21 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 49 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	8	8 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 50 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	20	17 (85.0)
Cycle 2 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 3 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 4 Day 28	19	17 (89.5)
Cycle 5 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 6 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 7 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 8 Day 28	15	12 (80.0)
Cycle 9 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 10 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 11 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 12 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 15 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 18 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 21 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 24 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 39 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 42 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 51 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.3 (Page 51 of 51)
 MSAS-PHYS: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	5	4 (80.0)

MSAS-PHYS: Physical symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_323.sas@@/main/6 03AUG23:13:28

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 1 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	84	76 (90.5)
Cycle 2 Day 28	81	72 (88.9)
Cycle 3 Day 28	70	62 (88.6)
Cycle 4 Day 28	68	65 (95.6)
Cycle 5 Day 28	64	57 (89.1)
Cycle 6 Day 28	61	58 (95.1)
Cycle 7 Day 28	57	53 (93.0)
Cycle 8 Day 28	57	51 (89.5)
Cycle 9 Day 28	52	46 (88.5)
Cycle 10 Day 28	53	49 (92.5)
Cycle 11 Day 28	50	45 (90.0)
Cycle 12 Day 28	49	44 (89.8)
Cycle 15 Day 28	38	36 (94.7)
Cycle 18 Day 28	35	34 (97.1)
Cycle 21 Day 28	34	31 (91.2)
Cycle 24 Day 28	31	27 (87.1)
Cycle 27 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 30 Day 28	26	24 (92.3)
Cycle 33 Day 28	24	21 (87.5)
Cycle 36 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 39 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 42 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 2 of 51)

MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 57 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 60 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 63 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 66 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 69 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 72 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	28	24 (85.7)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 3 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 2 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 3 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 4 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 5 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 6 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 7 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 8 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 9 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 10 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 11 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 12 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 15 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 18 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 21 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 24 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 27 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 30 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 33 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 36 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 39 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 4 of 51)

MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 5 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	65	61 (93.8)
Cycle 2 Day 28	62	57 (91.9)
Cycle 3 Day 28	54	51 (94.4)
Cycle 4 Day 28	53	51 (96.2)
Cycle 5 Day 28	49	45 (91.8)
Cycle 6 Day 28	46	44 (95.7)
Cycle 7 Day 28	45	43 (95.6)
Cycle 8 Day 28	42	39 (92.9)
Cycle 9 Day 28	40	39 (97.5)
Cycle 10 Day 28	39	38 (97.4)
Cycle 11 Day 28	35	33 (94.3)
Cycle 12 Day 28	37	35 (94.6)
Cycle 15 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 18 Day 28	24	24 (100.0)
Cycle 21 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 24 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 27 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 30 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 33 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 36 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 39 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 42 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 45 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 48 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 51 Day 28	5	5 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 6 of 51)

MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 57 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	0
End of treatment	21	20 (95.2)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 7 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	31	25 (80.6)
Cycle 2 Day 28	30	25 (83.3)
Cycle 3 Day 28	26	20 (76.9)
Cycle 4 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 5 Day 28	24	21 (87.5)
Cycle 6 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 7 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 8 Day 28	21	18 (85.7)
Cycle 9 Day 28	19	14 (73.7)
Cycle 10 Day 28	20	17 (85.0)
Cycle 11 Day 28	20	17 (85.0)
Cycle 12 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 15 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 18 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 21 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 24 Day 28	14	10 (71.4)
Cycle 27 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 30 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 33 Day 28	11	8 (72.7)
Cycle 36 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 39 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 42 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 45 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 48 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 51 Day 28	5	4 (80.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 8 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	9	6 (66.7)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 9 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	19	15 (78.9)
Cycle 2 Day 28	20	16 (80.0)
Cycle 3 Day 28	17	13 (76.5)
Cycle 4 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 5 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 6 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 7 Day 28	16	14 (87.5)
Cycle 8 Day 28	17	14 (82.4)
Cycle 9 Day 28	15	11 (73.3)
Cycle 10 Day 28	17	14 (82.4)
Cycle 11 Day 28	16	13 (81.3)
Cycle 12 Day 28	15	12 (80.0)
Cycle 15 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 18 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 21 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 24 Day 28	13	9 (69.2)
Cycle 27 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 30 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 33 Day 28	9	7 (77.8)
Cycle 36 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 39 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 42 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 45 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 48 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 51 Day 28	3	2 (66.7)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 10 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	7	5 (71.4)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 11 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	60	56 (93.3)
Cycle 2 Day 28	56	52 (92.9)
Cycle 3 Day 28	49	46 (93.9)
Cycle 4 Day 28	45	43 (95.6)
Cycle 5 Day 28	44	40 (90.9)
Cycle 6 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 7 Day 28	39	37 (94.9)
Cycle 8 Day 28	38	35 (92.1)
Cycle 9 Day 28	35	34 (97.1)
Cycle 10 Day 28	33	32 (97.0)
Cycle 11 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 12 Day 28	31	29 (93.5)
Cycle 15 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 18 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 21 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 24 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 27 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 30 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 33 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 36 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 12 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 57 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	0
End of treatment	21	19 (90.5)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 13 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as >=0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 2 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 3 Day 28	16	14 (87.5)
Cycle 4 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 5 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 6 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 7 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 8 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 9 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 10 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 11 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 12 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 15 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 18 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 21 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 27 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 30 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 33 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 36 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	4	4 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 14 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 15 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	43	38 (88.4)
Cycle 2 Day 28	40	34 (85.0)
Cycle 3 Day 28	36	31 (86.1)
Cycle 4 Day 28	33	32 (97.0)
Cycle 5 Day 28	32	29 (90.6)
Cycle 6 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 7 Day 28	26	25 (96.2)
Cycle 8 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 9 Day 28	25	23 (92.0)
Cycle 10 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 11 Day 28	25	22 (88.0)
Cycle 12 Day 28	24	21 (87.5)
Cycle 15 Day 28	20	20 (100.0)
Cycle 18 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 21 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 24 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 27 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 30 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 33 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 36 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 39 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 42 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 45 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 48 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 51 Day 28	6	5 (83.3)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 16 of 51)

MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 57 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	0
End of treatment	10	10 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 17 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	54	49 (90.7)
Cycle 2 Day 28	54	50 (92.6)
Cycle 3 Day 28	46	42 (91.3)
Cycle 4 Day 28	45	42 (93.3)
Cycle 5 Day 28	43	39 (90.7)
Cycle 6 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 7 Day 28	41	38 (92.7)
Cycle 8 Day 28	38	34 (89.5)
Cycle 9 Day 28	35	31 (88.6)
Cycle 10 Day 28	35	32 (91.4)
Cycle 11 Day 28	31	29 (93.5)
Cycle 12 Day 28	32	30 (93.8)
Cycle 15 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 18 Day 28	24	24 (100.0)
Cycle 21 Day 28	22	20 (90.9)
Cycle 24 Day 28	23	20 (87.0)
Cycle 27 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 30 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 33 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 36 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 45 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 48 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 51 Day 28	4	4 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 18 of 51)

MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	20	16 (80.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 19 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : <5%

Time point	All patients	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 2 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 3 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 4 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 5 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 6 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 7 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 8 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 9 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 10 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 11 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 12 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 20 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	44	39 (88.6)
Cycle 2 Day 28	39	34 (87.2)
Cycle 3 Day 28	29	25 (86.2)
Cycle 4 Day 28	27	26 (96.3)
Cycle 5 Day 28	27	24 (88.9)
Cycle 6 Day 28	25	23 (92.0)
Cycle 7 Day 28	25	23 (92.0)
Cycle 8 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 9 Day 28	21	18 (85.7)
Cycle 10 Day 28	23	20 (87.0)
Cycle 11 Day 28	21	17 (81.0)
Cycle 12 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 15 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 18 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 21 Day 28	10	8 (80.0)
Cycle 24 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 33 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 36 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 21 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	20	16 (80.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 22 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 2 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 3 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 4 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 5 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 6 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 7 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 8 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 9 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 10 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 11 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 12 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 15 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 18 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 27 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 30 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 33 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 36 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 39 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 42 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 45 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 48 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 51 Day 28	2	1 (50.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 23 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 57 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 60 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 72 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	0
End of treatment	2	2 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 24 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 2 Day 28	24	21 (87.5)
Cycle 3 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 4 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 5 Day 28	22	20 (90.9)
Cycle 6 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 7 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 8 Day 28	18	15 (83.3)
Cycle 9 Day 28	18	18 (100.0)
Cycle 10 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 11 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 12 Day 28	16	16 (100.0)
Cycle 15 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 18 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 21 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 24 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 27 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 30 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 33 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 36 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 39 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 42 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 51 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 25 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 57 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
End of treatment	6	6 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 26 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 2 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 3 Day 28	11	9 (81.8)
Cycle 4 Day 28	12	10 (83.3)
Cycle 5 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 6 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 7 Day 28	10	10 (100.0)
Cycle 8 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 9 Day 28	9	7 (77.8)
Cycle 10 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 11 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 12 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 15 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 18 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 21 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 27 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 30 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 33 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 36 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 39 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 42 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 45 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 27 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 57 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 60 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	2 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 28 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	58	52 (89.7)
Cycle 2 Day 28	56	49 (87.5)
Cycle 3 Day 28	52	45 (86.5)
Cycle 4 Day 28	50	48 (96.0)
Cycle 5 Day 28	49	45 (91.8)
Cycle 6 Day 28	44	44 (100.0)
Cycle 7 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 8 Day 28	42	39 (92.9)
Cycle 9 Day 28	40	36 (90.0)
Cycle 10 Day 28	38	36 (94.7)
Cycle 11 Day 28	36	34 (94.4)
Cycle 12 Day 28	37	35 (94.6)
Cycle 15 Day 28	29	28 (96.6)
Cycle 18 Day 28	28	27 (96.4)
Cycle 21 Day 28	29	27 (93.1)
Cycle 24 Day 28	27	23 (85.2)
Cycle 27 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 30 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 33 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 36 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 39 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 42 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 29 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 57 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 60 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 63 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 66 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 69 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 72 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	17	16 (94.1)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 30 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : ≥ 65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	39	35 (89.7)
Cycle 2 Day 28	38	35 (92.1)
Cycle 3 Day 28	30	28 (93.3)
Cycle 4 Day 28	28	26 (92.9)
Cycle 5 Day 28	26	23 (88.5)
Cycle 6 Day 28	26	23 (88.5)
Cycle 7 Day 28	26	24 (92.3)
Cycle 8 Day 28	23	20 (87.0)
Cycle 9 Day 28	20	18 (90.0)
Cycle 10 Day 28	22	20 (90.9)
Cycle 11 Day 28	20	17 (85.0)
Cycle 12 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 15 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 18 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 27 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 36 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 39 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 54 Day 28	3	3 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 31 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : ≥ 65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 60 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 72 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	13	10 (76.9)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 32 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	64	56 (87.5)
Cycle 2 Day 28	61	53 (86.9)
Cycle 3 Day 28	52	48 (92.3)
Cycle 4 Day 28	48	46 (95.8)
Cycle 5 Day 28	49	44 (89.8)
Cycle 6 Day 28	46	44 (95.7)
Cycle 7 Day 28	45	42 (93.3)
Cycle 8 Day 28	42	37 (88.1)
Cycle 9 Day 28	40	35 (87.5)
Cycle 10 Day 28	38	35 (92.1)
Cycle 11 Day 28	35	31 (88.6)
Cycle 12 Day 28	37	33 (89.2)
Cycle 15 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 18 Day 28	26	26 (100.0)
Cycle 21 Day 28	25	24 (96.0)
Cycle 24 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 27 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 30 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 33 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 36 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 39 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 42 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 45 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 48 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 51 Day 28	6	6 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 33 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 57 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 60 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 66 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
End of treatment	20	17 (85.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 34 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	33	31 (93.9)
Cycle 2 Day 28	33	31 (93.9)
Cycle 3 Day 28	30	25 (83.3)
Cycle 4 Day 28	30	28 (93.3)
Cycle 5 Day 28	26	24 (92.3)
Cycle 6 Day 28	24	23 (95.8)
Cycle 7 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 8 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 9 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 10 Day 28	22	21 (95.5)
Cycle 11 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 12 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 15 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 18 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 21 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 24 Day 28	13	10 (76.9)
Cycle 27 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 30 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 33 Day 28	11	9 (81.8)
Cycle 36 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 39 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 42 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 45 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 48 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 51 Day 28	4	3 (75.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 35 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 57 Day 28	5	4 (80.0)
Cycle 60 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 66 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	10	9 (90.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 36 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	18	14 (77.8)
Cycle 2 Day 28	19	17 (89.5)
Cycle 3 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 4 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 5 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 6 Day 28	15	14 (93.3)
Cycle 7 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 8 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 9 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 10 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 11 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 12 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 15 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 18 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 21 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 24 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 27 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 39 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 37 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 57 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	0
End of treatment	7	7 (100.0)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 38 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	44	42 (95.5)
Cycle 2 Day 28	44	40 (90.9)
Cycle 3 Day 28	38	33 (86.8)
Cycle 4 Day 28	39	37 (94.9)
Cycle 5 Day 28	39	34 (87.2)
Cycle 6 Day 28	36	34 (94.4)
Cycle 7 Day 28	33	30 (90.9)
Cycle 8 Day 28	34	31 (91.2)
Cycle 9 Day 28	29	25 (86.2)
Cycle 10 Day 28	29	27 (93.1)
Cycle 11 Day 28	28	24 (85.7)
Cycle 12 Day 28	27	23 (85.2)
Cycle 15 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 18 Day 28	21	20 (95.2)
Cycle 21 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 24 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 27 Day 28	15	13 (86.7)
Cycle 30 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 33 Day 28	16	13 (81.3)
Cycle 36 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 39 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 42 Day 28	8	7 (87.5)
Cycle 45 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 48 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 51 Day 28	8	7 (87.5)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 39 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 57 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 60 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 63 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 66 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 69 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 72 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 75 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	15	12 (80.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 40 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : ≥ 2

Time point	All patients N=39	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	35	31 (88.6)
Cycle 2 Day 28	31	27 (87.1)
Cycle 3 Day 28	28	25 (89.3)
Cycle 4 Day 28	23	22 (95.7)
Cycle 5 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 6 Day 28	19	19 (100.0)
Cycle 7 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 8 Day 28	19	16 (84.2)
Cycle 9 Day 28	18	16 (88.9)
Cycle 10 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 11 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 12 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 15 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 18 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 21 Day 28	11	11 (100.0)
Cycle 24 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 27 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 36 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 45 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 54 Day 28	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 41 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : ≥ 2

Time point	All patients N=39	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
End of treatment	8	7 (87.5)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 42 of 51)

MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	78	70 (89.7)
Cycle 2 Day 28	75	69 (92.0)
Cycle 3 Day 28	64	61 (95.3)
Cycle 4 Day 28	63	61 (96.8)
Cycle 5 Day 28	61	56 (91.8)
Cycle 6 Day 28	59	56 (94.9)
Cycle 7 Day 28	56	53 (94.6)
Cycle 8 Day 28	54	50 (92.6)
Cycle 9 Day 28	50	46 (92.0)
Cycle 10 Day 28	51	49 (96.1)
Cycle 11 Day 28	48	44 (91.7)
Cycle 12 Day 28	48	45 (93.8)
Cycle 15 Day 28	39	37 (94.9)
Cycle 18 Day 28	35	34 (97.1)
Cycle 21 Day 28	34	32 (94.1)
Cycle 24 Day 28	30	27 (90.0)
Cycle 27 Day 28	27	25 (92.6)
Cycle 30 Day 28	24	22 (91.7)
Cycle 33 Day 28	21	19 (90.5)
Cycle 36 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 39 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 42 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 45 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 48 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 51 Day 28	9	8 (88.9)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 43 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 57 Day 28	9	8 (88.9)
Cycle 60 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 63 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 66 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 69 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	24	22 (91.7)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 44 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 2 Day 28	11	8 (72.7)
Cycle 3 Day 28	10	6 (60.0)
Cycle 4 Day 28	7	5 (71.4)
Cycle 5 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 6 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 7 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 8 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 9 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 10 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 11 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 12 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 24 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 27 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 30 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 33 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 36 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 39 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	3	3 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 45 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	79	71 (89.9)
Cycle 2 Day 28	78	72 (92.3)
Cycle 3 Day 28	67	64 (95.5)
Cycle 4 Day 28	66	64 (97.0)
Cycle 5 Day 28	64	59 (92.2)
Cycle 6 Day 28	61	58 (95.1)
Cycle 7 Day 28	58	55 (94.8)
Cycle 8 Day 28	56	52 (92.9)
Cycle 9 Day 28	52	48 (92.3)
Cycle 10 Day 28	53	51 (96.2)
Cycle 11 Day 28	50	46 (92.0)
Cycle 12 Day 28	50	47 (94.0)
Cycle 15 Day 28	41	39 (95.1)
Cycle 18 Day 28	37	36 (97.3)
Cycle 21 Day 28	36	34 (94.4)
Cycle 24 Day 28	32	29 (90.6)
Cycle 27 Day 28	29	27 (93.1)
Cycle 30 Day 28	26	24 (92.3)
Cycle 33 Day 28	23	21 (91.3)
Cycle 36 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 39 Day 28	18	17 (94.4)
Cycle 42 Day 28	14	12 (85.7)
Cycle 45 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 48 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 51 Day 28	10	9 (90.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 46 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 57 Day 28	10	9 (90.0)
Cycle 60 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 63 Day 28	6	5 (83.3)
Cycle 66 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 69 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 72 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 75 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 78 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 81 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 84 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	24	22 (91.7)
Post-treat eval 1	1	1 (100.0)
Post-treat eval 2	1	1 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 47 of 51)

MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
point decrease - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	11 (84.6)
Cycle 2 Day 28	11	8 (72.7)
Cycle 3 Day 28	10	6 (60.0)
Cycle 4 Day 28	7	5 (71.4)
Cycle 5 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 6 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 7 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 8 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 9 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 10 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 11 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 12 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 18 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 24 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 27 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 30 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 33 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 36 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 39 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	3	3 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 48 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 2 Day 28	21	21 (100.0)
Cycle 3 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 4 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 5 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 6 Day 28	17	17 (100.0)
Cycle 7 Day 28	17	16 (94.1)
Cycle 8 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 9 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 10 Day 28	14	14 (100.0)
Cycle 11 Day 28	12	11 (91.7)
Cycle 12 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 15 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 18 Day 28	8	8 (100.0)
Cycle 21 Day 28	9	9 (100.0)
Cycle 24 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 39 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 42 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 45 Day 28	4	4 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 51 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 49 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 57 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 60 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 63 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 66 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 69 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 72 Day 28	3	3 (100.0)
Cycle 75 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 78 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 81 Day 28	1	0
End of treatment	8	8 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 50 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	20	19 (95.0)
Cycle 2 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 3 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 4 Day 28	19	18 (94.7)
Cycle 5 Day 28	16	15 (93.8)
Cycle 6 Day 28	17	15 (88.2)
Cycle 7 Day 28	15	15 (100.0)
Cycle 8 Day 28	14	13 (92.9)
Cycle 9 Day 28	13	13 (100.0)
Cycle 10 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 11 Day 28	13	12 (92.3)
Cycle 12 Day 28	12	12 (100.0)
Cycle 15 Day 28	11	10 (90.9)
Cycle 18 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 21 Day 28	7	6 (85.7)
Cycle 24 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 27 Day 28	7	7 (100.0)
Cycle 30 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 33 Day 28	6	6 (100.0)
Cycle 36 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 39 Day 28	5	5 (100.0)
Cycle 42 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 51 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 54 Day 28	2	2 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.4 (Page 51 of 51)
 MSAS-PSYCH: Responder Analyses - Number of Patients with MSAS Score Improvement, defined as ≥ 0.6
 point decrease - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	5	5 (100.0)

MSAS-PSYCH: Psychological symptom subscale score

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_324.sas@@/main/6 03AUG23:13:29

Final Version

Anhang 4-G.8.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12-Fragebogen – Mittlere Veränderung im Studienverlauf

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 1 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	94	36.71 (9.714)	36.665	12.61 - 57.77
End of Cycle 1	87	4.35 (8.766)	4.300	-27.89 - 29.69
End of Cycle 2	81	4.58 (9.890)	3.190	-15.51 - 40.22
End of Cycle 3	71	5.66 (10.105)	3.270	-13.50 - 38.73
End of Cycle 4	69	6.45 (8.884)	5.740	-8.60 - 38.73
End of Cycle 5	63	6.58 (9.682)	4.340	-10.80 - 41.53
End of Cycle 6	60	6.92 (9.640)	4.845	-7.48 - 41.53
End of Cycle 7	57	7.38 (10.006)	6.770	-16.20 - 41.49
End of Cycle 8	58	6.80 (11.094)	5.435	-19.42 - 40.15
End of Cycle 9	53	6.65 (10.026)	6.130	-11.12 - 38.73
End of Cycle 10	54	7.36 (9.714)	6.975	-16.26 - 40.22
End of Cycle 11	51	6.98 (10.492)	4.540	-10.59 - 40.22
End of Cycle 12	49	6.25 (11.008)	4.900	-17.93 - 41.53
End of Cycle 15	39	6.89 (9.972)	4.160	-6.02 - 37.14
End of Cycle 18	34	7.01 (11.063)	5.575	-8.37 - 36.85
End of Cycle 21	34	6.33 (10.103)	4.945	-11.39 - 38.73
End of Cycle 24	31	7.39 (10.632)	5.260	-8.74 - 40.22
End of Cycle 27	25	5.74 (12.574)	4.280	-19.59 - 40.22
End of Cycle 30	24	6.50 (11.084)	5.395	-13.22 - 39.72
End of Cycle 33	24	5.70 (10.255)	3.510	-7.22 - 40.22
End of Cycle 36	16	6.60 (12.507)	7.525	-9.91 - 40.00
End of Cycle 39	14	5.57 (12.300)	3.655	-7.22 - 40.00
End of Cycle 42	9	11.04 (14.703)	5.100	-4.49 - 40.00
End of Cycle 45	9	8.91 (14.115)	5.160	-5.76 - 40.22
End of Cycle 48	6	7.33 (6.498)	4.505	3.04 - 20.20
End of Cycle 51	6	12.66 (13.662)	9.405	0.71 - 38.73
End of Cycle 54	7	11.24 (13.148)	8.860	-3.96 - 36.38
End of Cycle 57	6	7.37 (14.285)	-0.130	-2.83 - 30.93
End of Cycle 60	4	7.54 (7.928)	6.125	-0.54 - 18.46
End of Cycle 63	4	6.86 (9.151)	7.325	-4.78 - 17.56

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 2 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	4	7.47 (6.376)	6.920	0.46 - 15.56
End of Cycle 69	2	9.77 (13.131)	9.765	0.48 - 19.05
End of Cycle 72	1	17.20 (NE)	17.200	17.20 - 17.20
End of treatment	29	-3.03 (7.879)	-2.840	-27.37 - 15.10

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 3 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	15	35.24 (12.054)	34.770	18.35 - 54.92
End of Cycle 1	13	2.09 (9.569)	-0.220	-18.34 - 20.00
End of Cycle 2	12	4.32 (10.792)	2.555	-11.53 - 24.67
End of Cycle 3	12	4.11 (7.605)	0.575	-4.82 - 16.59
End of Cycle 4	10	2.40 (11.359)	0.345	-11.82 - 22.76
End of Cycle 5	11	5.73 (9.039)	6.250	-6.00 - 16.80
End of Cycle 6	9	4.27 (8.660)	4.400	-7.41 - 14.72
End of Cycle 7	11	2.89 (11.642)	-0.420	-12.85 - 25.80
End of Cycle 8	8	5.68 (8.175)	6.825	-6.47 - 17.12
End of Cycle 9	7	2.98 (8.537)	1.740	-6.87 - 14.34
End of Cycle 10	7	4.57 (9.591)	2.920	-5.62 - 18.78
End of Cycle 11	6	3.39 (10.851)	0.995	-7.69 - 17.29
End of Cycle 12	5	-0.08 (9.847)	-1.910	-9.89 - 16.48
End of Cycle 15	6	3.07 (5.961)	1.075	-3.54 - 13.66
End of Cycle 18	5	1.28 (8.486)	-2.060	-8.12 - 13.66
End of Cycle 21	5	2.55 (8.113)	-0.220	-5.72 - 14.52
End of Cycle 24	4	-0.37 (8.467)	-3.225	-7.06 - 12.04
End of Cycle 27	5	-4.17 (11.499)	-2.870	-20.58 - 11.66
End of Cycle 30	3	-9.31 (10.703)	-5.620	-21.37 - -0.94
End of Cycle 33	2	-4.63 (5.523)	-4.625	-8.53 - -0.72
End of Cycle 36	2	-7.84 (12.572)	-7.840	-16.73 - 1.05
End of Cycle 39	2	-3.64 (4.752)	-3.640	-7.00 - -0.28
End of Cycle 42	2	-3.79 (0.141)	-3.790	-3.89 - -3.69
End of Cycle 48	2	1.44 (3.670)	1.435	-1.16 - 4.03
End of Cycle 51	2	-4.77 (3.005)	-4.765	-6.89 - -2.64
End of Cycle 54	2	-5.49 (0.346)	-5.485	-5.73 - -5.24
End of Cycle 57	2	-3.01 (0.417)	-3.005	-3.30 - -2.71
End of Cycle 60	2	-2.56 (0.283)	-2.560	-2.76 - -2.36
End of Cycle 66	2	-5.58 (3.825)	-5.575	-8.28 - -2.87
End of Cycle 69	1	-1.16 (NE)	-1.160	-1.16 - -1.16

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 4 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 72	1	-4.02 (NE)	-4.020	-4.02 - -4.02
End of treatment	2	3.02 (13.329)	3.015	-6.41 - 12.44

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 5 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	74	36.20 (10.208)	36.890	12.61 - 57.77
End of Cycle 1	67	4.57 (9.142)	4.940	-27.89 - 29.69
End of Cycle 2	62	4.73 (10.211)	3.440	-15.51 - 40.22
End of Cycle 3	54	5.84 (10.924)	2.670	-13.50 - 38.73
End of Cycle 4	53	6.01 (10.039)	4.670	-11.82 - 38.73
End of Cycle 5	48	6.28 (10.455)	4.210	-10.80 - 41.53
End of Cycle 6	44	7.15 (10.219)	4.805	-7.48 - 41.53
End of Cycle 7	44	7.35 (10.876)	5.965	-16.20 - 41.49
End of Cycle 8	42	8.34 (11.368)	5.955	-18.81 - 40.15
End of Cycle 9	40	6.80 (10.603)	4.795	-11.12 - 38.73
End of Cycle 10	39	7.94 (9.832)	6.980	-6.48 - 40.22
End of Cycle 11	35	6.93 (10.448)	4.280	-6.33 - 40.22
End of Cycle 12	34	6.85 (11.485)	3.820	-11.68 - 41.53
End of Cycle 15	29	7.05 (9.985)	4.160	-3.01 - 37.14
End of Cycle 18	23	7.12 (11.169)	5.660	-6.69 - 36.85
End of Cycle 21	23	6.51 (10.538)	4.470	-11.39 - 38.73
End of Cycle 24	20	6.85 (10.807)	5.615	-8.74 - 40.22
End of Cycle 27	17	3.30 (15.298)	2.950	-20.58 - 40.22
End of Cycle 30	16	5.03 (13.633)	4.150	-21.37 - 39.72
End of Cycle 33	14	5.53 (11.850)	1.650	-7.22 - 40.22
End of Cycle 36	11	6.47 (14.400)	6.770	-16.73 - 40.00
End of Cycle 39	10	5.36 (13.452)	2.425	-7.22 - 40.00
End of Cycle 42	7	10.63 (13.842)	5.100	-0.05 - 40.00
End of Cycle 45	7	9.74 (14.692)	5.160	-2.74 - 40.22
End of Cycle 48	5	4.75 (1.754)	4.210	3.04 - 7.68
End of Cycle 51	5	12.33 (15.248)	8.580	0.71 - 38.73
End of Cycle 54	6	10.03 (13.966)	6.660	-3.96 - 36.38
End of Cycle 57	5	5.03 (14.633)	-2.460	-2.83 - 30.93
End of Cycle 60	3	3.90 (3.848)	6.090	-0.54 - 6.16
End of Cycle 63	3	3.29 (7.019)	6.680	-4.78 - 7.97

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 6 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	3	4.77 (4.159)	5.080	0.46 - 8.76
End of Cycle 69	1	0.48 (NE)	0.480	0.48 - 0.48
End of treatment	22	-2.23 (7.798)	-2.060	-27.37 - 12.44

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 7 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	33	37.20 (9.726)	36.470	18.35 - 55.48
End of Cycle 1	32	2.91 (8.395)	0.850	-18.34 - 20.00
End of Cycle 2	29	4.34 (9.651)	3.050	-11.47 - 24.67
End of Cycle 3	27	4.71 (7.394)	5.540	-7.30 - 17.85
End of Cycle 4	24	5.84 (7.815)	5.925	-9.12 - 22.76
End of Cycle 5	24	6.57 (7.749)	5.685	-6.00 - 19.66
End of Cycle 6	23	5.27 (8.392)	4.790	-7.41 - 17.63
End of Cycle 7	23	5.07 (9.405)	4.800	-7.24 - 25.80
End of Cycle 8	22	3.52 (9.284)	3.370	-19.42 - 20.83
End of Cycle 9	19	5.33 (8.493)	7.530	-8.04 - 17.82
End of Cycle 10	21	5.37 (9.586)	6.150	-16.26 - 21.17
End of Cycle 11	21	6.00 (11.040)	3.780	-10.59 - 28.96
End of Cycle 12	19	3.42 (10.230)	3.470	-17.93 - 20.37
End of Cycle 15	15	5.03 (9.256)	2.750	-6.02 - 23.46
End of Cycle 18	15	4.69 (10.859)	1.620	-8.37 - 29.16
End of Cycle 21	15	4.36 (9.099)	5.210	-8.97 - 20.08
End of Cycle 24	14	6.04 (11.076)	3.235	-8.64 - 30.17
End of Cycle 27	12	5.02 (9.351)	3.620	-6.41 - 21.17
End of Cycle 30	10	4.16 (10.151)	1.540	-10.72 - 21.58
End of Cycle 33	11	4.11 (8.990)	1.270	-8.53 - 15.13
End of Cycle 36	7	2.69 (11.110)	1.050	-9.91 - 18.31
End of Cycle 39	6	2.86 (9.857)	1.785	-7.00 - 20.08
End of Cycle 42	4	4.34 (16.720)	-3.790	-4.49 - 29.41
End of Cycle 45	2	6.01 (16.645)	6.010	-5.76 - 17.78
End of Cycle 48	3	7.69 (11.140)	4.030	-1.16 - 20.20
End of Cycle 51	3	1.59 (11.205)	-2.640	-6.89 - 14.29
End of Cycle 54	3	2.52 (13.867)	-5.240	-5.73 - 18.53
End of Cycle 57	3	4.35 (12.737)	-2.710	-3.30 - 19.05
End of Cycle 60	3	4.45 (12.138)	-2.360	-2.76 - 18.46
End of Cycle 63	1	17.56 (NE)	17.560	17.56 - 17.56

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 8 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	3	1.47 (12.499)	-2.870	-8.28 - 15.56
End of Cycle 69	2	8.95 (14.291)	8.945	-1.16 - 19.05
End of Cycle 72	2	6.59 (15.005)	6.590	-4.02 - 17.20
End of treatment	9	-3.66 (9.317)	-6.860	-12.41 - 15.10

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 9 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	22	38.51 (8.486)	36.965	26.99 - 55.48
End of Cycle 1	20	4.09 (7.703)	6.895	-13.02 - 19.68
End of Cycle 2	21	4.30 (9.367)	5.020	-11.47 - 22.70
End of Cycle 3	18	6.79 (7.230)	8.595	-6.50 - 18.71
End of Cycle 4	19	7.63 (7.328)	6.890	-7.31 - 24.39
End of Cycle 5	18	8.80 (6.896)	8.365	-5.00 - 19.66
End of Cycle 6	18	7.12 (7.830)	5.605	-6.79 - 18.39
End of Cycle 7	17	6.69 (8.661)	6.770	-6.56 - 18.83
End of Cycle 8	18	4.64 (10.382)	4.435	-19.42 - 23.55
End of Cycle 9	16	6.54 (8.262)	7.680	-8.04 - 18.59
End of Cycle 10	18	6.47 (8.794)	6.875	-16.26 - 20.37
End of Cycle 11	17	6.63 (8.980)	6.160	-10.59 - 22.56
End of Cycle 12	16	4.43 (9.908)	5.115	-17.93 - 20.37
End of Cycle 15	13	7.36 (10.256)	5.940	-6.02 - 23.46
End of Cycle 18	12	5.48 (8.643)	4.200	-8.37 - 18.60
End of Cycle 21	12	6.82 (10.164)	6.045	-8.97 - 21.34
End of Cycle 24	13	6.33 (8.223)	4.130	-8.64 - 19.80
End of Cycle 27	10	8.75 (9.879)	5.335	-3.85 - 25.02
End of Cycle 30	10	7.44 (9.838)	6.775	-10.72 - 21.58
End of Cycle 33	10	4.63 (7.501)	3.510	-7.05 - 14.92
End of Cycle 36	6	2.02 (11.289)	0.985	-9.91 - 18.31
End of Cycle 39	5	5.58 (9.248)	3.850	-5.56 - 20.08
End of Cycle 42	2	0.31 (6.781)	0.305	-4.49 - 5.10
End of Cycle 45	3	5.73 (11.780)	5.160	-5.76 - 17.78
End of Cycle 48	2	11.62 (12.134)	11.620	3.04 - 20.20
End of Cycle 51	2	8.85 (7.693)	8.850	3.41 - 14.29
End of Cycle 54	2	11.50 (9.949)	11.495	4.46 - 18.53
End of Cycle 57	2	10.63 (11.915)	10.625	2.20 - 19.05
End of Cycle 60	2	12.31 (8.697)	12.310	6.16 - 18.46
End of Cycle 63	2	12.12 (7.693)	12.120	6.68 - 17.56

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 10 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	2	12.16 (4.808)	12.160	8.76 - 15.56
End of Cycle 69	1	19.05 (NE)	19.050	19.05 - 19.05
End of Cycle 72	1	17.20 (NE)	17.200	17.20 - 17.20
End of treatment	7	-3.98 (10.497)	-8.710	-12.41 - 15.10

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 11 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	67	35.57 (10.318)	36.210	12.61 - 57.77
End of Cycle 1	63	4.42 (9.222)	4.130	-27.89 - 29.69
End of Cycle 2	56	4.83 (10.296)	3.120	-15.51 - 40.22
End of Cycle 3	49	5.60 (11.206)	2.980	-13.50 - 38.73
End of Cycle 4	45	6.41 (9.782)	5.610	-8.60 - 38.73
End of Cycle 5	43	5.89 (10.749)	3.650	-10.80 - 41.53
End of Cycle 6	39	6.73 (10.487)	4.750	-7.48 - 41.53
End of Cycle 7	39	7.78 (10.601)	5.970	-16.20 - 41.49
End of Cycle 8	38	7.71 (11.598)	5.755	-18.81 - 40.15
End of Cycle 9	34	6.69 (10.927)	4.795	-11.12 - 38.73
End of Cycle 10	33	7.48 (10.420)	6.970	-6.48 - 40.22
End of Cycle 11	32	6.33 (10.833)	2.585	-6.33 - 40.22
End of Cycle 12	29	6.80 (11.897)	3.430	-11.68 - 41.53
End of Cycle 15	25	6.31 (9.377)	4.160	-3.01 - 37.14
End of Cycle 18	20	6.82 (11.008)	5.575	-6.69 - 36.85
End of Cycle 21	20	5.61 (10.546)	1.915	-11.39 - 38.73
End of Cycle 24	16	6.68 (11.420)	5.615	-8.74 - 40.22
End of Cycle 27	15	3.70 (14.032)	2.950	-19.59 - 40.22
End of Cycle 30	13	6.04 (12.686)	3.490	-13.22 - 39.72
End of Cycle 33	12	5.63 (12.818)	1.130	-7.22 - 40.22
End of Cycle 36	9	8.82 (13.608)	6.770	-7.22 - 40.00
End of Cycle 39	8	5.43 (15.228)	-0.075	-7.22 - 40.00
End of Cycle 42	5	13.01 (16.203)	11.720	-0.05 - 40.00
End of Cycle 45	5	12.48 (16.987)	12.200	-2.74 - 40.22
End of Cycle 48	3	5.56 (1.857)	4.800	4.21 - 7.68
End of Cycle 51	3	19.18 (16.951)	10.230	8.58 - 38.73
End of Cycle 54	4	14.91 (14.756)	10.180	2.91 - 36.38
End of Cycle 57	3	8.47 (19.454)	-2.700	-2.83 - 30.93
End of Cycle 60	2	2.78 (4.688)	2.775	-0.54 - 6.09
End of Cycle 63	2	1.60 (9.016)	1.595	-4.78 - 7.97

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 12 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	2	2.77 (3.267)	2.770	0.46 - 5.08
End of Cycle 69	1	0.48 (NE)	0.480	0.48 - 0.48
End of treatment	22	-2.47 (7.590)	-2.060	-27.37 - 12.44

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 13 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	37.44 (10.601)	38.265	18.35 - 54.92
End of Cycle 1	17	2.67 (9.094)	0.270	-18.34 - 20.00
End of Cycle 2	16	3.88 (10.029)	0.755	-11.53 - 24.67
End of Cycle 3	16	3.41 (7.265)	0.040	-4.82 - 17.29
End of Cycle 4	15	2.35 (9.394)	0.400	-11.82 - 22.76
End of Cycle 5	13	5.09 (8.357)	3.040	-6.00 - 16.80
End of Cycle 6	12	5.26 (8.990)	4.035	-7.41 - 17.73
End of Cycle 7	12	2.93 (11.523)	-0.985	-12.85 - 25.80
End of Cycle 8	10	6.35 (7.937)	6.825	-6.47 - 18.71
End of Cycle 9	10	4.14 (9.013)	3.070	-6.87 - 18.71
End of Cycle 10	10	6.60 (9.421)	6.465	-5.62 - 21.17
End of Cycle 11	8	7.66 (13.217)	5.630	-7.69 - 28.96
End of Cycle 12	9	4.19 (10.419)	-1.530	-9.89 - 18.59
End of Cycle 15	7	4.80 (10.244)	1.500	-3.54 - 27.22
End of Cycle 18	7	6.10 (14.904)	-2.060	-8.12 - 29.16
End of Cycle 21	7	4.81 (8.406)	4.470	-5.72 - 16.20
End of Cycle 24	6	6.42 (14.496)	0.765	-7.06 - 30.17
End of Cycle 27	5	-4.06 (11.693)	-2.870	-20.58 - 12.22
End of Cycle 30	4	-6.23 (10.698)	-3.280	-21.37 - 3.03
End of Cycle 33	4	3.44 (10.279)	3.580	-8.53 - 15.13
End of Cycle 36	3	-0.49 (15.523)	1.050	-16.73 - 14.20
End of Cycle 39	3	-0.20 (6.835)	-0.280	-7.00 - 6.67
End of Cycle 42	4	6.53 (15.723)	0.290	-3.89 - 29.41
End of Cycle 45	1	0.66 (NE)	0.660	0.66 - 0.66
End of Cycle 48	3	2.30 (2.999)	4.030	-1.16 - 4.04
End of Cycle 51	3	-2.94 (3.809)	-2.640	-6.89 - 0.71
End of Cycle 54	3	-4.98 (0.914)	-5.240	-5.73 - -3.96
End of Cycle 57	3	-2.82 (0.431)	-2.710	-3.30 - -2.46
End of Cycle 60	2	-2.56 (0.283)	-2.560	-2.76 - -2.36
End of Cycle 66	2	-5.58 (3.825)	-5.575	-8.28 - -2.87

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 14 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	1	-1.16 (NE)	-1.160	-1.16 - -1.16
End of Cycle 72	1	-4.02 (NE)	-4.020	-4.02 - -4.02
End of treatment	2	0.12 (9.228)	0.115	-6.41 - 6.64

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 15 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	49	35.96 (10.744)	35.110	12.61 - 57.77
End of Cycle 1	44	4.57 (9.295)	3.570	-18.34 - 29.69
End of Cycle 2	41	5.12 (11.781)	2.430	-15.51 - 40.22
End of Cycle 3	37	5.99 (11.463)	3.240	-13.50 - 38.73
End of Cycle 4	34	6.12 (10.192)	4.470	-7.31 - 38.73
End of Cycle 5	32	6.95 (12.034)	3.320	-10.80 - 41.53
End of Cycle 6	29	7.81 (12.103)	5.540	-7.48 - 41.53
End of Cycle 7	28	8.56 (12.339)	5.245	-6.41 - 41.49
End of Cycle 8	28	9.04 (12.889)	5.080	-6.47 - 40.15
End of Cycle 9	25	8.35 (12.439)	7.050	-6.87 - 38.73
End of Cycle 10	26	7.80 (11.878)	5.160	-5.46 - 40.22
End of Cycle 11	26	7.66 (12.414)	4.160	-7.69 - 40.22
End of Cycle 12	25	7.61 (12.931)	4.900	-11.68 - 41.53
End of Cycle 15	21	7.39 (12.263)	2.810	-6.02 - 37.14
End of Cycle 18	15	8.81 (12.713)	5.660	-6.19 - 36.85
End of Cycle 21	17	5.10 (12.271)	-0.220	-8.97 - 38.73
End of Cycle 24	12	7.18 (13.836)	6.415	-8.64 - 40.22
End of Cycle 27	12	5.94 (14.213)	0.490	-7.70 - 40.22
End of Cycle 30	10	8.08 (14.816)	6.975	-13.22 - 39.72
End of Cycle 33	13	5.89 (12.776)	1.980	-8.53 - 40.22
End of Cycle 36	9	8.45 (14.373)	8.560	-7.22 - 40.00
End of Cycle 39	9	3.73 (14.596)	1.390	-7.22 - 40.00
End of Cycle 42	6	8.21 (16.705)	2.945	-4.49 - 40.00
End of Cycle 45	6	8.20 (16.915)	2.635	-5.76 - 40.22
End of Cycle 48	5	3.71 (3.216)	4.210	-1.16 - 7.68
End of Cycle 51	5	10.81 (16.977)	8.580	-6.89 - 38.73
End of Cycle 54	6	9.73 (14.335)	6.660	-5.73 - 36.38
End of Cycle 57	5	4.86 (14.744)	-2.700	-3.30 - 30.93
End of Cycle 60	4	2.24 (4.580)	2.775	-2.76 - 6.16
End of Cycle 63	3	3.29 (7.019)	6.680	-4.78 - 7.97

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 16 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	4	2.86 (5.110)	2.770	-2.87 - 8.76
End of Cycle 69	2	-0.34 (1.160)	-0.340	-1.16 - 0.48
End of Cycle 72	1	-4.02 (NE)	-4.020	-4.02 - -4.02
End of treatment	11	-4.47 (5.110)	-5.090	-9.91 - 6.64

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 17 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	60	36.95 (9.451)	37.010	17.00 - 54.92
End of Cycle 1	56	3.65 (8.558)	4.090	-27.89 - 20.08
End of Cycle 2	52	4.09 (8.320)	3.970	-11.53 - 24.67
End of Cycle 3	46	4.98 (8.241)	3.250	-7.30 - 23.05
End of Cycle 4	45	5.80 (8.582)	5.740	-11.82 - 24.39
End of Cycle 5	42	6.09 (7.213)	5.895	-9.58 - 20.56
End of Cycle 6	40	5.68 (7.088)	4.670	-6.79 - 19.82
End of Cycle 7	40	5.31 (8.567)	5.965	-16.20 - 25.80
End of Cycle 8	38	4.91 (8.593)	5.435	-19.42 - 23.55
End of Cycle 9	35	4.71 (7.360)	4.460	-11.12 - 18.59
End of Cycle 10	35	6.47 (7.763)	6.980	-16.26 - 21.17
End of Cycle 11	31	5.72 (8.671)	4.280	-10.59 - 28.96
End of Cycle 12	29	3.99 (8.858)	3.430	-17.93 - 20.37
End of Cycle 15	24	5.49 (6.540)	4.910	-4.26 - 21.81
End of Cycle 18	24	4.69 (9.442)	5.085	-8.37 - 29.16
End of Cycle 21	22	6.42 (7.770)	6.815	-11.39 - 21.34
End of Cycle 24	23	6.15 (8.804)	4.810	-8.74 - 30.17
End of Cycle 27	18	2.86 (11.986)	3.835	-20.58 - 25.02
End of Cycle 30	17	2.78 (9.903)	3.170	-21.37 - 21.58
End of Cycle 33	13	3.92 (7.429)	1.270	-7.05 - 15.13
End of Cycle 36	9	1.55 (11.226)	1.460	-16.73 - 18.31
End of Cycle 39	7	5.32 (8.403)	6.070	-4.48 - 20.08
End of Cycle 42	5	8.51 (13.168)	4.270	-3.69 - 29.41
End of Cycle 45	3	10.35 (8.780)	12.600	0.66 - 17.78
End of Cycle 48	3	9.42 (9.333)	4.040	4.03 - 20.20
End of Cycle 51	3	4.12 (8.965)	0.710	-2.64 - 14.29
End of Cycle 54	3	3.11 (13.369)	-3.960	-5.24 - 18.53
End of Cycle 57	3	4.63 (12.492)	-2.460	-2.71 - 19.05
End of Cycle 60	2	8.05 (14.722)	8.050	-2.36 - 18.46
End of Cycle 63	1	17.56 (NE)	17.560	17.56 - 17.56

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 18 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	2	3.64 (16.857)	3.640	-8.28 - 15.56
End of Cycle 69	1	19.05 (NE)	19.050	19.05 - 19.05
End of Cycle 72	1	17.20 (NE)	17.200	17.20 - 17.20
End of treatment	20	-1.64 (9.366)	-1.755	-27.37 - 15.10

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 19 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: <5%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	1	33.81 (NE)	33.810	33.81 - 33.81
End of Cycle 1	1	6.33 (NE)	6.330	6.33 - 6.33
End of Cycle 2	1	2.43 (NE)	2.430	2.43 - 2.43
End of Cycle 3	1	1.94 (NE)	1.940	1.94 - 1.94
End of Cycle 4	1	6.87 (NE)	6.870	6.87 - 6.87
End of Cycle 5	1	0.54 (NE)	0.540	0.54 - 0.54
End of Cycle 6	1	7.80 (NE)	7.800	7.80 - 7.80
End of Cycle 7	1	5.02 (NE)	5.020	5.02 - 5.02
End of Cycle 9	1	7.05 (NE)	7.050	7.05 - 7.05
End of Cycle 10	1	1.47 (NE)	1.470	1.47 - 1.47
End of Cycle 11	1	1.05 (NE)	1.050	1.05 - 1.05
End of Cycle 12	1	2.80 (NE)	2.800	2.80 - 2.80
End of Cycle 15	1	-2.14 (NE)	-2.140	-2.14 - -2.14
End of Cycle 21	1	-1.39 (NE)	-1.390	-1.39 - -1.39

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 20 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	48	36.73 (10.138)	36.305	12.61 - 55.48
End of Cycle 1	46	3.76 (9.928)	4.960	-27.89 - 29.69
End of Cycle 2	39	2.87 (9.533)	3.690	-15.51 - 35.22
End of Cycle 3	30	4.86 (10.657)	3.250	-13.50 - 36.26
End of Cycle 4	28	6.02 (8.872)	6.010	-8.60 - 28.18
End of Cycle 5	26	6.40 (10.798)	5.830	-10.80 - 41.53
End of Cycle 6	24	7.88 (9.981)	6.270	-5.90 - 41.53
End of Cycle 7	25	7.08 (10.746)	5.970	-16.20 - 37.46
End of Cycle 8	25	6.47 (12.336)	5.940	-19.42 - 40.15
End of Cycle 9	22	6.86 (10.296)	4.800	-8.04 - 32.83
End of Cycle 10	24	6.00 (10.042)	6.190	-16.26 - 30.87
End of Cycle 11	22	5.91 (10.461)	2.585	-10.59 - 28.06
End of Cycle 12	19	5.02 (12.563)	3.430	-17.93 - 41.53
End of Cycle 15	13	5.55 (8.904)	2.750	-6.02 - 27.22
End of Cycle 18	11	4.73 (8.995)	4.140	-6.25 - 24.84
End of Cycle 21	10	3.89 (8.274)	2.540	-11.39 - 16.20
End of Cycle 24	10	6.40 (8.348)	5.390	-3.38 - 17.78
End of Cycle 27	7	0.26 (11.341)	4.280	-19.59 - 13.68
End of Cycle 30	8	2.93 (7.387)	4.150	-13.22 - 12.12
End of Cycle 33	8	1.55 (7.442)	-0.620	-7.22 - 14.92
End of Cycle 36	4	3.94 (8.820)	5.010	-7.22 - 12.96
End of Cycle 39	4	-0.98 (4.640)	-0.075	-7.22 - 3.46
End of Cycle 42	2	2.53 (3.642)	2.525	-0.05 - 5.10
End of Cycle 45	3	7.68 (9.101)	5.160	0.11 - 17.78
End of Cycle 48	3	9.15 (9.587)	4.210	3.04 - 20.20
End of Cycle 51	3	8.76 (5.442)	8.580	3.41 - 14.29
End of Cycle 54	3	10.62 (7.198)	8.860	4.46 - 18.53
End of Cycle 57	2	10.63 (11.915)	10.625	2.20 - 19.05
End of Cycle 60	2	12.31 (8.697)	12.310	6.16 - 18.46
End of Cycle 63	2	12.12 (7.693)	12.120	6.68 - 17.56

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 21 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	2	12.16 (4.808)	12.160	8.76 - 15.56
End of Cycle 69	1	19.05 (NE)	19.050	19.05 - 19.05
End of Cycle 72	1	17.20 (NE)	17.200	17.20 - 17.20
End of treatment	21	-4.64 (7.533)	-3.240	-27.37 - 8.05

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 22 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	21	37.09 (12.195)	37.900	18.35 - 57.77
End of Cycle 1	19	1.33 (7.744)	0.460	-18.34 - 15.74
End of Cycle 2	18	3.66 (8.288)	1.925	-10.15 - 18.31
End of Cycle 3	17	5.76 (7.935)	3.240	-7.30 - 22.05
End of Cycle 4	15	3.71 (7.100)	4.230	-8.07 - 16.94
End of Cycle 5	15	4.87 (7.584)	3.650	-6.00 - 20.56
End of Cycle 6	13	3.86 (8.158)	2.380	-7.41 - 19.82
End of Cycle 7	14	4.85 (6.594)	6.120	-6.41 - 13.14
End of Cycle 8	13	2.51 (6.662)	0.920	-6.47 - 15.76
End of Cycle 9	10	3.55 (7.674)	2.245	-6.87 - 17.50
End of Cycle 10	11	2.28 (7.520)	-0.380	-4.75 - 20.37
End of Cycle 11	11	2.29 (8.139)	2.160	-7.69 - 20.37
End of Cycle 12	11	4.64 (6.282)	3.470	-3.54 - 20.37
End of Cycle 15	10	2.36 (6.828)	0.435	-5.61 - 18.60
End of Cycle 18	9	2.92 (7.135)	1.620	-6.19 - 18.60
End of Cycle 21	10	1.02 (9.289)	-0.925	-8.97 - 20.08
End of Cycle 24	7	2.60 (9.729)	4.130	-8.64 - 19.80
End of Cycle 27	7	1.34 (8.983)	-2.870	-6.41 - 19.80
End of Cycle 30	4	9.84 (11.860)	11.695	-5.62 - 21.58
End of Cycle 33	6	3.70 (9.085)	2.270	-8.53 - 14.50
End of Cycle 36	5	5.98 (10.668)	8.280	-6.82 - 18.31
End of Cycle 39	5	1.66 (11.108)	-3.070	-7.00 - 20.08
End of Cycle 42	3	-2.53 (2.891)	-3.890	-4.49 - 0.79
End of Cycle 45	2	-4.25 (2.135)	-4.250	-5.76 - -2.74
End of Cycle 48	1	-1.16 (NE)	-1.160	-1.16 - -1.16
End of Cycle 51	1	-6.89 (NE)	-6.890	-6.89 - -6.89
End of Cycle 54	2	-1.41 (6.109)	-1.410	-5.73 - 2.91
End of Cycle 57	2	-3.00 (0.424)	-3.000	-3.30 - -2.70
End of Cycle 60	2	-1.65 (1.570)	-1.650	-2.76 - -0.54
End of Cycle 63	1	-4.78 (NE)	-4.780	-4.78 - -4.78

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 23 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	2	-1.21 (2.355)	-1.205	-2.87 - 0.46
End of Cycle 69	1	-1.16 (NE)	-1.160	-1.16 - -1.16
End of Cycle 72	1	-4.02 (NE)	-4.020	-4.02 - -4.02
End of treatment	2	-6.67 (0.361)	-6.665	-6.92 - -6.41

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 24 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	26	37.95 (7.425)	37.895	22.46 - 54.92
End of Cycle 1	21	4.89 (6.937)	7.400	-9.07 - 20.00
End of Cycle 2	23	2.32 (7.833)	0.430	-11.53 - 24.67
End of Cycle 3	24	2.98 (6.785)	1.195	-6.03 - 16.59
End of Cycle 4	23	4.56 (8.360)	2.320	-11.82 - 22.76
End of Cycle 5	21	5.75 (7.025)	4.870	-8.43 - 19.66
End of Cycle 6	20	5.08 (5.451)	4.670	-5.83 - 17.55
End of Cycle 7	18	4.79 (9.620)	3.765	-12.85 - 25.80
End of Cycle 8	18	6.25 (5.730)	5.110	-4.03 - 17.12
End of Cycle 9	18	3.16 (7.032)	3.780	-11.12 - 14.34
End of Cycle 10	16	7.57 (6.161)	7.955	-5.62 - 18.78
End of Cycle 11	15	6.58 (7.535)	7.980	-4.84 - 17.29
End of Cycle 12	14	2.68 (8.286)	3.670	-10.43 - 16.48
End of Cycle 15	13	7.18 (7.062)	5.850	-2.62 - 23.46
End of Cycle 18	13	5.01 (8.926)	8.210	-8.12 - 17.26
End of Cycle 21	12	7.49 (6.646)	7.515	-2.69 - 18.08
End of Cycle 24	12	4.14 (7.603)	5.365	-8.74 - 12.76
End of Cycle 27	11	3.41 (11.997)	6.390	-20.58 - 21.17
End of Cycle 30	11	0.65 (10.874)	3.010	-21.37 - 16.57
End of Cycle 33	9	4.04 (6.849)	5.040	-7.05 - 14.29
End of Cycle 36	6	-0.60 (10.509)	3.065	-16.73 - 10.17
End of Cycle 39	6	4.39 (5.642)	6.370	-4.48 - 10.70
End of Cycle 42	4	6.23 (7.593)	7.995	-3.69 - 12.60
End of Cycle 45	3	8.49 (6.781)	12.200	0.66 - 12.60
End of Cycle 48	3	5.25 (2.104)	4.040	4.03 - 7.68
End of Cycle 51	3	2.77 (6.677)	0.710	-2.64 - 10.23
End of Cycle 54	3	0.77 (9.317)	-3.960	-5.24 - 11.50
End of Cycle 57	3	-2.67 (0.189)	-2.710	-2.83 - -2.46
End of Cycle 60	2	1.87 (5.975)	1.865	-2.36 - 6.09
End of Cycle 63	1	7.97 (NE)	7.970	7.97 - 7.97

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 25 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	2	-1.60 (9.447)	-1.600	-8.28 - 5.08
End of Cycle 69	1	0.48 (NE)	0.480	0.48 - 0.48
End of treatment	6	4.26 (8.572)	3.205	-6.86 - 15.10

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 26 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 76-100%

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	32.09 (10.531)	28.840	17.40 - 54.64
End of Cycle 1	13	7.56 (8.951)	5.880	-2.65 - 28.80
End of Cycle 2	12	15.76 (11.224)	10.785	2.48 - 40.22
End of Cycle 3	11	12.16 (13.349)	9.690	-4.82 - 38.73
End of Cycle 4	12	11.08 (13.025)	8.550	-9.12 - 38.73
End of Cycle 5	11	10.66 (12.850)	6.500	-3.01 - 38.73
End of Cycle 6	11	9.55 (14.843)	10.690	-7.48 - 35.87
End of Cycle 7	10	11.63 (14.431)	9.390	-7.24 - 41.49
End of Cycle 8	10	13.30 (15.207)	10.650	-5.24 - 40.00
End of Cycle 9	9	13.68 (13.229)	7.830	-0.73 - 38.73
End of Cycle 10	9	15.28 (12.381)	10.490	2.48 - 40.22
End of Cycle 11	8	15.18 (14.986)	11.330	-1.08 - 40.22
End of Cycle 12	9	13.23 (14.100)	11.120	-4.04 - 40.22
End of Cycle 15	8	12.51 (14.692)	10.270	-4.26 - 37.14
End of Cycle 18	6	16.90 (17.162)	20.615	-8.37 - 36.85
End of Cycle 21	6	15.04 (13.799)	12.595	-0.22 - 38.73
End of Cycle 24	6	15.98 (15.974)	9.590	2.87 - 40.22
End of Cycle 27	5	14.82 (18.036)	12.220	-2.11 - 40.22
End of Cycle 30	4	14.54 (18.589)	10.120	-1.80 - 39.72
End of Cycle 33	3	18.87 (19.743)	15.130	1.27 - 40.22
End of Cycle 36	3	15.96 (23.205)	14.200	-6.31 - 40.00
End of Cycle 39	1	40.00 (NE)	40.000	40.00 - 40.00
End of Cycle 42	2	34.71 (7.488)	34.705	29.41 - 40.00
End of Cycle 45	1	40.22 (NE)	40.220	40.22 - 40.22
End of Cycle 48	1	4.80 (NE)	4.800	4.80 - 4.80
End of Cycle 51	1	38.73 (NE)	38.730	38.73 - 38.73
End of Cycle 54	1	36.38 (NE)	36.380	36.38 - 36.38
End of Cycle 57	1	30.93 (NE)	30.930	30.93 - 30.93
End of treatment	2	1.62 (6.604)	1.620	-3.05 - 6.29

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 27 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: <65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	63	36.72 (9.619)	36.990	17.40 - 57.77
End of Cycle 1	58	4.31 (8.666)	4.495	-18.34 - 28.80
End of Cycle 2	54	4.59 (10.167)	3.360	-15.51 - 40.22
End of Cycle 3	52	5.27 (9.306)	5.385	-13.50 - 38.73
End of Cycle 4	50	6.31 (8.464)	5.925	-7.49 - 38.73
End of Cycle 5	48	6.69 (8.713)	6.265	-10.80 - 38.73
End of Cycle 6	43	6.34 (8.262)	4.830	-7.41 - 35.87
End of Cycle 7	42	7.09 (9.230)	6.370	-6.81 - 41.49
End of Cycle 8	42	5.75 (8.581)	4.370	-6.47 - 40.00
End of Cycle 9	39	5.47 (9.058)	4.700	-11.12 - 38.73
End of Cycle 10	38	7.41 (9.149)	7.355	-5.62 - 40.22
End of Cycle 11	36	7.37 (10.085)	6.115	-7.69 - 40.22
End of Cycle 12	35	4.81 (10.090)	3.430	-11.68 - 40.22
End of Cycle 15	29	6.11 (10.327)	2.750	-6.02 - 37.14
End of Cycle 18	28	6.35 (11.361)	5.660	-8.37 - 36.85
End of Cycle 21	29	7.57 (9.612)	6.880	-7.75 - 38.73
End of Cycle 24	27	7.43 (11.091)	4.810	-8.74 - 40.22
End of Cycle 27	22	5.18 (12.783)	5.125	-20.58 - 40.22
End of Cycle 30	21	5.35 (12.941)	5.980	-21.37 - 39.72
End of Cycle 33	22	6.23 (10.544)	5.080	-7.22 - 40.22
End of Cycle 36	17	5.21 (13.375)	6.770	-16.73 - 40.00
End of Cycle 39	14	5.66 (12.248)	3.655	-7.22 - 40.00
End of Cycle 42	9	10.63 (15.091)	5.100	-4.49 - 40.00
End of Cycle 45	8	10.02 (14.671)	8.680	-5.76 - 40.22
End of Cycle 48	6	7.30 (6.516)	4.420	3.04 - 20.20
End of Cycle 51	6	10.79 (15.031)	6.820	-2.64 - 38.73
End of Cycle 54	7	9.23 (14.576)	4.460	-5.24 - 36.38
End of Cycle 57	7	5.93 (13.585)	-2.460	-2.83 - 30.93
End of Cycle 60	5	5.56 (8.170)	6.090	-2.36 - 18.46
End of Cycle 63	4	6.86 (9.151)	7.325	-4.78 - 17.56

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 28 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: <65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	5	4.32 (8.948)	5.080	-8.28 - 15.56
End of Cycle 69	2	9.77 (13.131)	9.765	0.48 - 19.05
End of Cycle 72	1	17.20 (NE)	17.200	17.20 - 17.20
End of treatment	17	-1.40 (8.144)	-3.650	-11.38 - 15.10

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 29 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: >=65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	46	36.22 (10.641)	34.725	12.61 - 55.48
End of Cycle 1	42	3.71 (9.206)	3.920	-27.89 - 29.69
End of Cycle 2	39	4.49 (9.771)	3.050	-11.53 - 35.22
End of Cycle 3	31	5.72 (10.626)	1.940	-5.51 - 36.26
End of Cycle 4	29	5.29 (10.593)	2.550	-11.82 - 28.18
End of Cycle 5	26	6.03 (11.066)	3.270	-9.58 - 41.53
End of Cycle 6	26	6.96 (11.427)	4.825	-7.48 - 41.53
End of Cycle 7	26	5.95 (12.057)	4.650	-16.20 - 37.46
End of Cycle 8	24	8.26 (13.795)	7.685	-19.42 - 40.15
End of Cycle 9	21	7.63 (11.327)	6.130	-8.04 - 32.83
End of Cycle 10	23	6.42 (10.640)	4.520	-16.26 - 30.87
End of Cycle 11	21	5.29 (11.280)	2.740	-10.59 - 28.06
End of Cycle 12	19	7.25 (12.585)	4.210	-17.93 - 41.53
End of Cycle 15	16	6.86 (8.329)	4.695	-2.14 - 25.86
End of Cycle 18	11	6.08 (9.922)	4.680	-6.25 - 25.66
End of Cycle 21	10	0.83 (9.239)	-0.800	-11.39 - 21.34
End of Cycle 24	8	3.38 (8.614)	4.335	-8.64 - 15.73
End of Cycle 27	8	1.11 (13.114)	-2.490	-19.59 - 25.02
End of Cycle 30	6	2.63 (8.216)	3.090	-5.62 - 17.07
End of Cycle 33	4	-2.34 (4.584)	-1.080	-8.53 - 1.32
End of Cycle 36	1	1.46 (NE)	1.460	1.46 - 1.46
End of Cycle 39	2	-4.27 (3.861)	-4.270	-7.00 - -1.54
End of Cycle 42	2	-1.97 (2.715)	-1.970	-3.89 - -0.05
End of Cycle 45	1	0.11 (NE)	0.110	0.11 - 0.11
End of Cycle 48	2	1.53 (3.797)	1.525	-1.16 - 4.21
End of Cycle 51	2	0.85 (10.939)	0.845	-6.89 - 8.58
End of Cycle 54	2	1.57 (10.317)	1.565	-5.73 - 8.86
End of Cycle 57	1	-3.30 (NE)	-3.300	-3.30 - -3.30
End of Cycle 60	1	-2.76 (NE)	-2.760	-2.76 - -2.76
End of Cycle 66	1	-2.87 (NE)	-2.870	-2.87 - -2.87

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 30 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age: >=65 years

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	1	-1.16 (NE)	-1.160	-1.16 - -1.16
End of Cycle 72	1	-4.02 (NE)	-4.020	-4.02 - -4.02
End of treatment	14	-4.15 (8.157)	-2.060	-27.37 - 4.01

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 31 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Male

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	72	36.81 (10.208)	37.345	12.61 - 55.48
End of Cycle 1	68	3.90 (8.949)	4.175	-27.89 - 29.69
End of Cycle 2	60	3.99 (9.145)	2.455	-11.47 - 35.22
End of Cycle 3	53	5.21 (9.476)	3.270	-13.50 - 36.26
End of Cycle 4	49	5.64 (9.271)	5.570	-9.12 - 28.18
End of Cycle 5	49	6.11 (9.510)	4.340	-10.80 - 41.53
End of Cycle 6	45	6.62 (9.515)	4.890	-7.41 - 41.53
End of Cycle 7	45	5.90 (9.870)	4.800	-16.20 - 37.46
End of Cycle 8	42	6.67 (11.469)	5.880	-19.42 - 40.15
End of Cycle 9	39	5.77 (9.972)	4.460	-11.12 - 32.83
End of Cycle 10	38	7.14 (9.741)	6.600	-16.26 - 30.87
End of Cycle 11	35	5.83 (10.607)	2.880	-10.59 - 28.96
End of Cycle 12	34	4.80 (11.743)	3.350	-17.93 - 41.53
End of Cycle 15	27	6.38 (9.806)	2.160	-6.02 - 27.22
End of Cycle 18	25	6.59 (10.774)	4.680	-8.12 - 29.16
End of Cycle 21	25	6.31 (8.771)	4.680	-11.39 - 21.34
End of Cycle 24	22	5.81 (9.918)	4.960	-8.74 - 30.17
End of Cycle 27	19	2.97 (13.067)	3.390	-20.58 - 25.02
End of Cycle 30	17	2.62 (11.732)	3.030	-21.37 - 21.58
End of Cycle 33	15	4.01 (7.921)	1.320	-7.22 - 15.13
End of Cycle 36	12	2.66 (10.881)	3.270	-16.73 - 18.31
End of Cycle 39	9	3.38 (8.118)	3.460	-7.22 - 20.08
End of Cycle 42	6	7.79 (11.796)	4.685	-3.69 - 29.41
End of Cycle 45	4	4.53 (5.590)	2.910	0.11 - 12.20
End of Cycle 48	5	4.60 (1.783)	4.040	3.04 - 7.68
End of Cycle 51	5	4.06 (5.363)	3.410	-2.64 - 10.23
End of Cycle 54	5	3.12 (7.500)	4.460	-5.24 - 11.50
End of Cycle 57	4	-1.45 (2.438)	-2.585	-2.83 - 2.20
End of Cycle 60	3	3.30 (4.899)	6.090	-2.36 - 6.16
End of Cycle 63	2	7.33 (0.912)	7.325	6.68 - 7.97

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 32 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Male

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	3	1.85 (8.967)	5.080	-8.28 - 8.76
End of Cycle 69	1	0.48 (NE)	0.480	0.48 - 0.48
End of treatment	22	-1.79 (8.949)	-1.755	-27.37 - 15.10

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 33 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Female

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	37	35.91 (9.746)	34.100	17.40 - 57.77
End of Cycle 1	32	4.38 (8.787)	3.485	-13.02 - 28.80
End of Cycle 2	33	5.55 (11.347)	6.040	-15.51 - 40.22
End of Cycle 3	30	5.82 (10.392)	3.110	-12.70 - 38.73
End of Cycle 4	30	6.42 (9.348)	5.925	-11.82 - 38.73
End of Cycle 5	25	7.15 (9.742)	6.280	-6.00 - 38.73
End of Cycle 6	24	6.49 (9.678)	4.790	-7.48 - 35.87
End of Cycle 7	23	8.12 (11.253)	6.980	-12.85 - 41.49
End of Cycle 8	24	6.65 (9.553)	4.055	-4.61 - 40.00
End of Cycle 9	21	7.07 (9.864)	7.340	-6.48 - 38.73
End of Cycle 10	23	6.87 (9.747)	6.980	-6.48 - 40.22
End of Cycle 11	22	7.83 (10.426)	7.480	-6.86 - 40.22
End of Cycle 12	20	7.13 (9.643)	6.080	-3.70 - 40.22
End of Cycle 15	18	6.37 (9.493)	4.910	-5.61 - 37.14
End of Cycle 18	14	5.72 (11.360)	5.575	-8.37 - 36.85
End of Cycle 21	14	5.00 (11.871)	2.500	-8.97 - 38.73
End of Cycle 24	13	7.68 (11.990)	4.810	-8.64 - 40.22
End of Cycle 27	11	6.03 (12.627)	3.850	-4.12 - 40.22
End of Cycle 30	10	8.36 (12.074)	6.305	-5.62 - 39.72
End of Cycle 33	11	6.13 (13.188)	5.040	-8.53 - 40.22
End of Cycle 36	6	9.69 (16.585)	7.525	-6.82 - 40.00
End of Cycle 39	7	5.76 (16.271)	1.390	-7.00 - 40.00
End of Cycle 42	5	9.00 (18.638)	0.790	-4.49 - 40.00
End of Cycle 45	5	12.42 (18.452)	12.600	-5.76 - 40.22
End of Cycle 48	3	7.95 (11.022)	4.800	-1.16 - 20.20
End of Cycle 51	3	15.38 (22.829)	14.290	-6.89 - 38.73
End of Cycle 54	4	13.02 (18.528)	10.720	-5.73 - 36.38
End of Cycle 57	4	11.00 (16.874)	8.175	-3.30 - 30.93
End of Cycle 60	3	5.05 (11.663)	-0.540	-2.76 - 18.46
End of Cycle 63	2	6.39 (15.797)	6.390	-4.78 - 17.56

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 34 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender: Female

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	3	4.38 (9.821)	0.460	-2.87 - 15.56
End of Cycle 69	2	8.95 (14.291)	8.945	-1.16 - 19.05
End of Cycle 72	2	6.59 (15.005)	6.590	-4.02 - 17.20
End of treatment	9	-4.72 (5.563)	-6.860	-11.38 - 6.29

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 35 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	44.08 (9.276)	46.065	23.19 - 57.77
End of Cycle 1	17	-0.69 (6.090)	-0.980	-18.34 - 9.19
End of Cycle 2	19	0.68 (6.853)	-0.470	-11.47 - 11.95
End of Cycle 3	16	0.29 (5.953)	0.040	-13.50 - 9.69
End of Cycle 4	16	0.87 (6.055)	0.750	-9.12 - 10.54
End of Cycle 5	14	1.90 (6.062)	1.955	-9.58 - 12.18
End of Cycle 6	14	1.00 (5.639)	1.370	-7.41 - 10.69
End of Cycle 7	13	2.10 (6.166)	-0.420	-7.24 - 11.00
End of Cycle 8	12	1.65 (3.694)	1.550	-6.47 - 6.88
End of Cycle 9	13	1.31 (4.330)	0.790	-6.87 - 7.83
End of Cycle 10	13	2.57 (5.749)	2.480	-5.62 - 12.18
End of Cycle 11	12	2.56 (6.000)	1.635	-7.69 - 11.16
End of Cycle 12	11	0.94 (7.411)	0.990	-11.68 - 11.12
End of Cycle 15	10	3.13 (4.827)	1.245	-3.54 - 11.69
End of Cycle 18	8	-0.69 (7.925)	-4.125	-8.37 - 10.81
End of Cycle 21	10	1.87 (7.141)	2.230	-11.39 - 12.80
End of Cycle 24	8	2.12 (5.825)	4.130	-7.06 - 8.70
End of Cycle 27	8	-3.80 (11.561)	-3.380	-20.58 - 8.70
End of Cycle 30	6	0.68 (11.315)	5.395	-21.37 - 9.36
End of Cycle 33	6	1.59 (4.338)	0.630	-3.12 - 8.15
End of Cycle 36	5	-0.68 (10.089)	1.050	-16.73 - 8.56
End of Cycle 39	4	2.70 (5.965)	1.590	-3.07 - 10.70
End of Cycle 42	4	3.70 (6.934)	2.945	-3.69 - 12.60
End of Cycle 45	3	5.01 (7.671)	5.160	-2.74 - 12.60
End of Cycle 48	2	3.54 (0.700)	3.535	3.04 - 4.03
End of Cycle 51	2	0.39 (4.278)	0.385	-2.64 - 3.41
End of Cycle 54	3	0.71 (5.211)	2.910	-5.24 - 4.46
End of Cycle 57	3	-1.07 (2.832)	-2.700	-2.71 - 2.20
End of Cycle 60	3	1.09 (4.487)	-0.540	-2.36 - 6.16
End of Cycle 63	2	0.95 (8.103)	0.950	-4.78 - 6.68

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 36 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	3	0.31 (8.521)	0.460	-8.28 - 8.76
End of treatment	7	-1.59 (6.505)	-3.050	-9.91 - 8.05

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 37 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	51	37.29 (8.590)	37.460	17.40 - 54.35
End of Cycle 1	46	4.36 (9.809)	5.740	-27.89 - 28.80
End of Cycle 2	43	4.63 (10.011)	2.300	-11.53 - 40.22
End of Cycle 3	39	6.45 (10.409)	5.090	-7.30 - 38.73
End of Cycle 4	40	6.67 (9.385)	5.660	-11.82 - 38.73
End of Cycle 5	38	6.98 (9.591)	4.235	-8.43 - 38.73
End of Cycle 6	36	7.41 (9.360)	5.215	-7.48 - 35.87
End of Cycle 7	34	6.54 (11.549)	4.910	-16.20 - 41.49
End of Cycle 8	34	6.40 (11.889)	5.575	-19.42 - 40.00
End of Cycle 9	30	7.01 (11.015)	6.590	-11.12 - 38.73
End of Cycle 10	30	7.69 (10.737)	6.665	-16.26 - 40.22
End of Cycle 11	29	7.04 (12.369)	2.740	-10.59 - 40.22
End of Cycle 12	27	5.72 (11.506)	3.330	-17.93 - 40.22
End of Cycle 15	22	6.80 (11.245)	3.455	-6.02 - 37.14
End of Cycle 18	20	8.09 (12.245)	5.660	-6.69 - 36.85
End of Cycle 21	18	6.61 (10.752)	5.610	-7.75 - 38.73
End of Cycle 24	15	8.81 (13.273)	4.660	-8.74 - 40.22
End of Cycle 27	13	5.06 (13.020)	3.850	-10.92 - 40.22
End of Cycle 30	14	4.71 (13.187)	3.160	-13.22 - 39.72
End of Cycle 33	15	5.17 (12.732)	0.940	-8.53 - 40.22
End of Cycle 36	10	6.84 (14.546)	6.680	-9.91 - 40.00
End of Cycle 39	10	3.85 (13.991)	1.155	-7.22 - 40.00
End of Cycle 42	7	11.00 (17.366)	4.270	-4.49 - 40.00
End of Cycle 45	6	10.87 (16.778)	6.430	-5.76 - 40.22
End of Cycle 48	6	6.63 (7.237)	4.505	-1.16 - 20.20
End of Cycle 51	6	10.94 (15.570)	9.405	-6.89 - 38.73
End of Cycle 54	6	10.93 (15.552)	10.180	-5.73 - 36.38
End of Cycle 57	5	8.28 (15.826)	-2.460	-3.30 - 30.93
End of Cycle 60	3	7.26 (10.659)	6.090	-2.76 - 18.46
End of Cycle 63	2	12.77 (6.781)	12.765	7.97 - 17.56

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 38 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	3	5.92 (9.244)	5.080	-2.87 - 15.56
End of Cycle 69	3	6.12 (11.225)	0.480	-1.16 - 19.05
End of Cycle 72	2	6.59 (15.005)	6.590	-4.02 - 17.20
End of treatment	16	-3.66 (9.079)	-1.835	-27.37 - 15.10

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 39 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS: >=2

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	38	31.47 (9.545)	29.625	12.61 - 48.94
End of Cycle 1	37	5.85 (8.053)	6.430	-11.19 - 29.69
End of Cycle 2	31	6.79 (10.971)	5.730	-15.51 - 35.22
End of Cycle 3	28	6.96 (9.870)	7.430	-12.70 - 36.26
End of Cycle 4	23	8.18 (9.860)	8.410	-8.07 - 28.18
End of Cycle 5	22	8.46 (10.615)	7.240	-10.80 - 41.53
End of Cycle 6	19	9.10 (10.742)	7.990	-6.79 - 41.53
End of Cycle 7	21	9.65 (9.568)	9.360	-4.84 - 37.46
End of Cycle 8	20	10.13 (10.594)	10.530	-5.24 - 40.15
End of Cycle 9	17	8.59 (9.925)	6.980	-6.48 - 32.83
End of Cycle 10	18	9.18 (9.416)	8.315	-6.48 - 30.87
End of Cycle 11	16	8.85 (8.945)	7.680	-6.33 - 28.06
End of Cycle 12	16	8.82 (11.516)	7.125	-5.12 - 41.53
End of Cycle 15	13	8.17 (9.202)	7.260	-4.26 - 23.46
End of Cycle 18	11	8.05 (8.325)	5.490	-5.12 - 18.60
End of Cycle 21	11	8.20 (10.196)	10.400	-8.97 - 21.34
End of Cycle 24	12	6.55 (8.955)	6.120	-8.64 - 19.80
End of Cycle 27	9	9.70 (11.008)	11.660	-3.58 - 25.02
End of Cycle 30	7	8.30 (10.270)	6.630	-5.12 - 21.58
End of Cycle 33	5	8.11 (6.408)	10.160	1.27 - 14.29
End of Cycle 36	3	8.32 (12.949)	12.960	-6.31 - 18.31
End of Cycle 39	2	10.74 (13.216)	10.735	1.39 - 20.08
End of treatment	8	-1.53 (8.104)	-4.450	-9.30 - 12.44

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 40 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	88	37.07 (10.012)	37.110	12.61 - 57.77
End of Cycle 1	81	3.85 (8.545)	3.710	-27.89 - 29.69
End of Cycle 2	75	4.69 (8.940)	3.530	-11.47 - 35.22
End of Cycle 3	65	6.22 (9.072)	5.090	-13.50 - 36.26
End of Cycle 4	64	6.13 (8.113)	5.275	-8.60 - 28.18
End of Cycle 5	60	6.69 (8.992)	5.125	-9.58 - 41.53
End of Cycle 6	58	6.50 (9.030)	4.875	-7.48 - 41.53
End of Cycle 7	56	6.64 (9.437)	5.495	-16.20 - 37.46
End of Cycle 8	55	6.18 (10.570)	4.890	-19.42 - 40.15
End of Cycle 9	51	6.11 (9.364)	4.890	-11.12 - 32.83
End of Cycle 10	52	6.88 (8.939)	7.080	-16.26 - 30.87
End of Cycle 11	49	6.21 (9.898)	3.780	-10.59 - 28.96
End of Cycle 12	46	5.67 (10.339)	4.555	-17.93 - 41.53
End of Cycle 15	40	5.57 (8.166)	3.175	-5.61 - 27.22
End of Cycle 18	34	5.16 (9.992)	4.410	-8.37 - 29.16
End of Cycle 21	34	4.47 (8.360)	3.950	-11.39 - 21.34
End of Cycle 24	30	5.56 (9.418)	4.735	-8.74 - 30.17
End of Cycle 27	25	1.89 (11.197)	-1.260	-20.58 - 25.02
End of Cycle 30	22	3.48 (9.905)	3.390	-21.37 - 21.58
End of Cycle 33	21	3.68 (7.370)	1.320	-8.53 - 15.13
End of Cycle 36	16	3.74 (9.671)	5.925	-16.73 - 18.31
End of Cycle 39	14	1.76 (7.698)	0.555	-7.22 - 20.08
End of Cycle 42	10	5.18 (10.471)	2.530	-4.49 - 29.41
End of Cycle 45	8	5.00 (8.378)	2.910	-5.76 - 17.78
End of Cycle 48	7	6.01 (6.775)	4.040	-1.16 - 20.20
End of Cycle 51	7	3.96 (7.522)	3.410	-6.89 - 14.29
End of Cycle 54	8	3.92 (8.748)	3.685	-5.73 - 18.53
End of Cycle 57	7	1.04 (8.163)	-2.700	-3.30 - 19.05
End of Cycle 60	6	4.18 (8.059)	2.775	-2.76 - 18.46
End of Cycle 63	4	6.86 (9.151)	7.325	-4.78 - 17.56

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 41 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	6	3.12 (8.524)	2.770	-8.28 - 15.56
End of Cycle 69	3	6.12 (11.225)	0.480	-1.16 - 19.05
End of Cycle 72	2	6.59 (15.005)	6.590	-4.02 - 17.20
End of treatment	25	-2.12 (8.316)	-2.140	-27.37 - 15.10

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 42 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	33.69 (10.457)	34.280	18.35 - 48.94
End of Cycle 1	13	1.61 (8.394)	-0.270	-13.02 - 12.55
End of Cycle 2	10	3.03 (12.263)	2.605	-15.51 - 24.20
End of Cycle 3	10	-1.28 (8.763)	-4.255	-12.70 - 14.06
End of Cycle 4	7	2.11 (9.797)	5.710	-9.12 - 13.54
End of Cycle 5	7	2.53 (8.384)	2.370	-10.80 - 11.45
End of Cycle 6	5	0.71 (6.005)	1.740	-6.30 - 7.99
End of Cycle 7	6	3.29 (8.446)	5.135	-7.24 - 14.15
End of Cycle 8	5	4.61 (7.787)	3.540	-5.00 - 13.23
End of Cycle 9	3	-2.22 (4.915)	-3.330	-6.48 - 3.16
End of Cycle 10	3	-1.93 (6.166)	-4.390	-6.48 - 5.09
End of Cycle 11	2	2.64 (6.357)	2.635	-1.86 - 7.13
End of Cycle 12	2	-3.11 (6.371)	-3.105	-7.61 - 1.40
End of Cycle 15	1	-6.02 (NE)	-6.020	-6.02 - -6.02
End of Cycle 18	1	-1.25 (NE)	-1.250	-1.25 - -1.25
End of Cycle 21	1	6.88 (NE)	6.880	6.88 - 6.88
End of Cycle 24	1	3.02 (NE)	3.020	3.02 - 3.02
End of Cycle 27	1	3.39 (NE)	3.390	3.39 - 3.39
End of Cycle 30	1	-10.72 (NE)	-10.720	-10.72 - -10.72
End of Cycle 33	1	-7.05 (NE)	-7.050	-7.05 - -7.05
End of Cycle 36	1	-9.91 (NE)	-9.910	-9.91 - -9.91
End of Cycle 39	1	6.07 (NE)	6.070	6.07 - 6.07
End of treatment	3	-9.05 (0.307)	-9.150	-9.30 - -8.71

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 43 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	91	36.84 (10.157)	36.990	12.61 - 57.77
End of Cycle 1	82	4.15 (8.928)	3.880	-27.89 - 29.69
End of Cycle 2	78	4.80 (9.903)	3.360	-11.53 - 40.22
End of Cycle 3	68	6.46 (9.820)	4.430	-13.50 - 38.73
End of Cycle 4	67	6.28 (9.170)	4.980	-11.82 - 38.73
End of Cycle 5	63	7.00 (9.737)	4.870	-9.58 - 41.53
End of Cycle 6	60	6.96 (9.656)	4.875	-7.48 - 41.53
End of Cycle 7	58	6.90 (10.669)	5.495	-16.20 - 41.49
End of Cycle 8	57	6.68 (11.329)	4.890	-19.42 - 40.15
End of Cycle 9	53	6.62 (10.256)	4.890	-11.12 - 38.73
End of Cycle 10	54	7.50 (9.873)	7.080	-16.26 - 40.22
End of Cycle 11	51	6.92 (10.805)	4.280	-10.59 - 40.22
End of Cycle 12	48	6.44 (11.282)	5.115	-17.93 - 41.53
End of Cycle 15	42	6.35 (9.336)	3.850	-5.61 - 37.14
End of Cycle 18	36	6.19 (11.074)	5.085	-8.37 - 36.85
End of Cycle 21	36	5.65 (9.999)	4.575	-11.39 - 38.73
End of Cycle 24	32	6.65 (10.977)	5.035	-8.74 - 40.22
End of Cycle 27	27	3.48 (13.054)	2.950	-20.58 - 40.22
End of Cycle 30	24	5.09 (12.010)	4.150	-21.37 - 39.72
End of Cycle 33	23	5.33 (10.359)	1.980	-8.53 - 40.22
End of Cycle 36	17	5.88 (12.845)	6.770	-16.73 - 40.00
End of Cycle 39	15	4.31 (12.349)	1.390	-7.22 - 40.00
End of Cycle 42	11	8.34 (14.454)	4.270	-4.49 - 40.00
End of Cycle 45	9	8.91 (14.115)	5.160	-5.76 - 40.22
End of Cycle 48	8	5.86 (6.287)	4.125	-1.16 - 20.20
End of Cycle 51	8	8.30 (14.130)	5.995	-6.89 - 38.73
End of Cycle 54	9	7.52 (13.567)	4.460	-5.73 - 36.38
End of Cycle 57	8	4.77 (12.993)	-2.580	-3.30 - 30.93
End of Cycle 60	6	4.18 (8.059)	2.775	-2.76 - 18.46
End of Cycle 63	4	6.86 (9.151)	7.325	-4.78 - 17.56

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 44 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	6	3.12 (8.524)	2.770	-8.28 - 15.56
End of Cycle 69	3	6.12 (11.225)	0.480	-1.16 - 19.05
End of Cycle 72	2	6.59 (15.005)	6.590	-4.02 - 17.20
End of treatment	25	-2.12 (8.316)	-2.140	-27.37 - 15.10

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 45 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	33.69 (10.457)	34.280	18.35 - 48.94
End of Cycle 1	13	1.61 (8.394)	-0.270	-13.02 - 12.55
End of Cycle 2	10	3.03 (12.263)	2.605	-15.51 - 24.20
End of Cycle 3	10	-1.28 (8.763)	-4.255	-12.70 - 14.06
End of Cycle 4	7	2.11 (9.797)	5.710	-9.12 - 13.54
End of Cycle 5	7	2.53 (8.384)	2.370	-10.80 - 11.45
End of Cycle 6	5	0.71 (6.005)	1.740	-6.30 - 7.99
End of Cycle 7	6	3.29 (8.446)	5.135	-7.24 - 14.15
End of Cycle 8	5	4.61 (7.787)	3.540	-5.00 - 13.23
End of Cycle 9	3	-2.22 (4.915)	-3.330	-6.48 - 3.16
End of Cycle 10	3	-1.93 (6.166)	-4.390	-6.48 - 5.09
End of Cycle 11	2	2.64 (6.357)	2.635	-1.86 - 7.13
End of Cycle 12	2	-3.11 (6.371)	-3.105	-7.61 - 1.40
End of Cycle 15	1	-6.02 (NE)	-6.020	-6.02 - -6.02
End of Cycle 18	1	-1.25 (NE)	-1.250	-1.25 - -1.25
End of Cycle 21	1	6.88 (NE)	6.880	6.88 - 6.88
End of Cycle 24	1	3.02 (NE)	3.020	3.02 - 3.02
End of Cycle 27	1	3.39 (NE)	3.390	3.39 - 3.39
End of Cycle 30	1	-10.72 (NE)	-10.720	-10.72 - -10.72
End of Cycle 33	1	-7.05 (NE)	-7.050	-7.05 - -7.05
End of Cycle 36	1	-9.91 (NE)	-9.910	-9.91 - -9.91
End of Cycle 39	1	6.07 (NE)	6.070	6.07 - 6.07
End of treatment	3	-9.05 (0.307)	-9.150	-9.30 - -8.71

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 46 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	24	38.09 (10.461)	38.110	19.02 - 57.77
End of Cycle 1	22	5.42 (5.812)	5.270	-5.13 - 14.46
End of Cycle 2	21	2.68 (6.472)	1.250	-7.67 - 18.03
End of Cycle 3	18	5.24 (8.726)	4.500	-13.50 - 23.05
End of Cycle 4	18	5.35 (6.948)	6.175	-6.11 - 18.85
End of Cycle 5	17	6.40 (5.919)	5.380	-0.80 - 18.90
End of Cycle 6	16	4.99 (4.771)	3.550	-1.64 - 14.91
End of Cycle 7	17	5.96 (8.225)	6.880	-16.20 - 19.74
End of Cycle 8	16	4.94 (8.948)	4.080	-18.81 - 21.92
End of Cycle 9	14	4.41 (7.702)	2.110	-4.54 - 21.92
End of Cycle 10	14	7.82 (7.049)	9.705	-5.46 - 18.78
End of Cycle 11	12	6.01 (8.140)	5.545	-6.29 - 17.68
End of Cycle 12	11	4.21 (7.539)	3.270	-11.68 - 16.10
End of Cycle 15	8	6.25 (5.760)	6.405	-1.57 - 14.19
End of Cycle 18	8	5.32 (6.943)	7.090	-6.19 - 13.66
End of Cycle 21	9	7.84 (6.006)	8.150	-1.64 - 14.52
End of Cycle 24	6	7.85 (3.453)	6.700	4.66 - 12.20
End of Cycle 27	5	6.72 (6.593)	7.880	-4.12 - 12.20
End of Cycle 30	6	8.16 (5.285)	7.085	3.03 - 16.07
End of Cycle 33	6	5.97 (6.961)	8.015	-3.12 - 14.50
End of Cycle 36	4	6.77 (7.065)	8.470	-3.07 - 13.20
End of Cycle 39	4	5.50 (5.961)	7.175	-3.07 - 10.70
End of Cycle 42	4	7.35 (5.750)	7.995	0.79 - 12.60
End of Cycle 45	4	5.68 (7.884)	6.430	-2.74 - 12.60
End of Cycle 48	2	5.86 (2.574)	5.860	4.04 - 7.68
End of Cycle 51	2	5.47 (6.732)	5.470	0.71 - 10.23
End of Cycle 54	3	3.48 (7.746)	2.910	-3.96 - 11.50
End of Cycle 57	3	-2.66 (0.188)	-2.700	-2.83 - -2.46
End of Cycle 60	2	2.78 (4.688)	2.775	-0.54 - 6.09
End of Cycle 63	2	1.60 (9.016)	1.595	-4.78 - 7.97

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 47 of 48)

SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	2	2.77 (3.267)	2.770	0.46 - 5.08
End of Cycle 69	1	0.48 (NE)	0.480	0.48 - 0.48
End of treatment	9	1.89 (5.273)	-0.230	-3.05 - 12.44

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.5 (Page 48 of 48)
 SF-12 (PCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 physical component summary (PCS)
 - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Negative

	N	Mean(SD)	Median	Min-Max
Baseline	24	37.45 (8.966)	38.695	12.61 - 54.35
End of Cycle 1	21	1.18 (11.376)	0.610	-27.89 - 29.69
End of Cycle 2	19	6.32 (9.660)	4.700	-3.05 - 35.22
End of Cycle 3	18	5.35 (11.848)	1.200	-7.30 - 36.26
End of Cycle 4	18	4.33 (9.063)	2.460	-8.60 - 28.18
End of Cycle 5	15	5.24 (12.603)	2.460	-9.58 - 41.53
End of Cycle 6	16	5.98 (12.484)	3.245	-7.48 - 41.53
End of Cycle 7	14	6.85 (10.686)	4.310	-6.81 - 37.46
End of Cycle 8	15	7.04 (10.810)	4.340	-4.03 - 40.15
End of Cycle 9	13	5.28 (10.935)	4.460	-11.12 - 32.83
End of Cycle 10	12	5.94 (9.426)	4.305	-4.75 - 30.87
End of Cycle 11	13	4.37 (9.206)	2.280	-4.84 - 28.06
End of Cycle 12	11	5.80 (13.505)	3.330	-10.43 - 41.53
End of Cycle 15	11	3.53 (4.849)	2.810	-2.62 - 11.96
End of Cycle 18	7	0.86 (8.074)	-0.440	-6.69 - 15.72
End of Cycle 21	7	0.00 (7.455)	-1.500	-11.39 - 13.40
End of Cycle 24	7	0.92 (8.392)	-1.500	-8.74 - 16.52
End of Cycle 27	7	-4.82 (10.136)	-3.580	-19.59 - 13.68
End of Cycle 30	6	-1.68 (7.379)	-0.835	-13.22 - 6.63
End of Cycle 33	6	-0.11 (5.918)	-0.910	-7.22 - 10.16
End of Cycle 36	4	3.07 (8.373)	3.270	-7.22 - 12.96
End of Cycle 39	4	-2.96 (3.715)	-3.010	-7.22 - 1.39
End of Cycle 42	1	-0.05 (NE)	-0.050	-0.05 - -0.05
End of Cycle 45	1	0.11 (NE)	0.110	0.11 - 0.11
End of Cycle 48	1	4.21 (NE)	4.210	4.21 - 4.21
End of Cycle 51	1	8.58 (NE)	8.580	8.58 - 8.58
End of Cycle 54	1	8.86 (NE)	8.860	8.86 - 8.86
End of treatment	5	-7.53 (11.298)	-3.240	-27.37 - 0.87

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_335.sas@@/main/5 03AUG23:13:43

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 1 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	93	44.80 (10.202)	45.310	21.55 - 68.07
End of Cycle 1	86	2.93 (10.597)	2.515	-19.98 - 34.46
End of Cycle 2	81	5.67 (9.188)	4.780	-19.33 - 36.13
End of Cycle 3	71	4.33 (8.978)	6.190	-19.25 - 20.99
End of Cycle 4	69	5.47 (8.975)	5.960	-15.49 - 30.39
End of Cycle 5	63	5.19 (10.435)	5.040	-28.48 - 30.11
End of Cycle 6	60	4.93 (10.032)	5.610	-34.36 - 33.12
End of Cycle 7	57	5.99 (10.647)	7.310	-27.56 - 30.11
End of Cycle 8	58	4.90 (9.686)	5.555	-18.97 - 23.82
End of Cycle 9	53	5.52 (8.318)	5.640	-14.64 - 20.12
End of Cycle 10	54	6.53 (8.587)	7.825	-21.18 - 19.92
End of Cycle 11	51	5.15 (9.676)	4.620	-17.83 - 27.43
End of Cycle 12	49	4.74 (8.838)	3.650	-19.27 - 22.38
End of Cycle 15	39	5.39 (9.526)	6.510	-16.15 - 27.29
End of Cycle 18	34	4.69 (9.799)	7.255	-17.25 - 20.70
End of Cycle 21	34	6.89 (7.731)	5.280	-6.11 - 20.79
End of Cycle 24	31	6.29 (9.191)	8.290	-10.50 - 22.15
End of Cycle 27	25	5.65 (9.015)	6.630	-12.83 - 17.40
End of Cycle 30	24	7.81 (10.573)	9.430	-11.25 - 22.75
End of Cycle 33	24	4.44 (7.766)	3.635	-9.06 - 17.07
End of Cycle 36	16	4.42 (9.577)	3.985	-15.78 - 19.49
End of Cycle 39	14	4.05 (8.113)	2.280	-5.98 - 15.88
End of Cycle 42	9	0.34 (12.165)	1.510	-24.38 - 14.38
End of Cycle 45	9	2.05 (13.293)	1.510	-24.33 - 17.07
End of Cycle 48	6	3.28 (8.018)	1.790	-6.06 - 15.49
End of Cycle 51	6	7.74 (6.002)	5.720	1.56 - 17.17
End of Cycle 54	7	-1.90 (16.271)	2.760	-35.47 - 13.88
End of Cycle 57	6	7.88 (7.981)	9.115	-3.41 - 16.51
End of Cycle 60	4	2.54 (2.971)	2.805	-0.59 - 5.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 2 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Diagnosis: ASM Patients

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	4	2.27 (10.486)	-2.050	-4.64 - 17.80
End of Cycle 66	4	0.89 (6.089)	0.475	-5.35 - 7.95
End of Cycle 69	2	9.60 (4.179)	9.595	6.64 - 12.55
End of Cycle 72	1	7.93 (NE)	7.930	7.93 - 7.93
End of treatment	29	0.74 (10.445)	1.060	-22.87 - 21.50

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 3 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	15	43.81 (10.947)	44.300	28.66 - 60.39
End of Cycle 1	13	6.13 (8.618)	8.010	-6.51 - 23.54
End of Cycle 2	12	3.86 (6.459)	6.455	-7.88 - 11.58
End of Cycle 3	12	3.11 (6.956)	3.265	-11.69 - 12.89
End of Cycle 4	10	4.77 (7.780)	4.885	-6.43 - 20.30
End of Cycle 5	11	3.68 (8.127)	2.280	-7.28 - 15.87
End of Cycle 6	9	5.04 (6.923)	6.290	-7.05 - 15.00
End of Cycle 7	11	6.63 (8.680)	6.400	-9.31 - 17.69
End of Cycle 8	8	4.24 (8.516)	5.610	-8.13 - 17.15
End of Cycle 9	7	6.20 (6.798)	6.290	-3.91 - 12.75
End of Cycle 10	7	4.52 (8.058)	6.810	-10.18 - 14.35
End of Cycle 11	6	4.46 (11.098)	3.055	-9.37 - 19.95
End of Cycle 12	5	2.62 (11.047)	0.640	-10.18 - 17.78
End of Cycle 15	6	-2.67 (8.117)	-4.670	-10.18 - 8.36
End of Cycle 18	5	-2.11 (6.929)	-3.760	-10.71 - 8.36
End of Cycle 21	5	-0.22 (6.343)	0.750	-8.15 - 7.89
End of Cycle 24	4	-6.12 (10.698)	-5.300	-18.54 - 4.66
End of Cycle 27	5	-2.93 (7.200)	0.870	-11.98 - 4.00
End of Cycle 30	3	-1.30 (8.881)	3.460	-11.55 - 4.18
End of Cycle 33	2	-8.36 (12.155)	-8.355	-16.95 - 0.24
End of Cycle 36	2	-10.92 (4.844)	-10.915	-14.34 - -7.49
End of Cycle 39	2	1.11 (4.851)	1.110	-2.32 - 4.54
End of Cycle 42	2	-2.89 (2.263)	-2.890	-4.49 - -1.29
End of Cycle 48	2	-7.25 (13.951)	-7.245	-17.11 - 2.62
End of Cycle 51	2	-2.59 (9.836)	-2.585	-9.54 - 4.37
End of Cycle 54	2	0.09 (2.355)	0.085	-1.58 - 1.75
End of Cycle 57	2	-5.97 (5.127)	-5.965	-9.59 - -2.34
End of Cycle 60	2	-4.48 (7.340)	-4.480	-9.67 - 0.71
End of Cycle 66	2	0.15 (1.025)	0.145	-0.58 - 0.87

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 4 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Diagnosis: MCL Patients

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 69	1	2.62 (NE)	2.620	2.62 - 2.62
End of Cycle 72	1	3.49 (NE)	3.490	3.49 - 3.49
End of treatment	2	-6.23 (4.356)	-6.230	-9.31 - -3.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 5 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	73	45.75 (10.357)	46.130	24.22 - 68.07
End of Cycle 1	66	2.27 (10.392)	2.065	-19.98 - 23.39
End of Cycle 2	62	5.21 (9.106)	5.060	-19.33 - 28.87
End of Cycle 3	54	4.72 (8.784)	6.245	-19.25 - 20.99
End of Cycle 4	53	5.21 (9.003)	5.890	-15.49 - 30.39
End of Cycle 5	48	5.28 (10.391)	4.490	-28.48 - 27.88
End of Cycle 6	44	4.50 (9.714)	5.735	-34.36 - 19.02
End of Cycle 7	44	5.84 (10.377)	7.765	-27.56 - 25.19
End of Cycle 8	42	4.70 (9.873)	5.475	-18.97 - 22.61
End of Cycle 9	40	6.83 (7.993)	6.525	-12.60 - 20.12
End of Cycle 10	39	6.86 (8.991)	8.310	-21.18 - 19.92
End of Cycle 11	35	7.14 (9.348)	8.310	-17.49 - 21.95
End of Cycle 12	34	4.84 (9.720)	4.365	-19.27 - 22.38
End of Cycle 15	29	5.72 (9.798)	6.510	-16.15 - 27.29
End of Cycle 18	23	4.65 (10.284)	8.830	-17.25 - 16.89
End of Cycle 21	23	8.14 (8.102)	8.770	-6.11 - 20.79
End of Cycle 24	20	8.02 (8.299)	10.260	-10.50 - 18.94
End of Cycle 27	17	7.85 (7.627)	8.940	-6.14 - 17.07
End of Cycle 30	16	7.84 (9.603)	9.435	-11.25 - 20.52
End of Cycle 33	14	7.51 (7.505)	6.635	-5.06 - 17.07
End of Cycle 36	11	3.43 (10.904)	4.980	-15.78 - 15.88
End of Cycle 39	10	6.16 (8.460)	5.625	-4.71 - 15.88
End of Cycle 42	7	2.23 (13.323)	6.350	-24.38 - 14.38
End of Cycle 45	7	2.04 (14.749)	1.510	-24.33 - 17.07
End of Cycle 48	5	3.65 (8.907)	2.150	-6.06 - 15.49
End of Cycle 51	5	7.96 (6.681)	4.850	1.56 - 17.17
End of Cycle 54	6	-2.68 (17.681)	0.980	-35.47 - 13.88
End of Cycle 57	5	8.12 (8.898)	11.590	-3.41 - 16.51
End of Cycle 60	3	1.67 (2.950)	0.600	-0.59 - 5.01

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 6 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup
Full Analysis Set

AHNMD: Yes

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	3	3.26 (12.610)	-3.390	-4.64 - 17.80
End of Cycle 66	3	-0.08 (7.068)	-2.850	-5.35 - 7.95
End of Cycle 69	1	12.55 (NE)	12.550	12.55 - 12.55
End of treatment	22	-1.16 (9.525)	0.585	-22.87 - 17.86

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 7 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

AHNMD: No

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	33	42.02 (9.944)	41.080	21.55 - 60.39
End of Cycle 1	32	5.43 (10.310)	5.125	-13.13 - 34.46
End of Cycle 2	29	5.86 (8.805)	4.830	-7.88 - 36.13
End of Cycle 3	27	2.97 (8.822)	4.260	-11.69 - 19.91
End of Cycle 4	24	5.68 (8.734)	6.245	-10.26 - 22.85
End of Cycle 5	24	4.48 (10.079)	5.310	-20.54 - 30.11
End of Cycle 6	23	6.04 (9.936)	5.560	-13.56 - 33.12
End of Cycle 7	23	6.66 (10.579)	7.310	-12.93 - 30.11
End of Cycle 8	22	4.91 (9.398)	5.515	-12.92 - 23.82
End of Cycle 9	19	3.16 (8.172)	3.660	-14.64 - 16.27
End of Cycle 10	21	5.14 (7.755)	5.890	-10.18 - 18.92
End of Cycle 11	21	2.03 (9.787)	-0.240	-17.83 - 27.43
End of Cycle 12	19	4.19 (7.905)	2.950	-10.18 - 17.78
End of Cycle 15	15	2.06 (9.439)	4.180	-15.47 - 14.98
End of Cycle 18	15	2.45 (9.215)	4.290	-13.12 - 20.70
End of Cycle 21	15	3.02 (6.780)	3.590	-8.15 - 17.59
End of Cycle 24	14	0.12 (11.053)	-1.400	-18.54 - 22.15
End of Cycle 27	12	-1.12 (9.350)	-1.120	-12.83 - 17.40
End of Cycle 30	10	5.05 (12.990)	0.915	-11.55 - 22.75
End of Cycle 33	11	-1.83 (7.522)	-1.320	-16.95 - 10.31
End of Cycle 36	7	1.58 (10.112)	1.970	-11.79 - 19.49
End of Cycle 39	6	-0.44 (4.176)	-0.765	-5.98 - 4.54
End of Cycle 42	4	-4.58 (2.770)	-4.480	-8.07 - -1.29
End of Cycle 45	2	2.07 (10.409)	2.070	-5.29 - 9.43
End of Cycle 48	3	-4.35 (11.064)	1.430	-17.11 - 2.62
End of Cycle 51	3	0.47 (8.743)	4.370	-9.54 - 6.59
End of Cycle 54	3	0.98 (2.271)	1.750	-1.58 - 2.76
End of Cycle 57	3	-1.76 (8.130)	-2.340	-9.59 - 6.64
End of Cycle 60	3	-1.27 (7.606)	0.710	-9.67 - 5.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 8 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

AHNMD: No

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	1	-0.71 (NE)	-0.710	-0.71 - -0.71
End of Cycle 66	3	1.36 (2.231)	0.870	-0.58 - 3.80
End of Cycle 69	2	4.63 (2.843)	4.630	2.62 - 6.64
End of Cycle 72	2	5.71 (3.140)	5.710	3.49 - 7.93
End of treatment	9	3.85 (11.723)	-2.920	-9.31 - 21.50

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 9 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	22	43.30 (11.058)	41.980	21.55 - 68.07
End of Cycle 1	20	4.07 (11.458)	1.720	-13.13 - 34.46
End of Cycle 2	21	6.45 (9.676)	4.830	-9.57 - 36.13
End of Cycle 3	18	2.69 (10.491)	3.640	-19.25 - 19.91
End of Cycle 4	19	5.29 (9.930)	5.800	-10.67 - 22.85
End of Cycle 5	18	3.74 (10.669)	4.480	-20.54 - 30.11
End of Cycle 6	18	4.54 (11.051)	3.900	-13.56 - 33.12
End of Cycle 7	17	5.47 (11.692)	5.760	-12.93 - 30.11
End of Cycle 8	18	4.93 (9.473)	5.845	-12.92 - 23.82
End of Cycle 9	16	2.30 (8.897)	3.290	-14.64 - 16.27
End of Cycle 10	18	4.67 (7.787)	5.985	-9.20 - 18.92
End of Cycle 11	17	2.44 (10.036)	0.600	-17.83 - 27.43
End of Cycle 12	16	4.67 (6.764)	4.230	-7.76 - 15.50
End of Cycle 15	13	2.05 (8.159)	3.310	-15.47 - 14.98
End of Cycle 18	12	3.79 (9.294)	4.785	-15.58 - 20.70
End of Cycle 21	12	1.43 (4.587)	1.625	-6.11 - 9.66
End of Cycle 24	13	1.67 (9.261)	-0.870	-10.50 - 22.15
End of Cycle 27	10	0.50 (8.022)	-0.830	-9.03 - 17.40
End of Cycle 30	10	3.48 (11.123)	-1.065	-8.23 - 22.75
End of Cycle 33	10	0.90 (5.272)	0.790	-8.77 - 10.31
End of Cycle 36	6	2.43 (11.398)	2.480	-15.78 - 19.49
End of Cycle 39	5	-1.36 (3.771)	-1.930	-5.98 - 3.77
End of Cycle 42	2	-16.23 (11.533)	-16.225	-24.38 - -8.07
End of Cycle 45	3	-6.73 (16.926)	-5.290	-24.33 - 9.43
End of Cycle 48	2	-2.32 (5.296)	-2.315	-6.06 - 1.43
End of Cycle 51	2	5.04 (2.199)	5.035	3.48 - 6.59
End of Cycle 54	2	0.60 (3.062)	0.595	-1.57 - 2.76
End of Cycle 57	2	3.75 (4.094)	3.745	0.85 - 6.64
End of Cycle 60	2	2.88 (3.217)	2.875	0.60 - 5.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 10 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: ASM without AHNMD

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	2	-2.05 (1.895)	-2.050	-3.39 - -0.71
End of Cycle 66	2	-0.78 (6.470)	-0.775	-5.35 - 3.80
End of Cycle 69	1	6.64 (NE)	6.640	6.64 - 6.64
End of Cycle 72	1	7.93 (NE)	7.930	7.93 - 7.93
End of treatment	7	7.36 (10.872)	10.660	-4.38 - 21.50

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 11 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	66	45.01 (9.658)	45.410	24.22 - 65.39
End of Cycle 1	62	3.22 (10.274)	3.785	-19.98 - 23.39
End of Cycle 2	56	6.02 (8.575)	5.060	-19.33 - 28.87
End of Cycle 3	49	5.50 (8.335)	6.840	-19.16 - 20.99
End of Cycle 4	45	5.77 (9.095)	6.890	-15.49 - 30.39
End of Cycle 5	43	5.54 (10.572)	6.050	-28.48 - 27.88
End of Cycle 6	39	4.91 (9.896)	5.810	-34.36 - 19.02
End of Cycle 7	39	5.97 (10.484)	7.220	-27.56 - 25.19
End of Cycle 8	38	5.11 (9.800)	5.590	-18.97 - 22.61
End of Cycle 9	34	6.98 (7.705)	7.250	-12.60 - 20.12
End of Cycle 10	33	7.06 (9.054)	8.310	-21.18 - 19.92
End of Cycle 11	32	6.58 (9.489)	6.520	-17.49 - 21.95
End of Cycle 12	29	4.79 (10.353)	3.650	-19.27 - 22.38
End of Cycle 15	25	7.37 (8.859)	9.760	-13.00 - 27.29
End of Cycle 18	20	6.36 (8.055)	8.895	-11.73 - 16.06
End of Cycle 21	20	9.81 (7.983)	10.785	-3.94 - 20.79
End of Cycle 24	16	10.59 (6.338)	13.240	-0.03 - 18.94
End of Cycle 27	15	10.20 (5.713)	10.290	-0.74 - 17.07
End of Cycle 30	13	10.74 (9.711)	13.970	-11.25 - 22.67
End of Cycle 33	12	8.49 (7.582)	10.730	-5.06 - 17.07
End of Cycle 36	9	7.54 (6.634)	8.680	-1.95 - 15.88
End of Cycle 39	8	7.15 (9.030)	9.680	-4.71 - 15.88
End of Cycle 42	5	6.10 (7.570)	6.350	-3.99 - 14.38
End of Cycle 45	5	4.87 (10.247)	1.510	-6.93 - 17.07
End of Cycle 48	3	4.88 (9.543)	2.150	-3.00 - 15.49
End of Cycle 51	3	11.59 (6.242)	12.760	4.85 - 17.17
End of Cycle 54	4	-4.51 (22.435)	1.785	-35.47 - 13.88
End of Cycle 57	3	9.39 (11.111)	15.080	-3.41 - 16.51
End of Cycle 60	2	2.21 (3.960)	2.210	-0.59 - 5.01

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 12 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: SM-AHNMD

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	2	6.58 (15.867)	6.580	-4.64 - 17.80
End of Cycle 66	2	2.55 (7.637)	2.550	-2.85 - 7.95
End of Cycle 69	1	12.55 (NE)	12.550	12.55 - 12.55
End of treatment	22	-1.69 (9.543)	-0.230	-22.87 - 17.86

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 13 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	45.02 (11.660)	47.300	28.66 - 64.73
End of Cycle 1	17	2.99 (10.018)	4.550	-15.05 - 23.54
End of Cycle 2	16	2.07 (8.593)	4.720	-17.06 - 13.03
End of Cycle 3	16	1.66 (7.101)	2.540	-11.69 - 12.89
End of Cycle 4	15	4.31 (6.479)	4.690	-6.43 - 20.30
End of Cycle 5	13	4.76 (7.965)	5.000	-7.28 - 15.87
End of Cycle 6	12	5.69 (6.835)	6.470	-7.05 - 15.00
End of Cycle 7	12	7.38 (8.061)	9.125	-9.31 - 17.69
End of Cycle 8	10	3.55 (9.187)	5.095	-8.13 - 17.15
End of Cycle 9	10	6.16 (7.371)	5.405	-3.91 - 18.66
End of Cycle 10	10	6.75 (8.166)	7.210	-10.18 - 17.60
End of Cycle 11	8	4.67 (10.034)	4.610	-9.37 - 19.95
End of Cycle 12	9	3.52 (8.358)	2.310	-10.18 - 17.78
End of Cycle 15	7	-2.37 (11.692)	-8.820	-16.15 - 15.06
End of Cycle 18	7	-3.36 (12.180)	-3.910	-17.25 - 16.89
End of Cycle 21	7	2.85 (7.089)	5.320	-8.15 - 10.09
End of Cycle 24	6	-3.46 (11.980)	-4.845	-18.54 - 14.09
End of Cycle 27	5	-6.29 (7.086)	-9.310	-12.83 - 1.79
End of Cycle 30	4	2.28 (10.192)	3.820	-11.55 - 13.02
End of Cycle 33	4	-5.30 (9.626)	-4.410	-16.95 - 4.57
End of Cycle 36	3	-11.21 (3.462)	-11.790	-14.34 - -7.49
End of Cycle 39	3	2.83 (4.543)	4.540	-2.32 - 6.27
End of Cycle 42	4	-0.19 (6.631)	-2.880	-4.49 - 9.50
End of Cycle 45	1	14.28 (NE)	14.280	14.28 - 14.28
End of Cycle 48	3	-1.60 (13.885)	2.620	-17.11 - 9.68
End of Cycle 51	3	-1.20 (7.355)	1.560	-9.54 - 4.37
End of Cycle 54	3	1.23 (2.594)	1.750	-1.58 - 3.53
End of Cycle 57	3	-0.11 (10.764)	-2.340	-9.59 - 11.59
End of Cycle 60	2	-4.48 (7.340)	-4.480	-9.67 - 0.71

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 14 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review: MCL

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	2	0.15 (1.025)	0.145	-0.58 - 0.87
End of Cycle 69	1	2.62 (NE)	2.620	2.62 - 2.62
End of Cycle 72	1	3.49 (NE)	3.490	3.49 - 3.49
End of treatment	2	-2.60 (9.489)	-2.600	-9.31 - 4.11

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 15 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes
MCS

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	48	46.11 (9.402)	47.815	24.22 - 60.39
End of Cycle 1	43	1.70 (7.995)	1.040	-14.86 - 22.45
End of Cycle 2	41	4.26 (6.868)	4.270	-7.88 - 21.24
End of Cycle 3	37	3.55 (8.383)	3.020	-11.69 - 18.96
End of Cycle 4	34	5.18 (9.302)	5.245	-13.05 - 30.39
End of Cycle 5	32	3.39 (8.478)	2.615	-20.54 - 20.59
End of Cycle 6	29	4.01 (8.006)	5.060	-13.56 - 18.05
End of Cycle 7	28	4.22 (9.730)	2.540	-12.93 - 25.19
End of Cycle 8	28	3.02 (9.066)	4.360	-16.14 - 19.61
End of Cycle 9	25	3.99 (9.738)	3.190	-14.64 - 18.79
End of Cycle 10	26	5.31 (9.620)	5.415	-21.18 - 19.92
End of Cycle 11	26	3.37 (10.480)	2.430	-17.83 - 21.53
End of Cycle 12	25	3.07 (9.619)	2.040	-17.65 - 17.07
End of Cycle 15	21	4.15 (12.192)	4.180	-16.15 - 27.29
End of Cycle 18	15	1.47 (10.494)	-0.660	-17.25 - 16.06
End of Cycle 21	17	6.31 (9.039)	5.240	-8.15 - 20.79
End of Cycle 24	12	3.49 (11.165)	1.515	-18.54 - 17.07
End of Cycle 27	12	5.06 (10.349)	6.585	-9.31 - 17.07
End of Cycle 30	10	6.39 (11.347)	8.125	-11.25 - 20.52
End of Cycle 33	13	5.07 (8.889)	2.200	-8.77 - 17.07
End of Cycle 36	9	5.21 (9.988)	4.980	-15.78 - 15.88
End of Cycle 39	9	6.55 (8.906)	4.980	-5.98 - 15.88
End of Cycle 42	6	-1.85 (14.235)	-2.640	-24.38 - 14.38
End of Cycle 45	6	-1.13 (15.156)	-3.285	-24.33 - 17.07
End of Cycle 48	5	2.24 (8.247)	2.150	-6.06 - 15.49
End of Cycle 51	5	8.53 (6.101)	4.850	3.48 - 17.17
End of Cycle 54	6	-2.97 (17.571)	0.090	-35.47 - 13.88
End of Cycle 57	5	5.34 (9.687)	0.850	-3.41 - 16.51
End of Cycle 60	4	1.43 (2.457)	0.655	-0.59 - 5.01

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 16 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: Yes
MCS

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	3	3.26 (12.610)	-3.390	-4.64 - 17.80
End of Cycle 66	4	0.16 (5.791)	-0.990	-5.35 - 7.95
End of Cycle 69	2	7.59 (7.022)	7.585	2.62 - 12.55
End of Cycle 72	1	3.49 (NE)	3.490	3.49 - 3.49
End of treatment	11	-3.68 (7.773)	-3.560	-22.87 - 4.11

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 17 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No MCS

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	60	43.51 (10.838)	44.405	21.55 - 68.07
End of Cycle 1	56	4.62 (11.801)	4.910	-19.98 - 34.46
End of Cycle 2	52	6.37 (10.154)	7.235	-19.33 - 36.13
End of Cycle 3	46	4.63 (8.989)	6.620	-19.25 - 20.99
End of Cycle 4	45	5.53 (8.487)	6.330	-15.49 - 22.85
End of Cycle 5	42	6.17 (11.114)	6.625	-28.48 - 30.11
End of Cycle 6	40	5.63 (10.720)	5.955	-34.36 - 33.12
End of Cycle 7	40	7.41 (10.600)	8.700	-27.56 - 30.11
End of Cycle 8	38	6.15 (9.699)	7.055	-18.97 - 23.82
End of Cycle 9	35	6.74 (6.623)	6.960	-11.38 - 20.12
End of Cycle 10	35	7.04 (7.602)	7.610	-9.33 - 18.92
End of Cycle 11	31	6.51 (8.971)	6.080	-7.63 - 27.43
End of Cycle 12	29	5.82 (8.314)	5.180	-19.27 - 22.38
End of Cycle 15	24	4.46 (7.047)	5.455	-9.80 - 15.06
End of Cycle 18	24	5.29 (9.055)	7.255	-15.58 - 20.70
End of Cycle 21	22	5.73 (7.050)	3.780	-6.11 - 19.24
End of Cycle 24	23	5.59 (9.575)	5.210	-11.28 - 22.15
End of Cycle 27	18	3.66 (8.651)	3.395	-12.83 - 17.40
End of Cycle 30	17	7.04 (10.575)	6.800	-11.55 - 22.75
End of Cycle 33	13	1.84 (8.270)	3.050	-16.95 - 16.77
End of Cycle 36	9	0.21 (10.646)	0.810	-14.34 - 19.49
End of Cycle 39	7	0.00 (3.900)	-0.790	-4.71 - 6.27
End of Cycle 42	5	1.68 (6.302)	1.510	-4.49 - 9.50
End of Cycle 45	3	8.41 (6.446)	9.430	1.51 - 14.28
End of Cycle 48	3	-2.00 (13.720)	1.430	-17.11 - 9.68
End of Cycle 51	3	-0.46 (8.253)	1.560	-9.54 - 6.59
End of Cycle 54	3	1.57 (2.755)	2.760	-1.58 - 3.53
End of Cycle 57	3	2.88 (11.079)	6.640	-9.59 - 11.59
End of Cycle 60	2	-2.26 (10.479)	-2.260	-9.67 - 5.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 18 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup
Full Analysis SetPrior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD: No
MCS

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	1	-0.71 (NE)	-0.710	-0.71 - -0.71
End of Cycle 66	2	1.61 (3.097)	1.610	-0.58 - 3.80
End of Cycle 69	1	6.64 (NE)	6.640	6.64 - 6.64
End of Cycle 72	1	7.93 (NE)	7.930	7.93 - 7.93
End of treatment	20	2.48 (10.983)	1.670	-13.60 - 21.50

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 19 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: <5%

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	1	34.39 (NE)	34.390	34.39 - 34.39
End of Cycle 1	1	1.80 (NE)	1.800	1.80 - 1.80
End of Cycle 2	1	4.27 (NE)	4.270	4.27 - 4.27
End of Cycle 3	1	11.10 (NE)	11.100	11.10 - 11.10
End of Cycle 4	1	11.20 (NE)	11.200	11.20 - 11.20
End of Cycle 5	1	19.78 (NE)	19.780	19.78 - 19.78
End of Cycle 6	1	11.34 (NE)	11.340	11.34 - 11.34
End of Cycle 7	1	25.19 (NE)	25.190	25.19 - 25.19
End of Cycle 9	1	18.79 (NE)	18.790	18.79 - 18.79
End of Cycle 10	1	19.92 (NE)	19.920	19.92 - 19.92
End of Cycle 11	1	21.53 (NE)	21.530	21.53 - 21.53
End of Cycle 12	1	14.74 (NE)	14.740	14.74 - 14.74
End of Cycle 15	1	27.29 (NE)	27.290	27.29 - 27.29
End of Cycle 21	1	20.79 (NE)	20.790	20.79 - 20.79

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 20 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	47	43.97 (9.431)	45.280	21.84 - 62.76
End of Cycle 1	45	1.94 (9.798)	1.040	-19.98 - 22.45
End of Cycle 2	39	5.51 (6.604)	4.780	-6.14 - 21.24
End of Cycle 3	30	3.56 (8.011)	3.230	-9.61 - 20.99
End of Cycle 4	28	5.69 (9.293)	6.610	-12.06 - 30.39
End of Cycle 5	26	5.40 (10.553)	3.030	-20.54 - 30.11
End of Cycle 6	24	6.16 (9.264)	6.115	-13.56 - 33.12
End of Cycle 7	25	5.82 (10.567)	6.820	-13.03 - 30.11
End of Cycle 8	25	3.63 (10.888)	4.520	-18.97 - 23.82
End of Cycle 9	22	5.24 (7.663)	4.905	-14.64 - 18.57
End of Cycle 10	24	5.15 (7.571)	6.190	-9.33 - 16.03
End of Cycle 11	22	4.19 (9.854)	2.350	-17.83 - 21.95
End of Cycle 12	19	4.73 (9.355)	5.080	-19.27 - 15.50
End of Cycle 15	13	4.37 (10.594)	6.510	-16.15 - 16.64
End of Cycle 18	11	4.91 (11.047)	8.450	-17.25 - 20.70
End of Cycle 21	10	7.35 (7.905)	4.555	-3.94 - 19.13
End of Cycle 24	10	10.35 (8.783)	13.070	-4.97 - 22.15
End of Cycle 27	7	8.03 (8.647)	7.190	-4.97 - 17.40
End of Cycle 30	8	13.72 (7.228)	16.355	0.22 - 20.52
End of Cycle 33	8	8.41 (6.838)	9.505	-1.41 - 16.77
End of Cycle 36	4	5.14 (14.252)	10.220	-15.78 - 15.88
End of Cycle 39	4	7.04 (9.715)	7.100	-1.93 - 15.88
End of Cycle 42	2	-9.02 (21.729)	-9.015	-24.38 - 6.35
End of Cycle 45	3	-5.39 (17.252)	-1.280	-24.33 - 9.43
End of Cycle 48	3	-0.83 (4.546)	1.430	-6.06 - 2.15
End of Cycle 51	3	4.97 (1.559)	4.850	3.48 - 6.59
End of Cycle 54	3	-1.74 (4.582)	-1.570	-6.40 - 2.76
End of Cycle 57	2	3.75 (4.094)	3.745	0.85 - 6.64
End of Cycle 60	2	2.88 (3.217)	2.875	0.60 - 5.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 21 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 5-30%

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	2	-2.05 (1.895)	-2.050	-3.39 - -0.71
End of Cycle 66	2	-0.78 (6.470)	-0.775	-5.35 - 3.80
End of Cycle 69	1	6.64 (NE)	6.640	6.64 - 6.64
End of Cycle 72	1	7.93 (NE)	7.930	7.93 - 7.93
End of treatment	21	-0.86 (10.117)	0.110	-22.87 - 21.50

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 22 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	21	48.50 (11.311)	49.590	29.73 - 65.39
End of Cycle 1	19	0.12 (8.974)	0.310	-19.29 - 13.66
End of Cycle 2	18	0.31 (10.135)	2.490	-19.33 - 14.83
End of Cycle 3	17	1.09 (9.577)	3.290	-19.16 - 16.29
End of Cycle 4	15	2.61 (8.289)	4.310	-15.49 - 15.36
End of Cycle 5	15	0.26 (11.712)	2.740	-28.48 - 17.20
End of Cycle 6	13	3.28 (13.570)	3.660	-34.36 - 19.02
End of Cycle 7	14	1.75 (12.094)	2.540	-27.56 - 19.99
End of Cycle 8	13	5.36 (7.401)	5.550	-8.13 - 17.20
End of Cycle 9	10	4.19 (5.113)	4.425	-3.91 - 12.32
End of Cycle 10	11	5.46 (7.595)	6.080	-10.18 - 16.63
End of Cycle 11	11	5.36 (7.315)	6.080	-9.37 - 19.99
End of Cycle 12	11	2.67 (8.759)	2.810	-10.18 - 22.38
End of Cycle 15	10	0.97 (7.681)	3.285	-10.18 - 10.38
End of Cycle 18	9	0.39 (9.467)	-2.870	-11.73 - 13.57
End of Cycle 21	10	3.33 (7.884)	2.825	-8.15 - 19.24
End of Cycle 24	7	-0.04 (10.711)	1.450	-18.54 - 14.89
End of Cycle 27	7	2.06 (7.819)	1.450	-9.31 - 12.47
End of Cycle 30	4	-4.65 (6.439)	-5.765	-11.25 - 4.18
End of Cycle 33	6	-1.40 (4.816)	-0.540	-8.77 - 4.31
End of Cycle 36	5	1.98 (2.166)	1.970	-0.64 - 4.98
End of Cycle 39	5	0.78 (5.102)	3.770	-5.98 - 4.98
End of Cycle 42	3	-4.45 (3.413)	-3.990	-8.07 - -1.29
End of Cycle 45	2	-6.11 (1.160)	-6.110	-6.93 - -5.29
End of Cycle 48	1	2.62 (NE)	2.620	2.62 - 2.62
End of Cycle 51	1	4.37 (NE)	4.370	4.37 - 4.37
End of Cycle 54	2	-16.86 (26.319)	-16.860	-35.47 - 1.75
End of Cycle 57	2	-2.88 (0.757)	-2.875	-3.41 - -2.34
End of Cycle 60	2	0.06 (0.919)	0.060	-0.59 - 0.71

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 23 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 31-50%

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	1	-4.64 (NE)	-4.640	-4.64 - -4.64
End of Cycle 66	2	-0.99 (2.630)	-0.990	-2.85 - 0.87
End of Cycle 69	1	2.62 (NE)	2.620	2.62 - 2.62
End of Cycle 72	1	3.49 (NE)	3.490	3.49 - 3.49
End of treatment	2	-10.40 (1.541)	-10.400	-11.49 - -9.31

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 24 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	26	41.19 (9.097)	38.565	28.66 - 59.85
End of Cycle 1	21	8.07 (9.484)	8.470	-13.08 - 23.54
End of Cycle 2	23	8.26 (7.791)	6.680	-3.84 - 28.87
End of Cycle 3	24	6.90 (7.153)	6.800	-6.89 - 19.91
End of Cycle 4	23	6.85 (7.066)	5.800	-5.11 - 20.30
End of Cycle 5	21	8.44 (8.007)	8.680	-7.28 - 27.88
End of Cycle 6	20	5.37 (7.688)	4.745	-9.36 - 15.77
End of Cycle 7	18	7.43 (7.782)	9.370	-9.89 - 18.37
End of Cycle 8	18	6.79 (7.313)	6.325	-10.67 - 18.16
End of Cycle 9	18	8.01 (7.810)	8.720	-12.18 - 20.12
End of Cycle 10	16	8.11 (6.051)	8.360	-2.61 - 16.76
End of Cycle 11	15	5.18 (8.795)	6.350	-7.55 - 19.95
End of Cycle 12	14	7.01 (6.634)	4.065	0.64 - 17.97
End of Cycle 15	13	5.50 (8.401)	5.960	-9.80 - 15.06
End of Cycle 18	13	6.19 (7.090)	6.810	-3.76 - 16.89
End of Cycle 21	12	6.46 (7.086)	8.330	-4.71 - 17.59
End of Cycle 24	12	6.60 (8.066)	6.750	-11.28 - 16.06
End of Cycle 27	11	4.13 (9.589)	4.000	-11.98 - 16.24
End of Cycle 30	11	5.91 (10.000)	3.460	-11.55 - 22.67
End of Cycle 33	9	2.85 (9.162)	4.220	-16.95 - 14.80
End of Cycle 36	6	-0.62 (9.678)	-0.570	-14.34 - 12.71
End of Cycle 39	6	2.09 (7.619)	-0.765	-4.71 - 15.49
End of Cycle 42	4	4.69 (7.627)	5.505	-4.49 - 12.24
End of Cycle 45	3	9.92 (7.285)	13.970	1.51 - 14.28
End of Cycle 48	3	2.69 (17.389)	9.680	-17.11 - 15.49
End of Cycle 51	3	1.59 (11.150)	1.560	-9.54 - 12.76
End of Cycle 54	3	3.97 (5.788)	3.530	-1.58 - 9.97
End of Cycle 57	3	6.17 (13.868)	11.590	-9.59 - 16.51
End of Cycle 60	2	-2.33 (10.380)	-2.330	-9.67 - 5.01

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 25 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 51-75%

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	1	17.80 (NE)	17.800	17.80 - 17.80
End of Cycle 66	2	3.69 (6.032)	3.685	-0.58 - 7.95
End of Cycle 69	1	12.55 (NE)	12.550	12.55 - 12.55
End of treatment	6	9.23 (8.332)	9.325	-3.15 - 17.89

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 26 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage: 76-100%

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	48.73 (11.478)	52.000	21.55 - 68.07
End of Cycle 1	13	5.47 (13.736)	5.020	-14.86 - 34.46
End of Cycle 2	12	7.61 (12.763)	7.175	-9.57 - 36.13
End of Cycle 3	11	3.87 (11.334)	6.910	-19.25 - 18.12
End of Cycle 4	12	4.81 (11.397)	4.065	-13.05 - 22.85
End of Cycle 5	11	2.41 (7.506)	1.620	-7.22 - 17.17
End of Cycle 6	11	2.94 (9.242)	5.060	-11.23 - 18.05
End of Cycle 7	10	8.55 (9.260)	7.375	-4.49 - 22.22
End of Cycle 8	10	3.56 (12.118)	2.760	-16.14 - 22.61
End of Cycle 9	9	1.72 (10.817)	-0.150	-12.60 - 18.08
End of Cycle 10	9	5.67 (14.132)	9.080	-21.18 - 18.92
End of Cycle 11	8	4.89 (13.905)	2.360	-17.49 - 27.43
End of Cycle 12	9	1.48 (11.346)	0.370	-17.65 - 17.07
End of Cycle 15	8	3.63 (10.207)	6.435	-13.00 - 15.26
End of Cycle 18	6	1.85 (12.698)	8.225	-15.58 - 12.94
End of Cycle 21	6	4.69 (8.475)	4.630	-6.11 - 17.17
End of Cycle 24	6	-2.00 (10.363)	-4.320	-10.50 - 17.07
End of Cycle 27	5	2.12 (11.969)	2.790	-12.83 - 17.07
End of Cycle 30	4	6.85 (13.465)	6.440	-8.23 - 22.75
End of Cycle 33	3	1.74 (13.640)	-2.780	-9.06 - 17.07
End of Cycle 36	3	7.36 (16.780)	14.380	-11.79 - 19.49
End of Cycle 39	1	14.38 (NE)	14.380	14.38 - 14.38
End of Cycle 42	2	4.96 (13.329)	4.955	-4.47 - 14.38
End of Cycle 45	1	17.07 (NE)	17.070	17.07 - 17.07
End of Cycle 48	1	-3.00 (NE)	-3.000	-3.00 - -3.00
End of Cycle 51	1	17.17 (NE)	17.170	17.17 - 17.17
End of Cycle 54	1	13.88 (NE)	13.880	13.88 - 13.88
End of Cycle 57	1	15.08 (NE)	15.080	15.08 - 15.08
End of treatment	2	-3.68 (1.075)	-3.680	-4.44 - -2.92

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 27 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Age: <65 years

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	63	44.04 (10.033)	44.880	21.55 - 65.39
End of Cycle 1	58	4.82 (10.199)	4.610	-13.13 - 34.46
End of Cycle 2	54	5.99 (9.001)	4.660	-19.33 - 36.13
End of Cycle 3	52	4.68 (8.087)	6.245	-11.69 - 19.91
End of Cycle 4	50	5.67 (8.415)	5.375	-15.49 - 30.39
End of Cycle 5	48	5.95 (10.162)	5.020	-20.54 - 30.11
End of Cycle 6	43	6.08 (8.477)	5.810	-13.56 - 33.12
End of Cycle 7	42	6.16 (9.469)	7.305	-12.93 - 30.11
End of Cycle 8	42	5.89 (7.403)	5.980	-12.92 - 19.61
End of Cycle 9	39	6.24 (7.614)	5.660	-14.64 - 20.12
End of Cycle 10	38	7.39 (7.193)	8.355	-10.18 - 18.92
End of Cycle 11	36	5.57 (9.472)	6.215	-17.83 - 27.43
End of Cycle 12	35	5.33 (7.655)	5.070	-10.18 - 17.97
End of Cycle 15	29	3.61 (9.267)	4.290	-16.15 - 16.64
End of Cycle 18	28	3.90 (9.773)	6.045	-17.25 - 20.70
End of Cycle 21	29	5.56 (7.109)	5.240	-8.15 - 19.13
End of Cycle 24	27	4.09 (10.230)	4.150	-18.54 - 22.15
End of Cycle 27	22	3.71 (9.980)	3.395	-12.83 - 17.40
End of Cycle 30	21	6.73 (10.826)	7.620	-11.55 - 22.75
End of Cycle 33	22	2.94 (8.890)	2.975	-16.95 - 17.07
End of Cycle 36	17	2.36 (10.546)	1.970	-15.78 - 19.49
End of Cycle 39	14	3.94 (8.194)	2.280	-5.98 - 15.88
End of Cycle 42	9	-0.86 (12.031)	-3.990	-24.38 - 14.38
End of Cycle 45	8	2.46 (14.148)	5.470	-24.33 - 17.07
End of Cycle 48	6	0.07 (11.611)	-0.785	-17.11 - 15.49
End of Cycle 51	6	5.34 (9.335)	5.035	-9.54 - 17.17
End of Cycle 54	7	-1.21 (16.150)	2.760	-35.47 - 13.88
End of Cycle 57	7	5.38 (9.832)	6.640	-9.59 - 16.51
End of Cycle 60	5	0.10 (6.037)	0.600	-9.67 - 5.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 28 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup
Full Analysis Set

Age: <65 years

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	4	2.27 (10.486)	-2.050	-4.64 - 17.80
End of Cycle 66	5	0.59 (5.314)	-0.580	-5.35 - 7.95
End of Cycle 69	2	9.60 (4.179)	9.595	6.64 - 12.55
End of Cycle 72	1	7.93 (NE)	7.930	7.93 - 7.93
End of treatment	17	3.56 (9.119)	2.900	-9.31 - 21.50

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 29 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Age: >=65 years

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	45	45.53 (10.625)	47.240	28.85 - 68.07
End of Cycle 1	41	1.27 (10.393)	2.350	-19.98 - 20.87
End of Cycle 2	39	4.68 (8.757)	5.490	-17.06 - 20.10
End of Cycle 3	31	3.27 (9.688)	3.040	-19.25 - 20.99
End of Cycle 4	29	4.87 (9.534)	6.330	-13.05 - 20.04
End of Cycle 5	26	3.15 (9.894)	3.710	-28.48 - 19.78
End of Cycle 6	26	3.08 (11.238)	4.360	-34.36 - 19.02
End of Cycle 7	26	5.99 (11.711)	7.065	-27.56 - 25.19
End of Cycle 8	24	2.96 (12.301)	4.725	-18.97 - 23.82
End of Cycle 9	21	4.40 (9.024)	5.290	-12.60 - 18.79
End of Cycle 10	23	4.50 (10.198)	5.170	-21.18 - 19.92
End of Cycle 11	21	4.23 (10.334)	1.230	-17.49 - 21.53
End of Cycle 12	19	3.10 (11.065)	2.950	-19.27 - 22.38
End of Cycle 15	16	5.59 (10.554)	6.815	-13.00 - 27.29
End of Cycle 18	11	3.63 (9.913)	7.020	-15.58 - 16.06
End of Cycle 21	10	7.21 (10.102)	2.950	-6.11 - 20.79
End of Cycle 24	8	7.52 (9.484)	10.430	-10.50 - 16.06
End of Cycle 27	8	5.63 (7.081)	7.755	-6.14 - 15.59
End of Cycle 30	6	7.05 (11.008)	5.490	-8.23 - 22.67
End of Cycle 33	4	6.25 (6.837)	4.975	0.24 - 14.80
End of Cycle 36	1	8.68 (NE)	8.680	8.68 - 8.68
End of Cycle 39	2	1.88 (3.769)	1.875	-0.79 - 4.54
End of Cycle 42	2	2.53 (5.402)	2.530	-1.29 - 6.35
End of Cycle 45	1	-1.28 (NE)	-1.280	-1.28 - -1.28
End of Cycle 48	2	2.39 (0.332)	2.385	2.15 - 2.62
End of Cycle 51	2	4.61 (0.339)	4.610	4.37 - 4.85
End of Cycle 54	2	-2.33 (5.763)	-2.325	-6.40 - 1.75
End of Cycle 57	1	-2.34 (NE)	-2.340	-2.34 - -2.34
End of Cycle 60	1	0.71 (NE)	0.710	0.71 - 0.71

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 30 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup
Full Analysis Set

Age: >=65 years

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 66	1	0.87 (NE)	0.870	0.87 - 0.87
End of Cycle 69	1	2.62 (NE)	2.620	2.62 - 2.62
End of Cycle 72	1	3.49 (NE)	3.490	3.49 - 3.49
End of treatment	14	-3.68 (10.495)	-3.220	-22.87 - 15.25

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 31 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Gender: Male

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	71	45.72 (9.565)	46.890	21.55 - 68.07
End of Cycle 1	67	2.65 (10.367)	2.680	-19.98 - 34.46
End of Cycle 2	60	5.23 (9.056)	4.620	-19.33 - 36.13
End of Cycle 3	53	4.01 (9.475)	4.980	-19.25 - 20.99
End of Cycle 4	49	5.03 (8.635)	4.950	-15.49 - 22.85
End of Cycle 5	49	4.27 (10.559)	5.000	-28.48 - 27.88
End of Cycle 6	45	4.03 (9.725)	5.810	-34.36 - 19.02
End of Cycle 7	45	5.27 (10.800)	6.820	-27.56 - 25.19
End of Cycle 8	42	3.97 (9.636)	5.515	-18.97 - 23.82
End of Cycle 9	39	5.05 (8.092)	5.290	-14.64 - 20.12
End of Cycle 10	38	6.08 (8.353)	5.985	-10.18 - 19.92
End of Cycle 11	35	5.12 (10.302)	3.630	-17.83 - 27.43
End of Cycle 12	34	4.24 (9.095)	2.720	-19.27 - 22.38
End of Cycle 15	27	4.50 (10.482)	4.950	-16.15 - 27.29
End of Cycle 18	25	2.65 (10.644)	4.290	-17.25 - 16.89
End of Cycle 21	25	5.98 (8.067)	5.320	-8.15 - 20.79
End of Cycle 24	22	3.77 (10.430)	2.800	-18.54 - 16.06
End of Cycle 27	19	2.39 (9.994)	1.790	-12.83 - 16.82
End of Cycle 30	17	5.41 (11.594)	3.460	-11.55 - 22.75
End of Cycle 33	15	2.15 (8.935)	3.050	-16.95 - 15.88
End of Cycle 36	12	1.21 (11.878)	1.290	-15.78 - 19.49
End of Cycle 39	9	3.80 (7.376)	0.790	-2.99 - 15.88
End of Cycle 42	6	-0.88 (13.493)	0.940	-24.38 - 12.24
End of Cycle 45	4	0.66 (18.174)	6.345	-24.33 - 14.28
End of Cycle 48	5	0.83 (12.887)	2.150	-17.11 - 15.49
End of Cycle 51	5	2.62 (8.024)	3.480	-9.54 - 12.76
End of Cycle 54	5	0.79 (6.218)	-1.570	-6.40 - 9.97
End of Cycle 57	4	4.84 (11.632)	6.220	-9.59 - 16.51
End of Cycle 60	3	-1.35 (7.532)	0.600	-9.67 - 5.01

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 32 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Gender: Male

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	2	7.21 (14.984)	7.205	-3.39 - 17.80
End of Cycle 66	3	0.67 (6.738)	-0.580	-5.35 - 7.95
End of Cycle 69	1	12.55 (NE)	12.550	12.55 - 12.55
End of treatment	22	0.22 (10.226)	1.130	-22.87 - 17.89

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 33 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Gender: Female

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	37	42.64 (11.342)	41.080	21.84 - 64.73
End of Cycle 1	32	4.83 (10.405)	3.250	-15.05 - 23.54
End of Cycle 2	33	5.82 (8.662)	6.330	-17.06 - 21.24
End of Cycle 3	30	4.40 (7.236)	5.060	-11.60 - 18.96
End of Cycle 4	30	5.95 (9.157)	6.510	-13.05 - 30.39
End of Cycle 5	25	6.34 (9.152)	4.900	-6.15 - 30.11
End of Cycle 6	24	6.67 (9.442)	5.170	-10.79 - 33.12
End of Cycle 7	23	7.72 (9.248)	7.310	-8.18 - 30.11
End of Cycle 8	24	6.32 (9.248)	6.580	-16.14 - 22.61
End of Cycle 9	21	6.61 (8.236)	6.760	-12.60 - 18.57
End of Cycle 10	23	6.67 (8.884)	8.450	-21.18 - 17.62
End of Cycle 11	22	5.02 (8.974)	5.015	-17.49 - 21.95
End of Cycle 12	20	5.06 (8.942)	5.125	-17.65 - 17.78
End of Cycle 15	18	4.04 (8.598)	5.070	-13.00 - 16.64
End of Cycle 18	14	5.92 (7.580)	7.925	-5.46 - 20.70
End of Cycle 21	14	5.99 (7.806)	3.035	-4.71 - 19.13
End of Cycle 24	13	6.73 (9.432)	8.290	-7.77 - 22.15
End of Cycle 27	11	7.39 (7.016)	7.190	-5.98 - 17.40
End of Cycle 30	10	9.16 (8.888)	9.430	-6.20 - 20.52
End of Cycle 33	11	5.23 (8.117)	2.900	-8.77 - 17.07
End of Cycle 36	6	5.71 (6.067)	3.985	-0.64 - 14.38
End of Cycle 39	7	3.54 (8.746)	4.540	-5.98 - 14.99
End of Cycle 42	5	0.51 (8.522)	-1.290	-8.07 - 14.38
End of Cycle 45	5	3.16 (10.109)	1.510	-6.93 - 17.07
End of Cycle 48	3	0.35 (2.962)	1.430	-3.00 - 2.62
End of Cycle 51	3	9.38 (6.840)	6.590	4.37 - 17.17
End of Cycle 54	4	-4.27 (21.514)	2.255	-35.47 - 13.88
End of Cycle 57	4	3.99 (8.657)	2.150	-3.41 - 15.08
End of Cycle 60	3	1.76 (3.010)	0.710	-0.59 - 5.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 34 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup
Full Analysis Set

Gender: Female

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	2	-2.68 (2.779)	-2.675	-4.64 - -0.71
End of Cycle 66	3	0.61 (3.333)	0.870	-2.85 - 3.80
End of Cycle 69	2	4.63 (2.843)	4.630	2.62 - 6.64
End of Cycle 72	2	5.71 (3.140)	5.710	3.49 - 7.93
End of treatment	9	0.48 (11.002)	-0.570	-13.60 - 21.50

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 35 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	20	47.56 (9.471)	49.990	29.91 - 62.76
End of Cycle 1	17	1.54 (7.285)	0.330	-13.13 - 15.64
End of Cycle 2	19	2.80 (6.906)	2.920	-7.88 - 12.56
End of Cycle 3	16	1.95 (7.493)	2.310	-11.69 - 17.96
End of Cycle 4	16	1.16 (5.265)	0.685	-9.54 - 10.07
End of Cycle 5	14	2.30 (8.388)	0.005	-7.28 - 23.58
End of Cycle 6	14	1.65 (6.925)	-0.450	-10.80 - 13.13
End of Cycle 7	13	1.74 (6.487)	0.460	-9.31 - 12.03
End of Cycle 8	12	2.54 (7.158)	1.545	-9.23 - 12.32
End of Cycle 9	13	3.52 (3.890)	3.390	-1.85 - 12.32
End of Cycle 10	13	2.52 (7.435)	1.260	-10.18 - 13.38
End of Cycle 11	12	0.69 (8.193)	-2.150	-9.37 - 21.95
End of Cycle 12	11	0.27 (5.395)	0.700	-10.18 - 9.15
End of Cycle 15	10	-0.87 (6.231)	-2.010	-10.18 - 9.93
End of Cycle 18	8	0.45 (7.629)	0.495	-10.71 - 11.50
End of Cycle 21	10	1.68 (8.207)	0.580	-8.15 - 19.13
End of Cycle 24	8	-0.68 (12.122)	-0.155	-18.54 - 18.94
End of Cycle 27	8	-0.64 (8.069)	0.125	-11.98 - 12.47
End of Cycle 30	6	3.63 (9.927)	3.275	-11.55 - 18.94
End of Cycle 33	6	0.98 (10.890)	1.330	-16.95 - 16.77
End of Cycle 36	5	-6.36 (9.134)	-7.490	-15.78 - 4.98
End of Cycle 39	4	-1.00 (4.169)	-2.125	-4.71 - 4.98
End of Cycle 42	4	-7.84 (11.358)	-4.240	-24.38 - 1.51
End of Cycle 45	3	-9.92 (13.176)	-6.930	-24.33 - 1.51
End of Cycle 48	2	-11.59 (7.814)	-11.585	-17.11 - -6.06
End of Cycle 51	2	-3.03 (9.207)	-3.030	-9.54 - 3.48
End of Cycle 54	3	-12.87 (19.569)	-1.580	-35.47 - -1.57
End of Cycle 57	3	-4.05 (5.249)	-3.410	-9.59 - 0.85
End of Cycle 60	3	-3.22 (5.617)	-0.590	-9.67 - 0.60

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 36 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

ECOG PS: 0

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	2	-4.02 (0.884)	-4.015	-4.64 - -3.39
End of Cycle 66	3	-2.93 (2.386)	-2.850	-5.35 - -0.58
End of treatment	7	-4.72 (5.457)	-3.560	-13.60 - 3.69

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 37 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	51	44.31 (9.667)	44.450	21.84 - 64.73
End of Cycle 1	46	4.03 (9.860)	3.250	-15.05 - 23.39
End of Cycle 2	43	7.17 (7.944)	5.920	-17.06 - 28.87
End of Cycle 3	39	5.96 (8.165)	7.190	-11.60 - 20.99
End of Cycle 4	40	6.98 (7.884)	6.610	-13.05 - 20.30
End of Cycle 5	38	7.16 (9.743)	7.530	-20.54 - 30.11
End of Cycle 6	36	6.42 (8.630)	6.145	-13.56 - 33.12
End of Cycle 7	34	8.16 (9.323)	10.305	-12.93 - 30.11
End of Cycle 8	34	5.71 (9.690)	6.010	-18.97 - 23.82
End of Cycle 9	30	6.28 (8.745)	6.415	-14.64 - 20.12
End of Cycle 10	30	6.88 (8.652)	7.500	-21.18 - 19.92
End of Cycle 11	29	5.71 (9.713)	6.690	-17.83 - 21.53
End of Cycle 12	27	5.30 (9.466)	5.180	-17.65 - 17.97
End of Cycle 15	22	5.86 (11.384)	8.595	-16.15 - 27.29
End of Cycle 18	20	4.56 (10.825)	7.690	-17.25 - 20.70
End of Cycle 21	18	7.87 (6.777)	8.330	-4.71 - 20.79
End of Cycle 24	15	8.76 (9.428)	12.790	-9.91 - 22.15
End of Cycle 27	13	7.48 (9.994)	10.290	-12.83 - 17.40
End of Cycle 30	14	8.53 (9.984)	11.655	-11.25 - 22.67
End of Cycle 33	15	3.78 (8.098)	3.050	-9.06 - 17.07
End of Cycle 36	10	4.74 (8.605)	4.770	-11.79 - 15.88
End of Cycle 39	10	4.42 (8.310)	2.665	-5.98 - 15.88
End of Cycle 42	7	4.09 (8.725)	6.350	-8.07 - 14.38
End of Cycle 45	6	8.03 (9.188)	11.700	-5.29 - 17.07
End of Cycle 48	6	4.73 (6.664)	2.385	-3.00 - 15.49
End of Cycle 51	6	7.88 (5.886)	5.720	1.56 - 17.17
End of Cycle 54	6	4.25 (7.041)	3.145	-6.40 - 13.88
End of Cycle 57	5	9.50 (7.632)	11.590	-2.34 - 16.51
End of Cycle 60	3	3.62 (2.524)	5.010	0.71 - 5.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 38 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup
Full Analysis Set

ECOG PS: 1

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	2	8.55 (13.089)	8.545	-0.71 - 17.80
End of Cycle 66	3	4.21 (3.557)	3.800	0.87 - 7.95
End of Cycle 69	3	7.27 (4.995)	6.640	2.62 - 12.55
End of Cycle 72	2	5.71 (3.140)	5.710	3.49 - 7.93
End of treatment	16	3.06 (12.391)	1.130	-22.87 - 21.50

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 39 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

ECOG PS: >=2

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	37	43.58 (11.391)	44.510	21.55 - 68.07
End of Cycle 1	36	3.34 (12.249)	4.610	-19.98 - 34.46
End of Cycle 2	31	4.66 (10.736)	4.670	-19.33 - 36.13
End of Cycle 3	28	2.89 (9.747)	3.760	-19.25 - 18.96
End of Cycle 4	23	5.53 (11.280)	7.620	-15.49 - 30.39
End of Cycle 5	22	2.88 (11.186)	4.540	-28.48 - 20.59
End of Cycle 6	19	4.59 (12.602)	6.100	-34.36 - 19.02
End of Cycle 7	21	5.44 (12.906)	5.760	-27.56 - 22.22
End of Cycle 8	20	4.69 (10.529)	5.590	-11.53 - 22.61
End of Cycle 9	17	5.98 (9.374)	8.310	-12.18 - 18.57
End of Cycle 10	18	8.06 (8.532)	9.735	-9.33 - 18.92
End of Cycle 11	16	7.22 (10.341)	6.215	-8.12 - 27.43
End of Cycle 12	16	6.22 (9.579)	5.580	-19.27 - 22.38
End of Cycle 15	13	5.70 (7.631)	7.670	-7.05 - 16.64
End of Cycle 18	11	4.94 (9.016)	8.450	-15.58 - 16.06
End of Cycle 21	11	6.80 (8.428)	3.770	-6.11 - 19.24
End of Cycle 24	12	3.71 (7.746)	1.425	-10.50 - 16.06
End of Cycle 27	9	3.83 (7.759)	4.000	-9.03 - 15.59
End of Cycle 30	7	6.05 (13.264)	0.810	-8.23 - 22.75
End of Cycle 33	5	5.43 (8.184)	4.310	-2.78 - 14.80
End of Cycle 36	3	11.07 (8.780)	11.760	1.97 - 19.49
End of Cycle 39	2	9.38 (7.934)	9.380	3.77 - 14.99
End of treatment	8	-0.85 (7.316)	2.520	-11.99 - 7.35

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 40 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	87	45.01 (10.521)	45.510	21.55 - 68.07
End of Cycle 1	80	3.75 (10.635)	3.025	-19.42 - 34.46
End of Cycle 2	75	6.20 (9.085)	5.890	-19.33 - 36.13
End of Cycle 3	65	4.51 (9.149)	6.760	-19.25 - 20.99
End of Cycle 4	64	5.99 (8.665)	6.280	-15.49 - 30.39
End of Cycle 5	60	4.99 (9.667)	4.530	-28.48 - 27.88
End of Cycle 6	58	4.65 (8.881)	5.320	-34.36 - 19.02
End of Cycle 7	56	5.98 (9.668)	7.020	-27.56 - 25.19
End of Cycle 8	55	5.66 (9.147)	5.630	-18.97 - 23.82
End of Cycle 9	51	6.15 (7.440)	6.290	-12.60 - 20.12
End of Cycle 10	52	6.68 (8.364)	7.500	-21.18 - 19.92
End of Cycle 11	49	6.06 (9.275)	6.080	-17.49 - 27.43
End of Cycle 12	46	5.18 (8.556)	5.075	-17.65 - 22.38
End of Cycle 15	40	4.74 (9.406)	5.455	-16.15 - 27.29
End of Cycle 18	34	3.31 (10.105)	5.655	-17.25 - 20.70
End of Cycle 21	34	6.02 (7.989)	4.505	-8.15 - 20.79
End of Cycle 24	30	3.74 (9.855)	3.480	-18.54 - 18.94
End of Cycle 27	25	3.90 (8.869)	4.000	-12.83 - 16.82
End of Cycle 30	22	6.87 (11.038)	5.490	-11.55 - 22.75
End of Cycle 33	21	3.05 (8.987)	2.200	-16.95 - 16.77
End of Cycle 36	16	1.74 (10.492)	1.390	-15.78 - 19.49
End of Cycle 39	14	3.13 (7.683)	1.490	-5.98 - 15.88
End of Cycle 42	10	-1.71 (10.385)	-2.640	-24.38 - 12.24
End of Cycle 45	8	0.17 (12.871)	0.115	-24.33 - 14.28
End of Cycle 48	7	1.17 (10.544)	2.150	-17.11 - 15.49
End of Cycle 51	7	3.44 (6.729)	4.370	-9.54 - 12.76
End of Cycle 54	8	-3.38 (13.812)	0.090	-35.47 - 9.97
End of Cycle 57	7	2.89 (9.149)	0.850	-9.59 - 16.51
End of Cycle 60	6	0.20 (5.406)	0.655	-9.67 - 5.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 41 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	4	2.27 (10.486)	-2.050	-4.64 - 17.80
End of Cycle 66	6	0.64 (4.754)	0.145	-5.35 - 7.95
End of Cycle 69	3	7.27 (4.995)	6.640	2.62 - 12.55
End of Cycle 72	2	5.71 (3.140)	5.710	3.49 - 7.93
End of treatment	25	-0.26 (10.216)	-0.570	-22.87 - 17.89

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 42 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	44.21 (7.803)	44.510	29.65 - 56.14
End of Cycle 1	13	1.52 (7.838)	2.680	-10.88 - 11.55
End of Cycle 2	10	0.44 (6.270)	2.275	-7.88 - 9.41
End of Cycle 3	10	3.34 (5.619)	3.345	-6.41 - 11.91
End of Cycle 4	7	0.62 (7.985)	2.170	-10.26 - 10.49
End of Cycle 5	7	0.24 (11.273)	0.410	-20.54 - 11.07
End of Cycle 6	5	4.20 (10.585)	6.710	-13.56 - 14.98
End of Cycle 7	6	5.33 (10.901)	8.520	-12.93 - 17.14
End of Cycle 8	5	0.65 (11.670)	5.550	-12.92 - 14.37
End of Cycle 9	3	-3.63 (10.251)	-1.890	-14.64 - 5.64
End of Cycle 10	3	-1.50 (7.198)	-1.890	-8.49 - 5.89
End of Cycle 11	2	-9.63 (11.604)	-9.625	-17.83 - -1.42
End of Cycle 12	2	-3.18 (6.477)	-3.180	-7.76 - 1.40
End of Cycle 15	1	-15.47 (NE)	-15.470	-15.47 - -15.47
End of Cycle 18	1	6.81 (NE)	6.810	6.81 - 6.81
End of Cycle 21	1	9.66 (NE)	9.660	9.66 - 9.66
End of Cycle 24	1	12.79 (NE)	12.790	12.79 - 12.79
End of Cycle 27	1	-3.11 (NE)	-3.110	-3.11 - -3.11
End of Cycle 30	1	-2.35 (NE)	-2.350	-2.35 - -2.35
End of Cycle 33	1	3.05 (NE)	3.050	3.05 - 3.05
End of Cycle 36	1	6.55 (NE)	6.550	6.55 - 6.55
End of Cycle 39	1	0.79 (NE)	0.790	0.79 - 0.79
End of treatment	3	0.61 (4.323)	2.900	-4.38 - 3.30

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 43 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	90	44.87 (10.424)	45.295	21.55 - 68.07
End of Cycle 1	81	3.94 (10.712)	3.050	-19.42 - 34.46
End of Cycle 2	78	6.35 (8.998)	5.905	-19.33 - 36.13
End of Cycle 3	68	4.58 (9.101)	6.530	-19.25 - 20.99
End of Cycle 4	67	6.07 (8.599)	6.230	-15.49 - 30.39
End of Cycle 5	63	5.23 (9.562)	5.000	-28.48 - 27.88
End of Cycle 6	60	4.76 (8.947)	5.320	-34.36 - 19.02
End of Cycle 7	58	6.22 (9.587)	7.265	-27.56 - 25.19
End of Cycle 8	57	5.84 (9.057)	5.660	-18.97 - 23.82
End of Cycle 9	53	6.28 (7.472)	6.290	-12.60 - 20.12
End of Cycle 10	54	6.92 (8.331)	7.935	-21.18 - 19.92
End of Cycle 11	51	6.10 (9.314)	6.080	-17.49 - 27.43
End of Cycle 12	48	5.35 (8.566)	5.075	-17.65 - 22.38
End of Cycle 15	42	4.82 (9.388)	5.455	-16.15 - 27.29
End of Cycle 18	36	3.63 (9.946)	6.150	-17.25 - 20.70
End of Cycle 21	36	6.18 (8.031)	4.505	-8.15 - 20.79
End of Cycle 24	32	4.30 (9.846)	4.405	-18.54 - 18.94
End of Cycle 27	27	4.49 (8.900)	5.980	-12.83 - 17.07
End of Cycle 30	24	7.12 (10.601)	7.210	-11.55 - 22.75
End of Cycle 33	23	3.73 (9.056)	4.220	-16.95 - 17.07
End of Cycle 36	17	2.49 (10.611)	1.970	-15.78 - 19.49
End of Cycle 39	15	3.88 (7.953)	3.770	-5.98 - 15.88
End of Cycle 42	11	-0.25 (10.982)	-1.290	-24.38 - 14.38
End of Cycle 45	9	2.05 (13.293)	1.510	-24.33 - 17.07
End of Cycle 48	8	0.65 (9.873)	1.790	-17.11 - 15.49
End of Cycle 51	8	5.16 (7.898)	4.610	-9.54 - 17.17
End of Cycle 54	9	-1.46 (14.143)	1.750	-35.47 - 13.88
End of Cycle 57	8	4.42 (9.503)	3.745	-9.59 - 16.51
End of Cycle 60	6	0.20 (5.406)	0.655	-9.67 - 5.15

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 44 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Positive

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	4	2.27 (10.486)	-2.050	-4.64 - 17.80
End of Cycle 66	6	0.64 (4.754)	0.145	-5.35 - 7.95
End of Cycle 69	3	7.27 (4.995)	6.640	2.62 - 12.55
End of Cycle 72	2	5.71 (3.140)	5.710	3.49 - 7.93
End of treatment	25	-0.26 (10.216)	-0.570	-22.87 - 17.89

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 45 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component: Negative

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	13	44.21 (7.803)	44.510	29.65 - 56.14
End of Cycle 1	13	1.52 (7.838)	2.680	-10.88 - 11.55
End of Cycle 2	10	0.44 (6.270)	2.275	-7.88 - 9.41
End of Cycle 3	10	3.34 (5.619)	3.345	-6.41 - 11.91
End of Cycle 4	7	0.62 (7.985)	2.170	-10.26 - 10.49
End of Cycle 5	7	0.24 (11.273)	0.410	-20.54 - 11.07
End of Cycle 6	5	4.20 (10.585)	6.710	-13.56 - 14.98
End of Cycle 7	6	5.33 (10.901)	8.520	-12.93 - 17.14
End of Cycle 8	5	0.65 (11.670)	5.550	-12.92 - 14.37
End of Cycle 9	3	-3.63 (10.251)	-1.890	-14.64 - 5.64
End of Cycle 10	3	-1.50 (7.198)	-1.890	-8.49 - 5.89
End of Cycle 11	2	-9.63 (11.604)	-9.625	-17.83 - -1.42
End of Cycle 12	2	-3.18 (6.477)	-3.180	-7.76 - 1.40
End of Cycle 15	1	-15.47 (NE)	-15.470	-15.47 - -15.47
End of Cycle 18	1	6.81 (NE)	6.810	6.81 - 6.81
End of Cycle 21	1	9.66 (NE)	9.660	9.66 - 9.66
End of Cycle 24	1	12.79 (NE)	12.790	12.79 - 12.79
End of Cycle 27	1	-3.11 (NE)	-3.110	-3.11 - -3.11
End of Cycle 30	1	-2.35 (NE)	-2.350	-2.35 - -2.35
End of Cycle 33	1	3.05 (NE)	3.050	3.05 - 3.05
End of Cycle 36	1	6.55 (NE)	6.550	6.55 - 6.55
End of Cycle 39	1	0.79 (NE)	0.790	0.79 - 0.79
End of treatment	3	0.61 (4.323)	2.900	-4.38 - 3.30

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 46 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

MCS

	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	24	44.43 (7.412)	45.080	29.86 - 60.32
End of Cycle 1	22	5.86 (8.327)	6.510	-13.08 - 23.39
End of Cycle 2	21	8.83 (6.953)	9.580	-0.89 - 28.87
End of Cycle 3	18	6.44 (5.594)	6.570	-2.13 - 17.96
End of Cycle 4	18	6.42 (5.930)	6.060	-1.60 - 20.30
End of Cycle 5	17	7.98 (9.166)	7.220	-6.05 - 27.88
End of Cycle 6	16	7.66 (5.677)	7.170	-1.93 - 15.65
End of Cycle 7	17	5.33 (7.216)	2.770	-3.59 - 17.69
End of Cycle 8	16	6.06 (9.451)	8.420	-18.97 - 17.15
End of Cycle 9	14	6.96 (5.893)	6.210	-2.78 - 18.66
End of Cycle 10	14	8.81 (5.960)	9.875	-2.61 - 16.76
End of Cycle 11	12	7.54 (7.665)	6.520	-1.93 - 21.95
End of Cycle 12	11	2.84 (6.700)	1.980	-6.90 - 13.93
End of Cycle 15	8	6.17 (7.042)	7.395	-2.25 - 15.06
End of Cycle 18	8	5.66 (10.335)	6.435	-11.73 - 16.89
End of Cycle 21	9	6.75 (6.708)	5.240	-2.26 - 19.13
End of Cycle 24	6	11.14 (6.781)	13.950	0.68 - 18.94
End of Cycle 27	5	9.07 (6.127)	12.470	0.99 - 13.97
End of Cycle 30	6	8.64 (11.043)	13.495	-11.25 - 18.94
End of Cycle 33	6	5.28 (8.101)	3.385	-5.06 - 16.77
End of Cycle 36	4	4.78 (5.659)	2.895	0.61 - 12.71
End of Cycle 39	4	5.51 (8.265)	5.625	-4.71 - 15.49
End of Cycle 42	4	4.82 (7.428)	5.505	-3.99 - 12.24
End of Cycle 45	4	5.71 (10.313)	7.740	-6.93 - 14.28
End of Cycle 48	2	12.59 (4.108)	12.585	9.68 - 15.49
End of Cycle 51	2	7.16 (7.920)	7.160	1.56 - 12.76
End of Cycle 54	3	-7.32 (24.587)	3.530	-35.47 - 9.97
End of Cycle 57	3	8.23 (10.376)	11.590	-3.41 - 16.51
End of Cycle 60	2	2.21 (3.960)	2.210	-0.59 - 5.01

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 47 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Positive

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
End of Cycle 63	2	6.58 (15.867)	6.580	-4.64 - 17.80
End of Cycle 66	2	2.55 (7.637)	2.550	-2.85 - 7.95
End of Cycle 69	1	12.55 (NE)	12.550	12.55 - 12.55
End of treatment	9	1.05 (8.299)	1.060	-12.49 - 17.86

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.3.6 (Page 48 of 48)

SF-12 (MCS): Summary Statistics of change from baseline in SF-12 mental component summary (MCS) - subgroup Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component: Negative

	MCS			
	N	Mean (SD)	Median	Min-Max
Baseline	24	46.73 (11.612)	48.955	24.22 - 62.76
End of Cycle 1	21	2.15 (11.952)	4.520	-19.42 - 22.45
End of Cycle 2	19	5.25 (10.255)	4.780	-14.64 - 21.24
End of Cycle 3	18	6.50 (10.417)	7.320	-19.16 - 20.99
End of Cycle 4	18	5.30 (11.016)	6.425	-13.05 - 30.39
End of Cycle 5	15	4.61 (12.280)	3.920	-28.48 - 20.59
End of Cycle 6	16	1.43 (13.342)	0.830	-34.36 - 19.02
End of Cycle 7	14	6.04 (13.417)	8.730	-27.56 - 22.22
End of Cycle 8	15	7.02 (11.095)	7.000	-16.14 - 22.61
End of Cycle 9	13	7.75 (9.973)	7.740	-12.60 - 20.12
End of Cycle 10	12	5.40 (11.562)	5.680	-21.18 - 17.62
End of Cycle 11	13	5.52 (11.465)	4.620	-17.49 - 19.99
End of Cycle 12	11	8.22 (11.151)	9.550	-17.65 - 22.38
End of Cycle 15	11	6.23 (9.243)	9.760	-13.00 - 16.64
End of Cycle 18	7	7.35 (8.645)	9.740	-7.19 - 16.06
End of Cycle 21	7	10.89 (8.794)	14.130	-3.94 - 19.24
End of Cycle 24	7	11.06 (6.403)	14.130	-0.03 - 16.06
End of Cycle 27	7	10.19 (6.475)	9.690	-0.74 - 16.82
End of Cycle 30	6	11.01 (8.440)	11.430	0.81 - 20.52
End of Cycle 33	6	9.62 (5.944)	10.785	1.25 - 15.88
End of Cycle 36	4	8.59 (7.622)	10.220	-1.95 - 15.88
End of Cycle 39	4	6.77 (10.049)	7.100	-2.99 - 15.88
End of Cycle 42	1	6.35 (NE)	6.350	6.35 - 6.35
End of Cycle 45	1	-1.28 (NE)	-1.280	-1.28 - -1.28
End of Cycle 48	1	2.15 (NE)	2.150	2.15 - 2.15
End of Cycle 51	1	4.85 (NE)	4.850	4.85 - 4.85
End of Cycle 54	1	-6.40 (NE)	-6.400	-6.40 - -6.40
End of treatment	5	-6.30 (14.187)	-7.380	-22.87 - 15.25

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_336.sas@@/main/5 03AUG23:13:48

Final Version

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12-Fragebogen – Responderanalyse

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 1 of 50)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	87	25 (28.7)
Cycle 2 Day 28	81	18 (22.2)
Cycle 3 Day 28	71	23 (32.4)
Cycle 4 Day 28	69	22 (31.9)
Cycle 5 Day 28	63	18 (28.6)
Cycle 6 Day 28	60	16 (26.7)
Cycle 7 Day 28	57	24 (42.1)
Cycle 8 Day 28	58	19 (32.8)
Cycle 9 Day 28	53	14 (26.4)
Cycle 10 Day 28	54	18 (33.3)
Cycle 11 Day 28	51	17 (33.3)
Cycle 12 Day 28	49	16 (32.7)
Cycle 15 Day 28	39	12 (30.8)
Cycle 18 Day 28	34	12 (35.3)
Cycle 21 Day 28	34	13 (38.2)
Cycle 24 Day 28	31	11 (35.5)
Cycle 27 Day 28	25	9 (36.0)
Cycle 30 Day 28	24	8 (33.3)
Cycle 33 Day 28	24	8 (33.3)
Cycle 36 Day 28	16	6 (37.5)
Cycle 39 Day 28	14	3 (21.4)
Cycle 42 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 45 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 48 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 51 Day 28	6	3 (50.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 2 of 50)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	4 (57.1)
Cycle 57 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 60 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 63 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 66 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 69 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 72 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	29	1 (3.4)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 3 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	3 (23.1)
Cycle 2 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 3 Day 28	12	4 (33.3)
Cycle 4 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 5 Day 28	11	5 (45.5)
Cycle 6 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 7 Day 28	11	3 (27.3)
Cycle 8 Day 28	8	4 (50.0)
Cycle 9 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 10 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 11 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 12 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 15 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 18 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 21 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 24 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 27 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 30 Day 28	3	0
Cycle 33 Day 28	2	0
Cycle 36 Day 28	2	0
Cycle 39 Day 28	2	0
Cycle 42 Day 28	2	0
Cycle 48 Day 28	2	0
Cycle 51 Day 28	2	0
Cycle 54 Day 28	2	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 4 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	2	0
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	2	1 (50.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 5 of 50)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	67	20 (29.9)
Cycle 2 Day 28	62	12 (19.4)
Cycle 3 Day 28	54	17 (31.5)
Cycle 4 Day 28	53	17 (32.1)
Cycle 5 Day 28	48	13 (27.1)
Cycle 6 Day 28	44	12 (27.3)
Cycle 7 Day 28	44	17 (38.6)
Cycle 8 Day 28	42	16 (38.1)
Cycle 9 Day 28	40	11 (27.5)
Cycle 10 Day 28	39	15 (38.5)
Cycle 11 Day 28	35	12 (34.3)
Cycle 12 Day 28	34	12 (35.3)
Cycle 15 Day 28	29	8 (27.6)
Cycle 18 Day 28	23	8 (34.8)
Cycle 21 Day 28	23	8 (34.8)
Cycle 24 Day 28	20	7 (35.0)
Cycle 27 Day 28	17	6 (35.3)
Cycle 30 Day 28	16	5 (31.3)
Cycle 33 Day 28	14	4 (28.6)
Cycle 36 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 39 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 42 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 45 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 48 Day 28	5	0
Cycle 51 Day 28	5	2 (40.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 6 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 57 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 60 Day 28	3	0
Cycle 63 Day 28	3	0
Cycle 66 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 69 Day 28	1	0
End of treatment	22	1 (4.5)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 7 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	32	8 (25.0)
Cycle 2 Day 28	29	10 (34.5)
Cycle 3 Day 28	27	10 (37.0)
Cycle 4 Day 28	24	7 (29.2)
Cycle 5 Day 28	24	9 (37.5)
Cycle 6 Day 28	23	7 (30.4)
Cycle 7 Day 28	23	9 (39.1)
Cycle 8 Day 28	22	6 (27.3)
Cycle 9 Day 28	19	5 (26.3)
Cycle 10 Day 28	21	6 (28.6)
Cycle 11 Day 28	21	7 (33.3)
Cycle 12 Day 28	19	5 (26.3)
Cycle 15 Day 28	15	5 (33.3)
Cycle 18 Day 28	15	4 (26.7)
Cycle 21 Day 28	15	5 (33.3)
Cycle 24 Day 28	14	5 (35.7)
Cycle 27 Day 28	12	4 (33.3)
Cycle 30 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 33 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 36 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 39 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 42 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 45 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 48 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 51 Day 28	3	1 (33.3)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 8 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 57 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 60 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 69 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 72 Day 28	2	1 (50.0)
End of treatment	9	1 (11.1)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 9 of 50)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	20	5 (25.0)
Cycle 2 Day 28	21	7 (33.3)
Cycle 3 Day 28	18	9 (50.0)
Cycle 4 Day 28	19	7 (36.8)
Cycle 5 Day 28	18	8 (44.4)
Cycle 6 Day 28	18	6 (33.3)
Cycle 7 Day 28	17	8 (47.1)
Cycle 8 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 9 Day 28	16	4 (25.0)
Cycle 10 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 11 Day 28	17	5 (29.4)
Cycle 12 Day 28	16	4 (25.0)
Cycle 15 Day 28	13	5 (38.5)
Cycle 18 Day 28	12	4 (33.3)
Cycle 21 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 24 Day 28	13	5 (38.5)
Cycle 27 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 30 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 33 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 36 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 39 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 42 Day 28	2	0
Cycle 45 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 48 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 51 Day 28	2	1 (50.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 10 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 57 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 60 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 72 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	7	1 (14.3)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 11 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	63	19 (30.2)
Cycle 2 Day 28	56	11 (19.6)
Cycle 3 Day 28	49	14 (28.6)
Cycle 4 Day 28	45	14 (31.1)
Cycle 5 Day 28	43	10 (23.3)
Cycle 6 Day 28	39	9 (23.1)
Cycle 7 Day 28	39	15 (38.5)
Cycle 8 Day 28	38	13 (34.2)
Cycle 9 Day 28	34	9 (26.5)
Cycle 10 Day 28	33	12 (36.4)
Cycle 11 Day 28	32	11 (34.4)
Cycle 12 Day 28	29	10 (34.5)
Cycle 15 Day 28	25	7 (28.0)
Cycle 18 Day 28	20	7 (35.0)
Cycle 21 Day 28	20	7 (35.0)
Cycle 24 Day 28	16	5 (31.3)
Cycle 27 Day 28	15	5 (33.3)
Cycle 30 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 33 Day 28	12	4 (33.3)
Cycle 36 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 39 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 42 Day 28	5	3 (60.0)
Cycle 45 Day 28	5	3 (60.0)
Cycle 48 Day 28	3	0
Cycle 51 Day 28	3	2 (66.7)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 12 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	3 (75.0)
Cycle 57 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
End of treatment	22	1 (4.5)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 13 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	17	4 (23.5)
Cycle 2 Day 28	16	5 (31.3)
Cycle 3 Day 28	16	4 (25.0)
Cycle 4 Day 28	15	3 (20.0)
Cycle 5 Day 28	13	5 (38.5)
Cycle 6 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 7 Day 28	12	4 (33.3)
Cycle 8 Day 28	10	5 (50.0)
Cycle 9 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 10 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 11 Day 28	8	3 (37.5)
Cycle 12 Day 28	9	3 (33.3)
Cycle 15 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 18 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 21 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 24 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 27 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 30 Day 28	4	0
Cycle 33 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 36 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 39 Day 28	3	0
Cycle 42 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 45 Day 28	1	0
Cycle 48 Day 28	3	0
Cycle 51 Day 28	3	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 14 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	0
Cycle 57 Day 28	3	0
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	2	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 15 of 50)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	44	13 (29.5)
Cycle 2 Day 28	41	10 (24.4)
Cycle 3 Day 28	37	13 (35.1)
Cycle 4 Day 28	34	9 (26.5)
Cycle 5 Day 28	32	10 (31.3)
Cycle 6 Day 28	29	9 (31.0)
Cycle 7 Day 28	28	12 (42.9)
Cycle 8 Day 28	28	12 (42.9)
Cycle 9 Day 28	25	8 (32.0)
Cycle 10 Day 28	26	9 (34.6)
Cycle 11 Day 28	26	9 (34.6)
Cycle 12 Day 28	25	9 (36.0)
Cycle 15 Day 28	21	7 (33.3)
Cycle 18 Day 28	15	6 (40.0)
Cycle 21 Day 28	17	6 (35.3)
Cycle 24 Day 28	12	6 (50.0)
Cycle 27 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 30 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 33 Day 28	13	5 (38.5)
Cycle 36 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 39 Day 28	9	1 (11.1)
Cycle 42 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 45 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 48 Day 28	5	0
Cycle 51 Day 28	5	2 (40.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 16 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 57 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 60 Day 28	4	0
Cycle 63 Day 28	3	0
Cycle 66 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 69 Day 28	2	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	11	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 17 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	56	15 (26.8)
Cycle 2 Day 28	52	13 (25.0)
Cycle 3 Day 28	46	14 (30.4)
Cycle 4 Day 28	45	15 (33.3)
Cycle 5 Day 28	42	13 (31.0)
Cycle 6 Day 28	40	11 (27.5)
Cycle 7 Day 28	40	15 (37.5)
Cycle 8 Day 28	38	11 (28.9)
Cycle 9 Day 28	35	8 (22.9)
Cycle 10 Day 28	35	12 (34.3)
Cycle 11 Day 28	31	10 (32.3)
Cycle 12 Day 28	29	8 (27.6)
Cycle 15 Day 28	24	6 (25.0)
Cycle 18 Day 28	24	7 (29.2)
Cycle 21 Day 28	22	8 (36.4)
Cycle 24 Day 28	23	6 (26.1)
Cycle 27 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 30 Day 28	17	4 (23.5)
Cycle 33 Day 28	13	3 (23.1)
Cycle 36 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 39 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 42 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 45 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 48 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 51 Day 28	3	1 (33.3)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 18 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 57 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 60 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 72 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	20	2 (10.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 19 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : <5%

Time point	All patients N=1	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	1	0
Cycle 2 Day 28	1	0
Cycle 3 Day 28	1	0
Cycle 4 Day 28	1	0
Cycle 5 Day 28	1	0
Cycle 6 Day 28	1	0
Cycle 7 Day 28	1	0
Cycle 9 Day 28	1	0
Cycle 10 Day 28	1	0
Cycle 11 Day 28	1	0
Cycle 12 Day 28	1	0
Cycle 15 Day 28	1	0
Cycle 21 Day 28	1	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 20 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	46	14 (30.4)
Cycle 2 Day 28	39	6 (15.4)
Cycle 3 Day 28	30	11 (36.7)
Cycle 4 Day 28	28	10 (35.7)
Cycle 5 Day 28	26	8 (30.8)
Cycle 6 Day 28	24	8 (33.3)
Cycle 7 Day 28	25	10 (40.0)
Cycle 8 Day 28	25	9 (36.0)
Cycle 9 Day 28	22	7 (31.8)
Cycle 10 Day 28	24	8 (33.3)
Cycle 11 Day 28	22	8 (36.4)
Cycle 12 Day 28	19	7 (36.8)
Cycle 15 Day 28	13	3 (23.1)
Cycle 18 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 21 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 24 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 27 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 30 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 33 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 36 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 39 Day 28	4	0
Cycle 42 Day 28	2	0
Cycle 45 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 48 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 51 Day 28	3	1 (33.3)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 21 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 57 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 60 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 72 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	21	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 22 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	19	4 (21.1)
Cycle 2 Day 28	18	4 (22.2)
Cycle 3 Day 28	17	5 (29.4)
Cycle 4 Day 28	15	4 (26.7)
Cycle 5 Day 28	15	4 (26.7)
Cycle 6 Day 28	13	2 (15.4)
Cycle 7 Day 28	14	5 (35.7)
Cycle 8 Day 28	13	2 (15.4)
Cycle 9 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 10 Day 28	11	1 (9.1)
Cycle 11 Day 28	11	1 (9.1)
Cycle 12 Day 28	11	1 (9.1)
Cycle 15 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 18 Day 28	9	1 (11.1)
Cycle 21 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 24 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 27 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 30 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 33 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 36 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 39 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 42 Day 28	3	0
Cycle 45 Day 28	2	0
Cycle 48 Day 28	1	0
Cycle 51 Day 28	1	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 23 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	2	0
Cycle 57 Day 28	2	0
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	1	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	2	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 24 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	6 (28.6)
Cycle 2 Day 28	23	5 (21.7)
Cycle 3 Day 28	24	5 (20.8)
Cycle 4 Day 28	23	5 (21.7)
Cycle 5 Day 28	21	6 (28.6)
Cycle 6 Day 28	20	4 (20.0)
Cycle 7 Day 28	18	6 (33.3)
Cycle 8 Day 28	18	6 (33.3)
Cycle 9 Day 28	18	3 (16.7)
Cycle 10 Day 28	16	7 (43.8)
Cycle 11 Day 28	15	5 (33.3)
Cycle 12 Day 28	14	3 (21.4)
Cycle 15 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 18 Day 28	13	6 (46.2)
Cycle 21 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 24 Day 28	12	4 (33.3)
Cycle 27 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 30 Day 28	11	3 (27.3)
Cycle 33 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 36 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 39 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 42 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 45 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 48 Day 28	3	0
Cycle 51 Day 28	3	1 (33.3)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 25 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 57 Day 28	3	0
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	1	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
End of treatment	6	2 (33.3)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 26 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 2 Day 28	12	8 (66.7)
Cycle 3 Day 28	11	6 (54.5)
Cycle 4 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 5 Day 28	11	5 (45.5)
Cycle 6 Day 28	11	6 (54.5)
Cycle 7 Day 28	10	6 (60.0)
Cycle 8 Day 28	10	6 (60.0)
Cycle 9 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 10 Day 28	9	5 (55.6)
Cycle 11 Day 28	8	5 (62.5)
Cycle 12 Day 28	9	6 (66.7)
Cycle 15 Day 28	8	5 (62.5)
Cycle 18 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 21 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 24 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 27 Day 28	5	3 (60.0)
Cycle 30 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 33 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 36 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 39 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	2 (100.0)
Cycle 45 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	1	0
Cycle 51 Day 28	1	1 (100.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 27 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 57 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 28 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	58	19 (32.8)
Cycle 2 Day 28	54	15 (27.8)
Cycle 3 Day 28	52	18 (34.6)
Cycle 4 Day 28	50	16 (32.0)
Cycle 5 Day 28	48	15 (31.3)
Cycle 6 Day 28	43	13 (30.2)
Cycle 7 Day 28	42	18 (42.9)
Cycle 8 Day 28	42	12 (28.6)
Cycle 9 Day 28	39	10 (25.6)
Cycle 10 Day 28	38	13 (34.2)
Cycle 11 Day 28	36	12 (33.3)
Cycle 12 Day 28	35	10 (28.6)
Cycle 15 Day 28	29	8 (27.6)
Cycle 18 Day 28	28	9 (32.1)
Cycle 21 Day 28	29	12 (41.4)
Cycle 24 Day 28	27	10 (37.0)
Cycle 27 Day 28	22	8 (36.4)
Cycle 30 Day 28	21	7 (33.3)
Cycle 33 Day 28	22	8 (36.4)
Cycle 36 Day 28	17	6 (35.3)
Cycle 39 Day 28	14	3 (21.4)
Cycle 42 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 45 Day 28	8	4 (50.0)
Cycle 48 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 51 Day 28	6	3 (50.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 29 of 50)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 57 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 60 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 63 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 66 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 69 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 72 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	17	2 (11.8)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 30 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : ≥ 65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	42	9 (21.4)
Cycle 2 Day 28	39	8 (20.5)
Cycle 3 Day 28	31	9 (29.0)
Cycle 4 Day 28	29	8 (27.6)
Cycle 5 Day 28	26	8 (30.8)
Cycle 6 Day 28	26	7 (26.9)
Cycle 7 Day 28	26	9 (34.6)
Cycle 8 Day 28	24	11 (45.8)
Cycle 9 Day 28	21	6 (28.6)
Cycle 10 Day 28	23	8 (34.8)
Cycle 11 Day 28	21	7 (33.3)
Cycle 12 Day 28	19	7 (36.8)
Cycle 15 Day 28	16	5 (31.3)
Cycle 18 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 21 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 24 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 27 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 30 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 33 Day 28	4	0
Cycle 36 Day 28	1	0
Cycle 39 Day 28	2	0
Cycle 42 Day 28	2	0
Cycle 45 Day 28	1	0
Cycle 48 Day 28	2	0
Cycle 51 Day 28	2	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 31 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : ≥ 65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 57 Day 28	1	0
Cycle 60 Day 28	1	0
Cycle 66 Day 28	1	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	14	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 32 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	68	19 (27.9)
Cycle 2 Day 28	60	13 (21.7)
Cycle 3 Day 28	53	16 (30.2)
Cycle 4 Day 28	49	16 (32.7)
Cycle 5 Day 28	49	15 (30.6)
Cycle 6 Day 28	45	13 (28.9)
Cycle 7 Day 28	45	17 (37.8)
Cycle 8 Day 28	42	17 (40.5)
Cycle 9 Day 28	39	11 (28.2)
Cycle 10 Day 28	38	13 (34.2)
Cycle 11 Day 28	35	11 (31.4)
Cycle 12 Day 28	34	10 (29.4)
Cycle 15 Day 28	27	8 (29.6)
Cycle 18 Day 28	25	9 (36.0)
Cycle 21 Day 28	25	11 (44.0)
Cycle 24 Day 28	22	9 (40.9)
Cycle 27 Day 28	19	8 (42.1)
Cycle 30 Day 28	17	5 (29.4)
Cycle 33 Day 28	15	5 (33.3)
Cycle 36 Day 28	12	4 (33.3)
Cycle 39 Day 28	9	1 (11.1)
Cycle 42 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 45 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 48 Day 28	5	0
Cycle 51 Day 28	5	1 (20.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 33 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 57 Day 28	4	0
Cycle 60 Day 28	3	0
Cycle 63 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 69 Day 28	1	0
End of treatment	22	2 (9.1)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 34 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	32	9 (28.1)
Cycle 2 Day 28	33	10 (30.3)
Cycle 3 Day 28	30	11 (36.7)
Cycle 4 Day 28	30	8 (26.7)
Cycle 5 Day 28	25	8 (32.0)
Cycle 6 Day 28	24	7 (29.2)
Cycle 7 Day 28	23	10 (43.5)
Cycle 8 Day 28	24	6 (25.0)
Cycle 9 Day 28	21	5 (23.8)
Cycle 10 Day 28	23	8 (34.8)
Cycle 11 Day 28	22	8 (36.4)
Cycle 12 Day 28	20	7 (35.0)
Cycle 15 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 18 Day 28	14	4 (28.6)
Cycle 21 Day 28	14	3 (21.4)
Cycle 24 Day 28	13	3 (23.1)
Cycle 27 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 30 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 33 Day 28	11	3 (27.3)
Cycle 36 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 39 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 42 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 45 Day 28	5	3 (60.0)
Cycle 48 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 51 Day 28	3	2 (66.7)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 35 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 57 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 60 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 69 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 72 Day 28	2	1 (50.0)
End of treatment	9	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 36 of 50)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	17	1 (5.9)
Cycle 2 Day 28	19	3 (15.8)
Cycle 3 Day 28	16	2 (12.5)
Cycle 4 Day 28	16	1 (6.3)
Cycle 5 Day 28	14	1 (7.1)
Cycle 6 Day 28	14	1 (7.1)
Cycle 7 Day 28	13	3 (23.1)
Cycle 8 Day 28	12	0
Cycle 9 Day 28	13	0
Cycle 10 Day 28	13	2 (15.4)
Cycle 11 Day 28	12	2 (16.7)
Cycle 12 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 15 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 18 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 21 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 24 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 27 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 30 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 33 Day 28	6	0
Cycle 36 Day 28	5	0
Cycle 39 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 42 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 45 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 48 Day 28	2	0
Cycle 51 Day 28	2	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 37 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	0
Cycle 57 Day 28	3	0
Cycle 60 Day 28	3	0
Cycle 63 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	3	1 (33.3)
End of treatment	7	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 38 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	46	15 (32.6)
Cycle 2 Day 28	43	10 (23.3)
Cycle 3 Day 28	39	15 (38.5)
Cycle 4 Day 28	40	12 (30.0)
Cycle 5 Day 28	38	12 (31.6)
Cycle 6 Day 28	36	11 (30.6)
Cycle 7 Day 28	34	13 (38.2)
Cycle 8 Day 28	34	11 (32.4)
Cycle 9 Day 28	30	11 (36.7)
Cycle 10 Day 28	30	12 (40.0)
Cycle 11 Day 28	29	10 (34.5)
Cycle 12 Day 28	27	8 (29.6)
Cycle 15 Day 28	22	6 (27.3)
Cycle 18 Day 28	20	7 (35.0)
Cycle 21 Day 28	18	7 (38.9)
Cycle 24 Day 28	15	6 (40.0)
Cycle 27 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 30 Day 28	14	4 (28.6)
Cycle 33 Day 28	15	5 (33.3)
Cycle 36 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 39 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 42 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 45 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 48 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 51 Day 28	6	3 (50.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 39 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 57 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 60 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 69 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 72 Day 28	2	1 (50.0)
End of treatment	16	1 (6.3)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 40 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : >=2

Time point	All patients N=39	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	37	12 (32.4)
Cycle 2 Day 28	31	10 (32.3)
Cycle 3 Day 28	28	10 (35.7)
Cycle 4 Day 28	23	11 (47.8)
Cycle 5 Day 28	22	10 (45.5)
Cycle 6 Day 28	19	8 (42.1)
Cycle 7 Day 28	21	11 (52.4)
Cycle 8 Day 28	20	12 (60.0)
Cycle 9 Day 28	17	5 (29.4)
Cycle 10 Day 28	18	7 (38.9)
Cycle 11 Day 28	16	7 (43.8)
Cycle 12 Day 28	16	7 (43.8)
Cycle 15 Day 28	13	6 (46.2)
Cycle 18 Day 28	11	5 (45.5)
Cycle 21 Day 28	11	6 (54.5)
Cycle 24 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 27 Day 28	9	5 (55.6)
Cycle 30 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 33 Day 28	5	3 (60.0)
Cycle 36 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 39 Day 28	2	1 (50.0)
End of treatment	8	1 (12.5)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 41 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	81	20 (24.7)
Cycle 2 Day 28	75	18 (24.0)
Cycle 3 Day 28	65	22 (33.8)
Cycle 4 Day 28	64	20 (31.3)
Cycle 5 Day 28	60	18 (30.0)
Cycle 6 Day 28	58	17 (29.3)
Cycle 7 Day 28	56	22 (39.3)
Cycle 8 Day 28	55	17 (30.9)
Cycle 9 Day 28	51	15 (29.4)
Cycle 10 Day 28	52	19 (36.5)
Cycle 11 Day 28	49	17 (34.7)
Cycle 12 Day 28	46	16 (34.8)
Cycle 15 Day 28	40	11 (27.5)
Cycle 18 Day 28	34	10 (29.4)
Cycle 21 Day 28	34	11 (32.4)
Cycle 24 Day 28	30	10 (33.3)
Cycle 27 Day 28	25	8 (32.0)
Cycle 30 Day 28	22	6 (27.3)
Cycle 33 Day 28	21	6 (28.6)
Cycle 36 Day 28	16	5 (31.3)
Cycle 39 Day 28	14	2 (14.3)
Cycle 42 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 45 Day 28	8	3 (37.5)
Cycle 48 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 51 Day 28	7	2 (28.6)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 42 of 50)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	8	3 (37.5)
Cycle 57 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 60 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 63 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 66 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 69 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 72 Day 28	2	1 (50.0)
End of treatment	25	2 (8.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 43 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 2 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 3 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 4 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 5 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 6 Day 28	5	0
Cycle 7 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 8 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 9 Day 28	3	0
Cycle 10 Day 28	3	0
Cycle 11 Day 28	2	0
Cycle 12 Day 28	2	0
Cycle 15 Day 28	1	0
Cycle 18 Day 28	1	0
Cycle 21 Day 28	1	0
Cycle 24 Day 28	1	0
Cycle 27 Day 28	1	0
Cycle 30 Day 28	1	0
Cycle 33 Day 28	1	0
Cycle 36 Day 28	1	0
Cycle 39 Day 28	1	0
End of treatment	3	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 44 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	82	21 (25.6)
Cycle 2 Day 28	78	19 (24.4)
Cycle 3 Day 28	68	23 (33.8)
Cycle 4 Day 28	67	21 (31.3)
Cycle 5 Day 28	63	19 (30.2)
Cycle 6 Day 28	60	18 (30.0)
Cycle 7 Day 28	58	23 (39.7)
Cycle 8 Day 28	57	18 (31.6)
Cycle 9 Day 28	53	16 (30.2)
Cycle 10 Day 28	54	20 (37.0)
Cycle 11 Day 28	51	18 (35.3)
Cycle 12 Day 28	48	17 (35.4)
Cycle 15 Day 28	42	12 (28.6)
Cycle 18 Day 28	36	12 (33.3)
Cycle 21 Day 28	36	13 (36.1)
Cycle 24 Day 28	32	11 (34.4)
Cycle 27 Day 28	27	9 (33.3)
Cycle 30 Day 28	24	7 (29.2)
Cycle 33 Day 28	23	7 (30.4)
Cycle 36 Day 28	17	6 (35.3)
Cycle 39 Day 28	15	3 (20.0)
Cycle 42 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 45 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 48 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 51 Day 28	8	3 (37.5)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 45 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 57 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 60 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 63 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 66 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 69 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 72 Day 28	2	1 (50.0)
End of treatment	25	2 (8.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 46 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 2 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 3 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 4 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 5 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 6 Day 28	5	0
Cycle 7 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 8 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 9 Day 28	3	0
Cycle 10 Day 28	3	0
Cycle 11 Day 28	2	0
Cycle 12 Day 28	2	0
Cycle 15 Day 28	1	0
Cycle 18 Day 28	1	0
Cycle 21 Day 28	1	0
Cycle 24 Day 28	1	0
Cycle 27 Day 28	1	0
Cycle 30 Day 28	1	0
Cycle 33 Day 28	1	0
Cycle 36 Day 28	1	0
Cycle 39 Day 28	1	0
End of treatment	3	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 47 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	22	7 (31.8)
Cycle 2 Day 28	21	4 (19.0)
Cycle 3 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 4 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 5 Day 28	17	4 (23.5)
Cycle 6 Day 28	16	3 (18.8)
Cycle 7 Day 28	17	6 (35.3)
Cycle 8 Day 28	16	4 (25.0)
Cycle 9 Day 28	14	4 (28.6)
Cycle 10 Day 28	14	8 (57.1)
Cycle 11 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 12 Day 28	11	3 (27.3)
Cycle 15 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 18 Day 28	8	3 (37.5)
Cycle 21 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 24 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 27 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 30 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 33 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 36 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 39 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 42 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 45 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 48 Day 28	2	0
Cycle 51 Day 28	2	1 (50.0)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 48 of 50)

SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 57 Day 28	3	0
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
End of treatment	9	1 (11.1)

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 49 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as >=8.7 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	4 (19.0)
Cycle 2 Day 28	19	3 (15.8)
Cycle 3 Day 28	18	6 (33.3)
Cycle 4 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 5 Day 28	15	4 (26.7)
Cycle 6 Day 28	16	4 (25.0)
Cycle 7 Day 28	14	6 (42.9)
Cycle 8 Day 28	15	5 (33.3)
Cycle 9 Day 28	13	3 (23.1)
Cycle 10 Day 28	12	3 (25.0)
Cycle 11 Day 28	13	3 (23.1)
Cycle 12 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 15 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 18 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 21 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 24 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 27 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 30 Day 28	6	0
Cycle 33 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 36 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 39 Day 28	4	0
Cycle 42 Day 28	1	0
Cycle 45 Day 28	1	0
Cycle 48 Day 28	1	0
Cycle 51 Day 28	1	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.5 (Page 50 of 50)
 SF-12 (PCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (PCS) Improvement, defined as ≥ 8.7
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	5	0

SF-12 PCS: physical component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_325.sas@@/main/5 03AUG23:13:30

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 1 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	86	20 (23.3)
Cycle 2 Day 28	81	25 (30.9)
Cycle 3 Day 28	71	19 (26.8)
Cycle 4 Day 28	69	22 (31.9)
Cycle 5 Day 28	63	20 (31.7)
Cycle 6 Day 28	60	20 (33.3)
Cycle 7 Day 28	57	23 (40.4)
Cycle 8 Day 28	58	21 (36.2)
Cycle 9 Day 28	53	16 (30.2)
Cycle 10 Day 28	54	20 (37.0)
Cycle 11 Day 28	51	16 (31.4)
Cycle 12 Day 28	49	15 (30.6)
Cycle 15 Day 28	39	15 (38.5)
Cycle 18 Day 28	34	12 (35.3)
Cycle 21 Day 28	34	12 (35.3)
Cycle 24 Day 28	31	13 (41.9)
Cycle 27 Day 28	25	9 (36.0)
Cycle 30 Day 28	24	12 (50.0)
Cycle 33 Day 28	24	7 (29.2)
Cycle 36 Day 28	16	5 (31.3)
Cycle 39 Day 28	14	4 (28.6)
Cycle 42 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 45 Day 28	9	3 (33.3)
Cycle 48 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 51 Day 28	6	2 (33.3)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 2 of 50)

SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis : ASM patients

Time point	All patients N=100	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 57 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 60 Day 28	4	0
Cycle 63 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 66 Day 28	4	0
Cycle 69 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	29	6 (20.7)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 3 of 50)

SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 2 Day 28	12	2 (16.7)
Cycle 3 Day 28	12	2 (16.7)
Cycle 4 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 5 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 6 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 7 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 8 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 9 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 10 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 11 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 12 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 15 Day 28	6	0
Cycle 18 Day 28	5	0
Cycle 21 Day 28	5	0
Cycle 24 Day 28	4	0
Cycle 27 Day 28	5	0
Cycle 30 Day 28	3	0
Cycle 33 Day 28	2	0
Cycle 36 Day 28	2	0
Cycle 39 Day 28	2	0
Cycle 42 Day 28	2	0
Cycle 48 Day 28	2	0
Cycle 51 Day 28	2	0
Cycle 54 Day 28	2	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 4 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Diagnosis : MCL patients

Time point	All patients N=16	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 57 Day 28	2	0
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	2	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 5 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	66	16 (24.2)
Cycle 2 Day 28	62	19 (30.6)
Cycle 3 Day 28	54	15 (27.8)
Cycle 4 Day 28	53	16 (30.2)
Cycle 5 Day 28	48	17 (35.4)
Cycle 6 Day 28	44	13 (29.5)
Cycle 7 Day 28	44	19 (43.2)
Cycle 8 Day 28	42	15 (35.7)
Cycle 9 Day 28	40	15 (37.5)
Cycle 10 Day 28	39	16 (41.0)
Cycle 11 Day 28	35	14 (40.0)
Cycle 12 Day 28	34	10 (29.4)
Cycle 15 Day 28	29	12 (41.4)
Cycle 18 Day 28	23	9 (39.1)
Cycle 21 Day 28	23	10 (43.5)
Cycle 24 Day 28	20	10 (50.0)
Cycle 27 Day 28	17	7 (41.2)
Cycle 30 Day 28	16	8 (50.0)
Cycle 33 Day 28	14	6 (42.9)
Cycle 36 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 39 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 42 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 45 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 48 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 51 Day 28	5	2 (40.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 6 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : Yes

Time point	All patients N=79	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 57 Day 28	5	3 (60.0)
Cycle 60 Day 28	3	0
Cycle 63 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 66 Day 28	3	0
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	22	2 (9.1)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 7 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	32	8 (25.0)
Cycle 2 Day 28	29	8 (27.6)
Cycle 3 Day 28	27	6 (22.2)
Cycle 4 Day 28	24	7 (29.2)
Cycle 5 Day 28	24	5 (20.8)
Cycle 6 Day 28	23	9 (39.1)
Cycle 7 Day 28	23	8 (34.8)
Cycle 8 Day 28	22	8 (36.4)
Cycle 9 Day 28	19	4 (21.1)
Cycle 10 Day 28	21	6 (28.6)
Cycle 11 Day 28	21	4 (19.0)
Cycle 12 Day 28	19	6 (31.6)
Cycle 15 Day 28	15	3 (20.0)
Cycle 18 Day 28	15	3 (20.0)
Cycle 21 Day 28	15	2 (13.3)
Cycle 24 Day 28	14	3 (21.4)
Cycle 27 Day 28	12	2 (16.7)
Cycle 30 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 33 Day 28	11	1 (9.1)
Cycle 36 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 39 Day 28	6	0
Cycle 42 Day 28	4	0
Cycle 45 Day 28	2	0
Cycle 48 Day 28	3	0
Cycle 51 Day 28	3	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 8 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

AHNMD : No

Time point	All patients N=35	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	0
Cycle 57 Day 28	3	0
Cycle 60 Day 28	3	0
Cycle 63 Day 28	1	0
Cycle 66 Day 28	3	0
Cycle 69 Day 28	2	0
Cycle 72 Day 28	2	0
End of treatment	9	4 (44.4)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 9 of 50)

SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	20	4 (20.0)
Cycle 2 Day 28	21	6 (28.6)
Cycle 3 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 4 Day 28	19	6 (31.6)
Cycle 5 Day 28	18	3 (16.7)
Cycle 6 Day 28	18	6 (33.3)
Cycle 7 Day 28	17	5 (29.4)
Cycle 8 Day 28	18	6 (33.3)
Cycle 9 Day 28	16	3 (18.8)
Cycle 10 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 11 Day 28	17	3 (17.6)
Cycle 12 Day 28	16	5 (31.3)
Cycle 15 Day 28	13	2 (15.4)
Cycle 18 Day 28	12	3 (25.0)
Cycle 21 Day 28	12	0
Cycle 24 Day 28	13	2 (15.4)
Cycle 27 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 30 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 33 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 36 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 39 Day 28	5	0
Cycle 42 Day 28	2	0
Cycle 45 Day 28	3	0
Cycle 48 Day 28	2	0
Cycle 51 Day 28	2	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 10 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : ASM without AHNMD

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	2	0
Cycle 57 Day 28	2	0
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	7	4 (57.1)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 11 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	62	16 (25.8)
Cycle 2 Day 28	56	18 (32.1)
Cycle 3 Day 28	49	15 (30.6)
Cycle 4 Day 28	45	16 (35.6)
Cycle 5 Day 28	43	15 (34.9)
Cycle 6 Day 28	39	13 (33.3)
Cycle 7 Day 28	39	17 (43.6)
Cycle 8 Day 28	38	14 (36.8)
Cycle 9 Day 28	34	12 (35.3)
Cycle 10 Day 28	33	14 (42.4)
Cycle 11 Day 28	32	13 (40.6)
Cycle 12 Day 28	29	10 (34.5)
Cycle 15 Day 28	25	12 (48.0)
Cycle 18 Day 28	20	8 (40.0)
Cycle 21 Day 28	20	11 (55.0)
Cycle 24 Day 28	16	10 (62.5)
Cycle 27 Day 28	15	8 (53.3)
Cycle 30 Day 28	13	8 (61.5)
Cycle 33 Day 28	12	6 (50.0)
Cycle 36 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 39 Day 28	8	4 (50.0)
Cycle 42 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 45 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 48 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 51 Day 28	3	2 (66.7)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 12 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : SM-AHNMD

Time point	All patients N=73	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 57 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	22	2 (9.1)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 13 of 50)

SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	17	4 (23.5)
Cycle 2 Day 28	16	3 (18.8)
Cycle 3 Day 28	16	1 (6.3)
Cycle 4 Day 28	15	2 (13.3)
Cycle 5 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 6 Day 28	12	3 (25.0)
Cycle 7 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 8 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 9 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 10 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 11 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 12 Day 28	9	1 (11.1)
Cycle 15 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 18 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 21 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 24 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 27 Day 28	5	0
Cycle 30 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 33 Day 28	4	0
Cycle 36 Day 28	3	0
Cycle 39 Day 28	3	0
Cycle 42 Day 28	4	0
Cycle 45 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	3	0
Cycle 51 Day 28	3	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 14 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Disease - as per Central histopathologist review : MCL

Time point	All patients N=21	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	0
Cycle 57 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	2	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 15 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	43	5 (11.6)
Cycle 2 Day 28	41	7 (17.1)
Cycle 3 Day 28	37	10 (27.0)
Cycle 4 Day 28	34	9 (26.5)
Cycle 5 Day 28	32	7 (21.9)
Cycle 6 Day 28	29	7 (24.1)
Cycle 7 Day 28	28	8 (28.6)
Cycle 8 Day 28	28	7 (25.0)
Cycle 9 Day 28	25	8 (32.0)
Cycle 10 Day 28	26	9 (34.6)
Cycle 11 Day 28	26	8 (30.8)
Cycle 12 Day 28	25	8 (32.0)
Cycle 15 Day 28	21	9 (42.9)
Cycle 18 Day 28	15	4 (26.7)
Cycle 21 Day 28	17	7 (41.2)
Cycle 24 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 27 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 30 Day 28	10	5 (50.0)
Cycle 33 Day 28	13	5 (38.5)
Cycle 36 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 39 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 42 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 45 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 48 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 51 Day 28	5	2 (40.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 16 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : Yes

Time point	All patients N=52	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 57 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 60 Day 28	4	0
Cycle 63 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 66 Day 28	4	0
Cycle 69 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	11	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 17 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	56	19 (33.9)
Cycle 2 Day 28	52	20 (38.5)
Cycle 3 Day 28	46	11 (23.9)
Cycle 4 Day 28	45	15 (33.3)
Cycle 5 Day 28	42	15 (35.7)
Cycle 6 Day 28	40	15 (37.5)
Cycle 7 Day 28	40	19 (47.5)
Cycle 8 Day 28	38	16 (42.1)
Cycle 9 Day 28	35	11 (31.4)
Cycle 10 Day 28	35	13 (37.1)
Cycle 11 Day 28	31	10 (32.3)
Cycle 12 Day 28	29	8 (27.6)
Cycle 15 Day 28	24	6 (25.0)
Cycle 18 Day 28	24	8 (33.3)
Cycle 21 Day 28	22	5 (22.7)
Cycle 24 Day 28	23	8 (34.8)
Cycle 27 Day 28	18	4 (22.2)
Cycle 30 Day 28	17	7 (41.2)
Cycle 33 Day 28	13	2 (15.4)
Cycle 36 Day 28	9	1 (11.1)
Cycle 39 Day 28	7	0
Cycle 42 Day 28	5	0
Cycle 45 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 48 Day 28	3	0
Cycle 51 Day 28	3	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 18 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD : No

Time point	All patients N=64	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	0
Cycle 57 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	1	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	20	6 (30.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 19 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : <5%

Time point	All patients N=1	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	1	0
Cycle 2 Day 28	1	0
Cycle 3 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 4 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 5 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 6 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 7 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 9 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 10 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 11 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 12 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 15 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 21 Day 28	1	1 (100.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 20 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	45	7 (15.6)
Cycle 2 Day 28	39	11 (28.2)
Cycle 3 Day 28	30	6 (20.0)
Cycle 4 Day 28	28	8 (28.6)
Cycle 5 Day 28	26	9 (34.6)
Cycle 6 Day 28	24	7 (29.2)
Cycle 7 Day 28	25	10 (40.0)
Cycle 8 Day 28	25	9 (36.0)
Cycle 9 Day 28	22	7 (31.8)
Cycle 10 Day 28	24	8 (33.3)
Cycle 11 Day 28	22	7 (31.8)
Cycle 12 Day 28	19	7 (36.8)
Cycle 15 Day 28	13	5 (38.5)
Cycle 18 Day 28	11	5 (45.5)
Cycle 21 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 24 Day 28	10	6 (60.0)
Cycle 27 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 30 Day 28	8	6 (75.0)
Cycle 33 Day 28	8	4 (50.0)
Cycle 36 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 39 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 42 Day 28	2	0
Cycle 45 Day 28	3	0
Cycle 48 Day 28	3	0
Cycle 51 Day 28	3	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 21 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 5-30%

Time point	All patients N=49	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	0
Cycle 57 Day 28	2	0
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	21	3 (14.3)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 22 of 50)

SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	19	4 (21.1)
Cycle 2 Day 28	18	3 (16.7)
Cycle 3 Day 28	17	2 (11.8)
Cycle 4 Day 28	15	3 (20.0)
Cycle 5 Day 28	15	2 (13.3)
Cycle 6 Day 28	13	5 (38.5)
Cycle 7 Day 28	14	3 (21.4)
Cycle 8 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 9 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 10 Day 28	11	3 (27.3)
Cycle 11 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 12 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 15 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 18 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 21 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 24 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 27 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 30 Day 28	4	0
Cycle 33 Day 28	6	0
Cycle 36 Day 28	5	0
Cycle 39 Day 28	5	0
Cycle 42 Day 28	3	0
Cycle 45 Day 28	2	0
Cycle 48 Day 28	1	0
Cycle 51 Day 28	1	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 23 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 31-50%

Time point	All patients N=23	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	2	0
Cycle 57 Day 28	2	0
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	1	0
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	2	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 24 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	10 (47.6)
Cycle 2 Day 28	23	8 (34.8)
Cycle 3 Day 28	24	9 (37.5)
Cycle 4 Day 28	23	7 (30.4)
Cycle 5 Day 28	21	9 (42.9)
Cycle 6 Day 28	20	7 (35.0)
Cycle 7 Day 28	18	9 (50.0)
Cycle 8 Day 28	18	6 (33.3)
Cycle 9 Day 28	18	8 (44.4)
Cycle 10 Day 28	16	6 (37.5)
Cycle 11 Day 28	15	5 (33.3)
Cycle 12 Day 28	14	4 (28.6)
Cycle 15 Day 28	13	5 (38.5)
Cycle 18 Day 28	13	3 (23.1)
Cycle 21 Day 28	12	3 (25.0)
Cycle 24 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 27 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 30 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 33 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 36 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 39 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 42 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 45 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 48 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 51 Day 28	3	1 (33.3)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 25 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 51-75%

Time point	All patients N=28	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 57 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	6	3 (50.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 26 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	3 (23.1)
Cycle 2 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 3 Day 28	11	3 (27.3)
Cycle 4 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 5 Day 28	11	1 (9.1)
Cycle 6 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 7 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 8 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 9 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 10 Day 28	9	4 (44.4)
Cycle 11 Day 28	8	3 (37.5)
Cycle 12 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 15 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 18 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 21 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 24 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 27 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 30 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 33 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 36 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 39 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 42 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 45 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 48 Day 28	1	0
Cycle 51 Day 28	1	1 (100.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 27 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline BM MC percentage : 76-100%

Time point	All patients N=15	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 57 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	2	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 28 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	58	18 (31.0)
Cycle 2 Day 28	54	14 (25.9)
Cycle 3 Day 28	52	14 (26.9)
Cycle 4 Day 28	50	13 (26.0)
Cycle 5 Day 28	48	16 (33.3)
Cycle 6 Day 28	43	14 (32.6)
Cycle 7 Day 28	42	17 (40.5)
Cycle 8 Day 28	42	15 (35.7)
Cycle 9 Day 28	39	14 (35.9)
Cycle 10 Day 28	38	15 (39.5)
Cycle 11 Day 28	36	11 (30.6)
Cycle 12 Day 28	35	11 (31.4)
Cycle 15 Day 28	29	9 (31.0)
Cycle 18 Day 28	28	9 (32.1)
Cycle 21 Day 28	29	8 (27.6)
Cycle 24 Day 28	27	9 (33.3)
Cycle 27 Day 28	22	7 (31.8)
Cycle 30 Day 28	21	10 (47.6)
Cycle 33 Day 28	22	6 (27.3)
Cycle 36 Day 28	17	5 (29.4)
Cycle 39 Day 28	14	4 (28.6)
Cycle 42 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 45 Day 28	8	3 (37.5)
Cycle 48 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 51 Day 28	6	2 (33.3)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 29 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : <65 years

Time point	All patients N=65	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 57 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 60 Day 28	5	0
Cycle 63 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 66 Day 28	5	0
Cycle 69 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	17	4 (23.5)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 30 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : >=65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	41	6 (14.6)
Cycle 2 Day 28	39	13 (33.3)
Cycle 3 Day 28	31	7 (22.6)
Cycle 4 Day 28	29	11 (37.9)
Cycle 5 Day 28	26	6 (23.1)
Cycle 6 Day 28	26	8 (30.8)
Cycle 7 Day 28	26	10 (38.5)
Cycle 8 Day 28	24	8 (33.3)
Cycle 9 Day 28	21	5 (23.8)
Cycle 10 Day 28	23	7 (30.4)
Cycle 11 Day 28	21	7 (33.3)
Cycle 12 Day 28	19	5 (26.3)
Cycle 15 Day 28	16	6 (37.5)
Cycle 18 Day 28	11	3 (27.3)
Cycle 21 Day 28	10	4 (40.0)
Cycle 24 Day 28	8	4 (50.0)
Cycle 27 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 30 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 33 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 36 Day 28	1	0
Cycle 39 Day 28	2	0
Cycle 42 Day 28	2	0
Cycle 45 Day 28	1	0
Cycle 48 Day 28	2	0
Cycle 51 Day 28	2	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 31 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Age : >=65 years

Time point	All patients N=51	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	2	0
Cycle 57 Day 28	1	0
Cycle 60 Day 28	1	0
Cycle 66 Day 28	1	0
Cycle 69 Day 28	1	0
Cycle 72 Day 28	1	0
End of treatment	14	2 (14.3)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 32 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	67	14 (20.9)
Cycle 2 Day 28	60	17 (28.3)
Cycle 3 Day 28	53	15 (28.3)
Cycle 4 Day 28	49	14 (28.6)
Cycle 5 Day 28	49	15 (30.6)
Cycle 6 Day 28	45	12 (26.7)
Cycle 7 Day 28	45	18 (40.0)
Cycle 8 Day 28	42	13 (31.0)
Cycle 9 Day 28	39	12 (30.8)
Cycle 10 Day 28	38	12 (31.6)
Cycle 11 Day 28	35	11 (31.4)
Cycle 12 Day 28	34	9 (26.5)
Cycle 15 Day 28	27	10 (37.0)
Cycle 18 Day 28	25	8 (32.0)
Cycle 21 Day 28	25	8 (32.0)
Cycle 24 Day 28	22	9 (40.9)
Cycle 27 Day 28	19	6 (31.6)
Cycle 30 Day 28	17	7 (41.2)
Cycle 33 Day 28	15	3 (20.0)
Cycle 36 Day 28	12	3 (25.0)
Cycle 39 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 42 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 45 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 48 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 51 Day 28	5	1 (20.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 33 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Male

Time point	All patients N=76	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 57 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 60 Day 28	3	0
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	3	0
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	22	4 (18.2)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 34 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	32	10 (31.3)
Cycle 2 Day 28	33	10 (30.3)
Cycle 3 Day 28	30	6 (20.0)
Cycle 4 Day 28	30	10 (33.3)
Cycle 5 Day 28	25	7 (28.0)
Cycle 6 Day 28	24	10 (41.7)
Cycle 7 Day 28	23	9 (39.1)
Cycle 8 Day 28	24	10 (41.7)
Cycle 9 Day 28	21	7 (33.3)
Cycle 10 Day 28	23	10 (43.5)
Cycle 11 Day 28	22	7 (31.8)
Cycle 12 Day 28	20	7 (35.0)
Cycle 15 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 18 Day 28	14	4 (28.6)
Cycle 21 Day 28	14	4 (28.6)
Cycle 24 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 27 Day 28	11	3 (27.3)
Cycle 30 Day 28	10	5 (50.0)
Cycle 33 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 36 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 39 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 42 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 45 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 48 Day 28	3	0
Cycle 51 Day 28	3	1 (33.3)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 35 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Gender : Female

Time point	All patients N=40	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 57 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 60 Day 28	3	0
Cycle 63 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	3	0
Cycle 69 Day 28	2	0
Cycle 72 Day 28	2	0
End of treatment	9	2 (22.2)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 36 of 50)

SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	17	2 (11.8)
Cycle 2 Day 28	19	4 (21.1)
Cycle 3 Day 28	16	1 (6.3)
Cycle 4 Day 28	16	2 (12.5)
Cycle 5 Day 28	14	2 (14.3)
Cycle 6 Day 28	14	2 (14.3)
Cycle 7 Day 28	13	1 (7.7)
Cycle 8 Day 28	12	3 (25.0)
Cycle 9 Day 28	13	1 (7.7)
Cycle 10 Day 28	13	2 (15.4)
Cycle 11 Day 28	12	2 (16.7)
Cycle 12 Day 28	11	0
Cycle 15 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 18 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 21 Day 28	10	2 (20.0)
Cycle 24 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 27 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 30 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 33 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 36 Day 28	5	0
Cycle 39 Day 28	4	0
Cycle 42 Day 28	4	0
Cycle 45 Day 28	3	0
Cycle 48 Day 28	2	0
Cycle 51 Day 28	2	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 37 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 0

Time point	All patients N=22	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	0
Cycle 57 Day 28	3	0
Cycle 60 Day 28	3	0
Cycle 63 Day 28	2	0
Cycle 66 Day 28	3	0
End of treatment	7	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 38 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	46	14 (30.4)
Cycle 2 Day 28	43	15 (34.9)
Cycle 3 Day 28	39	15 (38.5)
Cycle 4 Day 28	40	14 (35.0)
Cycle 5 Day 28	38	15 (39.5)
Cycle 6 Day 28	36	13 (36.1)
Cycle 7 Day 28	34	18 (52.9)
Cycle 8 Day 28	34	14 (41.2)
Cycle 9 Day 28	30	11 (36.7)
Cycle 10 Day 28	30	11 (36.7)
Cycle 11 Day 28	29	11 (37.9)
Cycle 12 Day 28	27	10 (37.0)
Cycle 15 Day 28	22	10 (45.5)
Cycle 18 Day 28	20	7 (35.0)
Cycle 21 Day 28	18	6 (33.3)
Cycle 24 Day 28	15	9 (60.0)
Cycle 27 Day 28	13	7 (53.8)
Cycle 30 Day 28	14	8 (57.1)
Cycle 33 Day 28	15	4 (26.7)
Cycle 36 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 39 Day 28	10	3 (30.0)
Cycle 42 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 45 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 48 Day 28	6	1 (16.7)
Cycle 51 Day 28	6	2 (33.3)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 39 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : 1

Time point	All patients N=55	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 57 Day 28	5	3 (60.0)
Cycle 60 Day 28	3	0
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	3	0
Cycle 69 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 72 Day 28	2	0
End of treatment	16	6 (37.5)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 40 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

ECOG PS : ≥ 2

Time point	All patients N=39	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	36	8 (22.2)
Cycle 2 Day 28	31	8 (25.8)
Cycle 3 Day 28	28	5 (17.9)
Cycle 4 Day 28	23	8 (34.8)
Cycle 5 Day 28	22	5 (22.7)
Cycle 6 Day 28	19	7 (36.8)
Cycle 7 Day 28	21	8 (38.1)
Cycle 8 Day 28	20	6 (30.0)
Cycle 9 Day 28	17	7 (41.2)
Cycle 10 Day 28	18	9 (50.0)
Cycle 11 Day 28	16	5 (31.3)
Cycle 12 Day 28	16	6 (37.5)
Cycle 15 Day 28	13	4 (30.8)
Cycle 18 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 21 Day 28	11	4 (36.4)
Cycle 24 Day 28	12	3 (25.0)
Cycle 27 Day 28	9	1 (11.1)
Cycle 30 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 33 Day 28	5	2 (40.0)
Cycle 36 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 39 Day 28	2	1 (50.0)
End of treatment	8	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 41 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	80	21 (26.3)
Cycle 2 Day 28	75	25 (33.3)
Cycle 3 Day 28	65	18 (27.7)
Cycle 4 Day 28	64	21 (32.8)
Cycle 5 Day 28	60	18 (30.0)
Cycle 6 Day 28	58	18 (31.0)
Cycle 7 Day 28	56	20 (35.7)
Cycle 8 Day 28	55	21 (38.2)
Cycle 9 Day 28	51	16 (31.4)
Cycle 10 Day 28	52	20 (38.5)
Cycle 11 Day 28	49	17 (34.7)
Cycle 12 Day 28	46	14 (30.4)
Cycle 15 Day 28	40	13 (32.5)
Cycle 18 Day 28	34	10 (29.4)
Cycle 21 Day 28	34	11 (32.4)
Cycle 24 Day 28	30	10 (33.3)
Cycle 27 Day 28	25	7 (28.0)
Cycle 30 Day 28	22	10 (45.5)
Cycle 33 Day 28	21	6 (28.6)
Cycle 36 Day 28	16	4 (25.0)
Cycle 39 Day 28	14	3 (21.4)
Cycle 42 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 45 Day 28	8	2 (25.0)
Cycle 48 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 51 Day 28	7	1 (14.3)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 42 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=94	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 57 Day 28	7	2 (28.6)
Cycle 60 Day 28	6	0
Cycle 63 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 66 Day 28	6	0
Cycle 69 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 72 Day 28	2	0
End of treatment	25	5 (20.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 43 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	2 (15.4)
Cycle 2 Day 28	10	0
Cycle 3 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 4 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 5 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 6 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 7 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 8 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 9 Day 28	3	0
Cycle 10 Day 28	3	0
Cycle 11 Day 28	2	0
Cycle 12 Day 28	2	0
Cycle 15 Day 28	1	0
Cycle 18 Day 28	1	0
Cycle 21 Day 28	1	0
Cycle 24 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 27 Day 28	1	0
Cycle 30 Day 28	1	0
Cycle 33 Day 28	1	0
Cycle 36 Day 28	1	0
Cycle 39 Day 28	1	0
End of treatment	3	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 44 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	81	22 (27.2)
Cycle 2 Day 28	78	26 (33.3)
Cycle 3 Day 28	68	19 (27.9)
Cycle 4 Day 28	67	22 (32.8)
Cycle 5 Day 28	63	19 (30.2)
Cycle 6 Day 28	60	19 (31.7)
Cycle 7 Day 28	58	22 (37.9)
Cycle 8 Day 28	57	22 (38.6)
Cycle 9 Day 28	53	17 (32.1)
Cycle 10 Day 28	54	21 (38.9)
Cycle 11 Day 28	51	18 (35.3)
Cycle 12 Day 28	48	15 (31.3)
Cycle 15 Day 28	42	14 (33.3)
Cycle 18 Day 28	36	11 (30.6)
Cycle 21 Day 28	36	12 (33.3)
Cycle 24 Day 28	32	11 (34.4)
Cycle 27 Day 28	27	8 (29.6)
Cycle 30 Day 28	24	11 (45.8)
Cycle 33 Day 28	23	7 (30.4)
Cycle 36 Day 28	17	5 (29.4)
Cycle 39 Day 28	15	4 (26.7)
Cycle 42 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 45 Day 28	9	3 (33.3)
Cycle 48 Day 28	8	1 (12.5)
Cycle 51 Day 28	8	2 (25.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 45 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Positive

Time point	All patients N=98	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	9	2 (22.2)
Cycle 57 Day 28	8	3 (37.5)
Cycle 60 Day 28	6	0
Cycle 63 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 66 Day 28	6	0
Cycle 69 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 72 Day 28	2	0
End of treatment	25	5 (20.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 46 of 50)

SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component : Negative

Time point	All patients N=13	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	13	2 (15.4)
Cycle 2 Day 28	10	0
Cycle 3 Day 28	10	1 (10.0)
Cycle 4 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 5 Day 28	7	1 (14.3)
Cycle 6 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 7 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 8 Day 28	5	1 (20.0)
Cycle 9 Day 28	3	0
Cycle 10 Day 28	3	0
Cycle 11 Day 28	2	0
Cycle 12 Day 28	2	0
Cycle 15 Day 28	1	0
Cycle 18 Day 28	1	0
Cycle 21 Day 28	1	0
Cycle 24 Day 28	1	1 (100.0)
Cycle 27 Day 28	1	0
Cycle 30 Day 28	1	0
Cycle 33 Day 28	1	0
Cycle 36 Day 28	1	0
Cycle 39 Day 28	1	0
End of treatment	3	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 47 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	22	8 (36.4)
Cycle 2 Day 28	21	10 (47.6)
Cycle 3 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 4 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 5 Day 28	17	7 (41.2)
Cycle 6 Day 28	16	6 (37.5)
Cycle 7 Day 28	17	7 (41.2)
Cycle 8 Day 28	16	8 (50.0)
Cycle 9 Day 28	14	5 (35.7)
Cycle 10 Day 28	14	7 (50.0)
Cycle 11 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 12 Day 28	11	2 (18.2)
Cycle 15 Day 28	8	3 (37.5)
Cycle 18 Day 28	8	4 (50.0)
Cycle 21 Day 28	9	3 (33.3)
Cycle 24 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 27 Day 28	5	3 (60.0)
Cycle 30 Day 28	6	4 (66.7)
Cycle 33 Day 28	6	2 (33.3)
Cycle 36 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 39 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 42 Day 28	4	1 (25.0)
Cycle 45 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 48 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 51 Day 28	2	1 (50.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 48 of 50)

SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as ≥ 9.9 point increase - subgroup analysis
Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Positive

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	3	1 (33.3)
Cycle 57 Day 28	3	2 (66.7)
Cycle 60 Day 28	2	0
Cycle 63 Day 28	2	1 (50.0)
Cycle 66 Day 28	2	0
Cycle 69 Day 28	1	1 (100.0)
End of treatment	9	1 (11.1)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 49 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 1 Day 28	21	4 (19.0)
Cycle 2 Day 28	19	6 (31.6)
Cycle 3 Day 28	18	7 (38.9)
Cycle 4 Day 28	18	5 (27.8)
Cycle 5 Day 28	15	7 (46.7)
Cycle 6 Day 28	16	5 (31.3)
Cycle 7 Day 28	14	7 (50.0)
Cycle 8 Day 28	15	7 (46.7)
Cycle 9 Day 28	13	5 (38.5)
Cycle 10 Day 28	12	5 (41.7)
Cycle 11 Day 28	13	5 (38.5)
Cycle 12 Day 28	11	5 (45.5)
Cycle 15 Day 28	11	5 (45.5)
Cycle 18 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 21 Day 28	7	4 (57.1)
Cycle 24 Day 28	7	5 (71.4)
Cycle 27 Day 28	7	3 (42.9)
Cycle 30 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 33 Day 28	6	3 (50.0)
Cycle 36 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 39 Day 28	4	2 (50.0)
Cycle 42 Day 28	1	0
Cycle 45 Day 28	1	0
Cycle 48 Day 28	1	0
Cycle 51 Day 28	1	0

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-3.2.6 (Page 50 of 50)
 SF-12 (MCS): Responder Analyses - Number of Patients with SF-12 (MCS) Improvement, defined as >=9.9
 point increase - subgroup analysis
 Full Analysis Set

Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component : Negative

Time point	All patients N=27	
	Number of subjects eligible	Responders n (%)
Cycle 54 Day 28	1	0
End of treatment	5	1 (20.0)

SF-12 MCS: mental component summary of Short form health survey-12

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/eff/germ_t5_326.sas@@/main/5 03AUG23:13:32

Final Version

Anhang 4-G.8.4: Verträglichkeit

Gesamtraten UE

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.1.1 (Page 1 of 2)
Any AE - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
Safety Set

	All Patients N=116
	n/N* (%)
Diagnosis	
ASM	100/100 (100)
MCL	16/ 16 (100)
AHNMD	
Yes	79/ 79 (100)
No	35/ 35 (100)
Disease - as per Central histopathologist review	
ASM without AHNMD	22/ 22 (100)
SM-AHNMD	73/ 73 (100)
MCL	21/ 21 (100)
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD	
Yes	52/ 52 (100)
No	64/ 64 (100)
Baseline BM MC percentage	
<5%	1/ 1 (100)
5-30%	49/ 49 (100)
31-50%	23/ 23 (100)
51-75%	28/ 28 (100)
76-100%	15/ 15 (100)
Age	
<65 years	65/ 65 (100)
>=65 years	51/ 51 (100)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_411.sas@@/main/4 03AUG23:14:20

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.1.1 (Page 2 of 2)
 Any AE - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

	All Patients N=116
	n/N* (%)
Gender	
Male	76/ 76 (100)
Female	40/ 40 (100)
ECOG PS	
0	22/ 22 (100)
1	55/ 55 (100)
>=2	39/ 39 (100)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component	
Positive	94/ 94 (100)
Negative	13/ 13 (100)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component	
Positive	98/ 98 (100)
Negative	13/ 13 (100)
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component	
Positive	27/ 27 (100)
Negative	27/ 27 (100)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_411.sas@@/main/4 03AUG23:14:20

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.2.1 (Page 1 of 2)
Grade >=3 AE - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
Safety Set

	All Patients N=116
	n/N* (%)
Diagnosis	
ASM	91/100 (91.0)
MCL	14/ 16 (87.5)
AHNMD	
Yes	75/ 79 (94.9)
No	29/ 35 (82.9)
Disease - as per Central histopathologist review	
ASM without AHNMD	19/ 22 (86.4)
SM-AHNMD	67/ 73 (91.8)
MCL	19/ 21 (90.5)
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD	
Yes	45/ 52 (86.5)
No	60/ 64 (93.8)
Baseline BM MC percentage	
<5%	1/ 1 (100)
5-30%	46/ 49 (93.9)
31-50%	20/ 23 (87.0)
51-75%	25/ 28 (89.3)
76-100%	13/ 15 (86.7)
Age	
<65 years	57/ 65 (87.7)
>=65 years	48/ 51 (94.1)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_421.sas@@/main/9 03AUG23:14:25

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.2.1 (Page 2 of 2)
Grade >=3 AE - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
Safety Set

	All Patients N=116
	n/N* (%)
Gender	
Male	68/ 76 (89.5)
Female	37/ 40 (92.5)
ECOG PS	
0	19/ 22 (86.4)
1	51/ 55 (92.7)
>=2	35/ 39 (89.7)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component	
Positive	87/ 94 (92.6)
Negative	11/ 13 (84.6)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component	
Positive	90/ 98 (91.8)
Negative	11/ 13 (84.6)
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component	
Positive	24/ 27 (88.9)
Negative	25/ 27 (92.6)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_421.sas@@/main/9 03AUG23:14:25

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.3.1 (Page 1 of 2)
SAE - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
Safety Set

	All Patients N=116
	n/N* (%)
Diagnosis	
ASM	75/100 (75.0)
MCL	13/ 16 (81.3)
AHNMD	
Yes	67/ 79 (84.8)
No	20/ 35 (57.1)
Disease - as per Central histopathologist review	
ASM without AHNMD	11/ 22 (50.0)
SM-AHNMD	59/ 73 (80.8)
MCL	18/ 21 (85.7)
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD	
Yes	33/ 52 (63.5)
No	55/ 64 (85.9)
Baseline BM MC percentage	
<5%	1/ 1 (100)
5-30%	34/ 49 (69.4)
31-50%	18/ 23 (78.3)
51-75%	23/ 28 (82.1)
76-100%	12/ 15 (80.0)
Age	
<65 years	48/ 65 (73.8)
≥65 years	40/ 51 (78.4)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_431.sas@@/main/7 03AUG23:14:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.3.1 (Page 2 of 2)
SAE - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
Safety Set

	All Patients N=116
	n/N* (%)
Gender	
Male	59/ 76 (77.6)
Female	29/ 40 (72.5)
ECOG PS	
0	15/ 22 (68.2)
1	38/ 55 (69.1)
>=2	35/ 39 (89.7)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component	
Positive	72/ 94 (76.6)
Negative	9/ 13 (69.2)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component	
Positive	75/ 98 (76.5)
Negative	9/ 13 (69.2)
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component	
Positive	22/ 27 (81.5)
Negative	21/ 27 (77.8)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_431.sas@@/main/7 03AUG23:14:29

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.4.1 (Page 1 of 2)
 AE leading to discontinuation - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

	All Patients N=116
	n/N* (%)
Diagnosis	
ASM	32/100 (32.0)
MCL	3/ 16 (18.8)
AHNMD	
Yes	25/ 79 (31.6)
No	10/ 35 (28.6)
Disease - as per Central histopathologist review	
ASM without AHNMD	8/ 22 (36.4)
SM-AHNMD	24/ 73 (32.9)
MCL	3/ 21 (14.3)
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD	
Yes	16/ 52 (30.8)
No	19/ 64 (29.7)
Baseline BM MC percentage	
<5%	0/ 1 (0)
5-30%	16/ 49 (32.7)
31-50%	8/ 23 (34.8)
51-75%	6/ 28 (21.4)
76-100%	5/ 15 (33.3)
Age	
<65 years	14/ 65 (21.5)
>=65 years	21/ 51 (41.2)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_441.sas@@/main/4 03AUG23:14:33

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.4.1 (Page 2 of 2)
 AE leading to discontinuation - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

	All Patients N=116
	n/N* (%)
Gender	
Male	26/ 76 (34.2)
Female	9/ 40 (22.5)
ECOG PS	
0	4/ 22 (18.2)
1	21/ 55 (38.2)
>=2	10/ 39 (25.6)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component	
Positive	29/ 94 (30.9)
Negative	3/ 13 (23.1)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component	
Positive	32/ 98 (32.7)
Negative	3/ 13 (23.1)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_441.sas@@/main/4 03AUG23:14:33

Final Version

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.1 (Page 1 of 7)
 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116
	n/N* (%)
Cardiac dysfunction	
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component	
positive	10/ 98 (10.2)
negative	1/ 13 (7.7)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_451.sas@@/main/9 03AUG23:14:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.1 (Page 2 of 7)
 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116
	n/N* (%)
Leukopenia	
Diagnosis	
ASM patients	23/100 (23.0)
MCL patients	3/ 16 (18.8)
AHNMD	
Yes	20/ 79 (25.3)
No	5/ 35 (14.3)
Missing	1/ 2 (50.0)
Disease - as per Central histopathologist review	
ASM without AHNMD	5/ 22 (22.7)
SM-AHNMD	16/ 73 (21.9)
MCL	5/ 21 (23.8)
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD	
Yes	12/ 52 (23.1)
No	14/ 64 (21.9)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_451.sas@@/main/9 03AUG23:14:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.1 (Page 3 of 7)
 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116	
	n/N*	(%)
Leukopenia		
Age		
<65 years	13/ 65	(20.0)
>=65 years	13/ 51	(25.5)
Gender		
Male	20/ 76	(26.3)
Female	6/ 40	(15.0)
ECOG PS		
0	3/ 22	(13.6)
1	14/ 55	(25.5)
>=2	9/ 39	(23.1)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component		
positive	21/ 94	(22.3)
negative	3/ 13	(23.1)
missing	2/ 9	(22.2)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component		
positive	22/ 98	(22.4)
negative	3/ 13	(23.1)
missing	1/ 5	(20.0)
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component		
positive	5/ 27	(18.5)
negative	8/ 27	(29.6)
missing	13/ 62	(21.0)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_451.sas@@/main/9 03AUG23:14:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.1 (Page 4 of 7)
 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116
	n/N* (%)
Pulmonary Toxicity (including pleural effusion and interstitial lung disease)	
Diagnosis	
ASM patients	12/100 (12.0)
MCL patients	4/ 16 (25.0)
AHNMD	
Yes	11/ 79 (13.9)
No	4/ 35 (11.4)
Missing	1/ 2 (50.0)
Disease - as per Central histopathologist review	
ASM without AHNMD	2/ 22 (9.1)
SM-AHNMD	10/ 73 (13.7)
MCL	4/ 21 (19.0)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_451.sas@@/main/9 03AUG23:14:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.1 (Page 5 of 7)
 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116	
	n/N*	(%)
Pulmonary Toxicity (including pleural effusion and interstitial lung disease)		
Age		
<65 years	6/ 65	(9.2)
>=65 years	10/ 51	(19.6)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component		
positive	12/ 94	(12.8)
negative	4/ 13	(30.8)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component		
positive	12/ 98	(12.2)
negative	4/ 13	(30.8)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_451.sas@@/main/9 03AUG23:14:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.1 (Page 6 of 7)
 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116	
	n/N*	(%)
Severe infections		
Diagnosis		
ASM patients	68/100	(68.0)
MCL patients	9/ 16	(56.3)
AHNMD		
Yes	53/ 79	(67.1)
No	22/ 35	(62.9)
Missing	2/ 2	(100.0)
Disease - as per Central histopathologist review		
ASM without AHNMD	15/ 22	(68.2)
SM-AHNMD	49/ 73	(67.1)
MCL	13/ 21	(61.9)
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD		
Yes	37/ 52	(71.2)
No	40/ 64	(62.5)
Baseline BM MC percentage		
<5%	1/ 1	(100.0)
5-30%	31/ 49	(63.3)
31-50%	12/ 23	(52.2)
51-75%	20/ 28	(71.4)
76-100%	13/ 15	(86.7)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_451.sas@@/main/9 03AUG23:14:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.1 (Page 7 of 7)
 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116	
	n/N*	(%)
Severe infections		
Age		
<65 years	44/ 65	(67.7)
>=65 years	33/ 51	(64.7)
Gender		
Male	48/ 76	(63.2)
Female	29/ 40	(72.5)
ECOG PS		
0	16/ 22	(72.7)
1	34/ 55	(61.8)
>=2	27/ 39	(69.2)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component		
positive	62/ 94	(66.0)
negative	7/ 13	(53.8)
missing	8/ 9	(88.9)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component		
positive	66/ 98	(67.3)
negative	7/ 13	(53.8)
missing	4/ 5	(80.0)
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component		
positive	18/ 27	(66.7)
negative	17/ 27	(63.0)
missing	42/ 62	(67.7)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_451.sas@@/main/9 03AUG23:14:37

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.2 (Page 1 of 6)
Grade 1/2 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
Safety Set

Characteristic	All patients N=116
	n/N* (%)
Leukopenia	
Diagnosis	
ASM patients	14/100 (14.0)
MCL patients	1/ 16 (6.3)
AHNMD	
Yes	12/ 79 (15.2)
No	3/ 35 (8.6)
Disease - as per Central histopathologist review	
ASM without AHNMD	3/ 22 (13.6)
SM-AHNMD	10/ 73 (13.7)
MCL	2/ 21 (9.5)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_452.sas@@/main/7 03AUG23:14:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.2 (Page 2 of 6)
 Grade 1/2 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116	
	n	N* (%)
Leukopenia		
Gender		
Male	12/	76 (15.8)
Female	3/	40 (7.5)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component		
positive	13/	94 (13.8)
negative	2/	13 (15.4)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component		
positive	13/	98 (13.3)
negative	2/	13 (15.4)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_452.sas@@/main/7 03AUG23:14:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.2 (Page 3 of 6)
 Grade 1/2 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116
	n/N* (%)
Pulmonary Toxicity (including pleural effusion and interstitial lung disease)	
Diagnosis	
ASM patients	10/100 (10.0)
MCL patients	3/ 16 (18.8)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_452.sas@@/main/7 03AUG23:14:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.2 (Page 4 of 6)
 Grade 1/2 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116
	n/N* (%)
Pulmonary Toxicity (including pleural effusion and interstitial lung disease)	
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component	
positive	10/ 94 (10.6)
negative	3/ 13 (23.1)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component	
positive	10/ 98 (10.2)
negative	3/ 13 (23.1)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_452.sas@@/main/7 03AUG23:14:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.2 (Page 5 of 6)
Grade 1/2 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
Safety Set

Characteristic	All patients N=116	
	n	N* (%)
Severe infections		
Diagnosis		
ASM patients	58	100 (58.0)
MCL patients	9	16 (56.3)
AHNMD		
Yes	44	79 (55.7)
No	21	35 (60.0)
Missing	2	2 (100.0)
Disease - as per Central histopathologist review		
ASM without AHNMD	15	22 (68.2)
SM-AHNMD	39	73 (53.4)
MCL	13	21 (61.9)
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD		
Yes	33	52 (63.5)
No	34	64 (53.1)
Baseline BM MC percentage		
<5%	1	1 (100.0)
5-30%	27	49 (55.1)
31-50%	10	23 (43.5)
51-75%	16	28 (57.1)
76-100%	13	15 (86.7)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_452.sas@@/main/7 03AUG23:14:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.2 (Page 6 of 6)
Grade 1/2 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
Safety Set

Characteristic	All patients N=116	
	n/N*	(%)
Severe infections		
Age		
<65 years	41/ 65	(63.1)
>=65 years	26/ 51	(51.0)
Gender		
Male	39/ 76	(51.3)
Female	28/ 40	(70.0)
ECOG PS		
0	16/ 22	(72.7)
1	27/ 55	(49.1)
>=2	24/ 39	(61.5)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component		
positive	52/ 94	(55.3)
negative	7/ 13	(53.8)
missing	8/ 9	(88.9)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component		
positive	56/ 98	(57.1)
negative	7/ 13	(53.8)
missing	4/ 5	(80.0)
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component		
positive	16/ 27	(59.3)
negative	12/ 27	(44.4)
missing	39/ 62	(62.9)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_452.sas@@/main/7 03AUG23:14:41

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.3 (Page 1 of 4)
 Grade ≥ 3 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116
	n/N* (%)
Leukopenia	
Diagnosis	
ASM patients	18/100 (18.0)
MCL patients	3/ 16 (18.8)
AHNMD	
Yes	15/ 79 (19.0)
No	5/ 35 (14.3)
Missing	1/ 2 (50.0)
Disease - as per Central histopathologist review	
ASM without AHNMD	4/ 22 (18.2)
SM-AHNMD	13/ 73 (17.8)
MCL	4/ 21 (19.0)
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD	
Yes	10/ 52 (19.2)
No	11/ 64 (17.2)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_453.sas@@/main/6 03AUG23:14:44

Final Version

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

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.3 (Page 2 of 4)
Grade >=3 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
Safety Set

Characteristic	All patients N=116	
	n/N*	(%)
Leukopenia		
Age		
<65 years	11/ 65	(16.9)
>=65 years	10/ 51	(19.6)
Gender		
Male	15/ 76	(19.7)
Female	6/ 40	(15.0)
ECOG PS		
0	2/ 22	(9.1)
1	11/ 55	(20.0)
>=2	8/ 39	(20.5)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component		
positive	16/ 94	(17.0)
negative	3/ 13	(23.1)
missing	2/ 9	(22.2)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component		
positive	17/ 98	(17.3)
negative	3/ 13	(23.1)
missing	1/ 5	(20.0)
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component		
positive	3/ 27	(11.1)
negative	6/ 27	(22.2)
missing	12/ 62	(19.4)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_453.sas@@/main/6 03AUG23:14:44

Final Version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.3 (Page 3 of 4)
 Grade ≥ 3 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116
	n/N* (%)
Severe infections	
Diagnosis	
ASM patients	36/100 (36.0)
MCL patients	1/ 16 (6.3)
AHNMD	
Yes	29/ 79 (36.7)
No	8/ 35 (22.9)
Disease - as per Central histopathologist review	
ASM without AHNMD	6/ 22 (27.3)
SM-AHNMD	28/ 73 (38.4)
MCL	3/ 21 (14.3)
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD	
Yes	18/ 52 (34.6)
No	19/ 64 (29.7)
Baseline BM MC percentage	
<5%	1/ 1 (100.0)
5-30%	15/ 49 (30.6)
31-50%	4/ 23 (17.4)
51-75%	10/ 28 (35.7)
76-100%	7/ 15 (46.7)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_453.sas@@/main/6 03AUG23:14:44

Final Version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.3 (Page 4 of 4)
 Grade ≥ 3 AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116	
	n/N*	(%)
Severe infections		
Age		
<65 years	18/ 65	(27.7)
≥ 65 years	19/ 51	(37.3)
Gender		
Male	28/ 76	(36.8)
Female	9/ 40	(22.5)
ECOG PS		
0	5/ 22	(22.7)
1	17/ 55	(30.9)
≥ 2	15/ 39	(38.5)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component		
positive	35/ 94	(37.2)
negative	1/ 13	(7.7)
missing	1/ 9	(11.1)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component		
positive	35/ 98	(35.7)
negative	1/ 13	(7.7)
missing	1/ 5	(20.0)
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component		
positive	11/ 27	(40.7)
negative	12/ 27	(44.4)
missing	14/ 62	(22.6)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_453.sas@@/main/6 03AUG23:14:44

Final Version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.4 (Page 1 of 2)
 Serious AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116
	n/N* (%)
Severe infections	
Diagnosis	
ASM patients	35/100 (35.0)
MCL patients	1/ 16 (6.3)
AHNMD	
Yes	31/ 79 (39.2)
No	5/ 35 (14.3)
Disease - as per Central histopathologist review	
ASM without AHNMD	3/ 22 (13.6)
SM-AHNMD	29/ 73 (39.7)
MCL	4/ 21 (19.0)
Prior regimen - Prior regimens included prior antineoplastic therapies for SM and/or AHNMD	
Yes	18/ 52 (34.6)
No	18/ 64 (28.1)
Baseline BM MC percentage	
<5%	1/ 1 (100.0)
5-30%	12/ 49 (24.5)
31-50%	5/ 23 (21.7)
51-75%	11/ 28 (39.3)
76-100%	7/ 15 (46.7)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_454.sas@@/main/6 03AUG23:14:48

Final Version

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Novartis AMNOG full Dossier Rydapt CPKC412D2201 (Cut-off date: 24-Aug-2017)

Table 5-4.5.4 (Page 2 of 2)
 Serious AESI - regardless of study drug relationship - subgroup analysis
 Safety Set

Characteristic	All patients N=116	
	n/N*	(%)
Severe infections		
Age		
<65 years	16/ 65	(24.6)
>=65 years	20/ 51	(39.2)
Gender		
Male	25/ 76	(32.9)
Female	11/ 40	(27.5)
ECOG PS		
0	5/ 22	(22.7)
1	18/ 55	(32.7)
>=2	13/ 39	(33.3)
Baseline D816V cKIT mutation in the SM disease component		
positive	35/ 94	(37.2)
negative	0	
missing	1/ 9	(11.1)
Baseline D816 cKIT mutation in the SM disease component		
positive	35/ 98	(35.7)
negative	0	
missing	1/ 5	(20.0)
Baseline D816V cKIT mutation in the AHNMD disease component		
positive	11/ 27	(40.7)
negative	13/ 27	(48.1)
missing	12/ 62	(19.4)

n: Number of patients with event, N*: Number of patients included in the analysis

/vob/CPKC412D/haq/haq_eu_1/pgm/saf/germ_t5_454.sas@@/main/6 03AUG23:14:48

Final Version