

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Quizartinib (VANFLYTA)

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.01.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1.1 Administrative Informationen | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 12 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen..... | 16 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 28 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 31 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 36 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel..... | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 12 |
| Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Quizartinib auf Endpunktebene | 23 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) | 25 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 29 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) | 30 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 31 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 33 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7+3 | Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 7 + Anthrazyklin an drei Tagen |
| allo-HSZT | allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CCAAT | Cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine |
| CEBPA | CCAAT/enhancer binding protein alpha |
| CR | Komplettremission |
| CRc | Zusammengesetzte Komplettremission |
| CRi | Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTX | Standardchemotherapie |
| EFS | Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival) |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| EQ-5D-5L | European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen |
| FLT3 | FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 |
| FMS | Feline McDonough Sarcoma |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| HR | Hazard Ratio |
| HSZT | Hämatopoetische Stammzelltransplantation |
| ICD-10-GM | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification |
| ITD | Internal tandem duplications |
| ITT | Intention to treat |
| JAK2 | Januskinase-2 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--------------------------------------------------------|
| KI | Konfidenzintervall |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| NB | Nicht bestimmbar |
| NE | Nicht erreicht |
| OS | Gesamtüberleben |
| PT | Preferred Term nach MedDRA |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| QLQ-C30 | Quality of Life Questionnaire-Core 30 |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| RFS | Rückfallfreies Überleben |
| RR | Relatives Risiko |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| QTcF | Frequenzkorrigierte QT-Zeit mittels Fridericia-Methode |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Daiichi Sankyo Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Zielstattstraße 48 81379 München Deutschland |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Daiichi Sankyo Europe GmbH |
| Anschrift: | Zielstattstraße 48 81379 München Deutschland |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wirkstoff: | Quizartinib |
| Handelsname: | VANFLYTA |
| ATC-Code: | L01EX11 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 39616 (Quizartinibdihydrochlorid) |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 15623818: VANFLYTA 17,7 mg Filmtabletten 18827622: VANFLYTA 26,5 mg Filmtabletten |
| ICD-10-GM-Code | C92.0, C92.01 |
| Alpha-ID | I95965 (Akute granulozytäre Leukämie), I116127 (Akute minimal differenzierte myeloische Leukämie), I76139 (Akute myeloblastische Leukämie), I95963 (Akute myelogene Leukämie), I17638 (Akute myeloische Leukämie), I132275 (Akute myeloische Leukämie durch ionisierende Strahlung), I132274 (Akute myeloische Leukämie durch Topoisomerase-Typ-II-Inhibitor), I116126 (Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung), I128527 (Akute myeloische Leukämie mit inv3(q21q26.2)), I127472 (Akute myeloische Leukämie mit minimaler Ausreifung), I130416 (Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung), I127470 (Akute myeloische Leukämie mit somatischen CEBPA-Genmutationen), I127471 (Akute myeloische Leukämie mit somatischen NPM1-Genmutationen), I128529 (Akute myeloische Leukämie mit t(3;3)(q21;q26.2)), I128503 (Akute myeloische Leukämie mit t(6;9)(p23;q34)), I129554 (Akute myeloische Leukämie mit t(8;21)(q22;q22)), I128505 (Akute myeloische Leukämie |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>mit t(9;11) (p22;q23)), I132842 (Akute myeloische Leukämie mit t(9;22)(q34.1;q11.2)), I128525 (Akute myeloische Leukämie mit Translokation t(8;16)(p11;p13)), I127469 (Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung), I95964 (Akute myelozytäre Leukämie), I132272 (Alkylanzien-induzierte akute myeloische Leukämie), I17639 (AML [Akute myeloische Leukämie]), I116128 (AML M0), I116129 (AML M1), I116130 (AML M2), I116131 (AML mit t(8;21)), I116132 (AML1/ETO), I132376 (Familiäre akute myeloische Leukämie), I96097 (Granulozytäre Blastzellenleukämie), I132745 (Myeloische Neoplasie mit assoziiertem JAK2-Rearrangement, akute Form), I31089 (Akute myeloische Leukämie in kompletter Remission), I31090 (AML [Akute myeloische Leukämie] in kompletter Remission)</p> |
| <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CEBPA: CCAAT/enhancer binding protein alpha; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; JAK2: Januskinase-2; PZN: Pharmazentralnummer</p> | |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
| VANFLYTA ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist. | 06.11.2023 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; ITD: Internal tandem duplications | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| kein weiteres Anwendungsgebiet | Nicht zutreffend |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patient*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD positiver AML | <ul style="list-style-type: none"> • Eine Induktionstherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin oder ○ <u>Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin ^c</u> • gefolgt von einer Konsolidierungstherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (<u>Cytarabin Monotherapie^c</u> oder Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer <u>allogenen Stammzelltransplantation</u>, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustands und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten. • gefolgt von einer Erhaltungstherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind) ▪ Midostaurin (für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, sowie für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation ^d) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation) ▪ <u>Beobachtendes Abwarten^c</u> unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p> <p>c: Daiichi Sankyo sieht zusätzlich zu den vom G-BA benannten Optionen Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin in der Induktionstherapie, Cytarabin Monotherapie in der Konsolidierungstherapie und Beobachtendes Abwarten in der Erhaltungstherapie als zweckmäßig an.</p> <p>d: Der G-BA hat Midostaurin als ZVT in der Erhaltungstherapie nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, festgelegt. Daiichi Sankyo sieht Midostaurin in der Erhaltungstherapie zusätzlich auch bei Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation als zweckmäßig an.</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: Internal tandem duplications</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 13. Dezember 2023 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Beratungsanforderung 2023-B-272) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Quizartinib im Anwendungsgebiet der neu diagnostizierten Feline McDonough Sarcoma (FMS)-like Tyrosinkinase 3 interne Tandemduplikation (FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication, FLT3-ITD)-positiven AML statt.

Für das zugelassene Anwendungsgebiet von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Eine Induktionstherapie:
 - Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:
 - Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der

AML, des Allgemeinzustands und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.

- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:
 - Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
 - Midostaurin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
 - Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)

unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie

Dieser Festlegung wird nur in Teilen gefolgt. Zusätzlich zu den vom G-BA genannten Optionen sieht Daiichi Sankyo folgende Therapien im AWG als zweckmäßig an:

- ein Therapieregime mit einer Standard-Chemotherapie
- Midostaurin in der Erhaltungstherapie auch für Patient*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation

Therapieregime mit einer Standard-Chemotherapie

Aus Sicht von Daiichi Sankyo stellt ein Therapieregime mit einer Standard-Chemotherapie, bestehend aus einer Induktionstherapie mit Cytarabin und Daunorubicin (7+3 Schema), gefolgt von einer Konsolidierung mit Cytarabin, eine weitere Therapieoption für Patient*innen im AWG dar:

- Zum einen ist eine Standard-Chemotherapie gemäß Fachinformation für Patient*innen mit einer AML zugelassen.
- Darüber hinaus ist bei der Festlegung der zVT der Stellenwert der jeweiligen Therapie im Versorgungsalltag zu berücksichtigen. Auf Basis einer aktuellen Marktforschungsanalyse werden in der Induktionstherapie derzeit fast ein Viertel der FLT3-ITD-positiven Patient*innen mit einem 7+3 Schema, d.h. mit einer Standard-Chemotherapie, behandelt. Somit hat die Standard-Chemotherapie nach wie vor einen relevanten Stellenwert im medizinischen Versorgungskontext und -alltag von FLT3-ITD-positiven Patient*innen.

Midostaurin in der Erhaltungstherapie auch für Patient*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation

Darüber hinaus stellt aus Sicht von Daiichi Sankyo Midostaurin eine weitere Therapieoption in der Erhaltungstherapie für Patient*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation neben Sorafenib dar. Dies begründet sich wie folgt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Midostaurin ist von der EMA ohne Einschränkung für die Induktions-, Konsolidierungs-, sowie Erhaltungstherapie bei FLT3-positiver AML zugelassen
- Laut ELN-Leitlinie können FLT3-ITD-positive AML-Patient*innen, die Midostaurin während der Induktions- und Konsolidierungsphase erhalten haben, Midostaurin als Monotherapie in der Erhaltungstherapie erhalten. Ein möglicher Einsatz von Sorafenib bei dieser Patientengruppe wird in der ELN-Leitlinie hingegen nicht thematisiert.
- Sorafenib ist gemäß Anlage VI, Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie im Off-Label-Use in der AML nicht verordnungsfähig. Die Bewertung durch die Expertengruppe Off-Label zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse von Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Sorafenib kann daher nicht alleinige zVT für Patient*innen nach einer allogenen Stammzelltransplantation sein.
- Midostaurin wird auf Basis einer aktuellen Marktforschungsanalyse als relevante Therapieoption im Versorgungsalltag auch für Patient*innen in der Erhaltungstherapie nach einer allogenen Stammzelltransplantation gesehen.

Zusammenfassend sieht Daiichi Sankyo neben Sorafenib auch Midostaurin als zweckmäßig für FLT3-ITD-positive Patient*innen in der Erhaltungstherapie nach einer allogenen Stammzelltransplantation an.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Quizartinib ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist.

Patient*innen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-ITD-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, befinden sich in einer potenziell kurativen Behandlungssituation. Ziel der medikamentösen Therapie ist eine Verlängerung der Überlebenszeit, das Erreichen einer Remission und die Vermeidung eines Rückfalls bei möglichst guter Erhaltung der Lebensqualität.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) liegt bei Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher mit den Standardtherapien bei weniger als zwei Jahren. Daraus erschließt sich ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für diese Patient*innen, insbesondere solchen Therapien, die einen relevanten Überlebensvorteil erzielen können.

Neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ist besonders in der hier vorliegenden potenziell kurativen Therapiesituation das Erreichen eines Therapieansprechens und einer möglichst langen Zeit in Remission, d. h. eine möglichst lange Zeit bis zum Krankheitsrückfall, von erheblicher Bedeutung für Patient*innen. Die Erhebung des rückfallfreien Überlebens (RFS) wird bei Patient*innen mit einer Remission in der Induktionsphase durchgeführt. Die Remission in der Induktionsphase geht mit einer Verbesserung und Stabilisierung der Krankheitssymptomatik und einer Verlängerung der Zeit bis zur Progression einher. Dagegen führt ein Rückfall zu einer für die Patient*innen spürbaren Verschlechterung der Symptomatik. Zusätzlich bedeutet ein Rückfall für diese Patient*innen eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose und weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen. Die Patient*innen müssen sich nun mit der abermals verschlechterten Prognose und kürzerem Überleben auseinandersetzen, was mit starken seelischen Folgen einhergeht. In der Gesamtheit führt ein Rückfall nach einer Remission zu einer schlechteren Prognose und einem verkürzten Überleben dieser Patient*innen. Außerdem kann ein Rückfall schwerwiegende körperliche und seelische Folgen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

haben und sich potenziell negativ auf die Lebensqualität auswirken. Deshalb ist der Endpunkt RFS patientenrelevant.

Die ereignisfreie Zeit ist für Patient*innen aufgrund verringerter Morbidität positiv erlebbar und ein wichtiges Kriterium in der Bewertung des Therapieerfolgs. Durch die Einbeziehung des Therapieversagens oder Entstehung eines Rezidivs ermöglicht das EFS die Beurteilung des Therapieerfolgs über das reine Überleben hinaus, welches möglicherweise durch supportive Therapien verlängert wird, obwohl keine Remission erreicht wurde. Daher ist das EFS auch ein bedeutender Faktor in der Therapieentscheidung. Auch die EMA erkennt eine Verlängerung des EFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens im Anwendungsgebiet an.

Das Ansprechen wird durch verschiedene morphologische Kriterien beschrieben, wie zum Beispiel die Reduktion der Blasten im Knochenmark. Tritt diese Remission ein, kann die Zeit bis zur Progression verlängert und die bestehende Symptomatik verbessert oder stabilisiert werden. Die Bestimmung des Ansprechens basiert bei Patient*innen mit AML primär auf dem Erreichen der Komplettremission (CR) sowie der morphologischen kompletten Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi) nach der Induktion.

Der Zusammenhang zwischen Auftreten einer Komplettremission während der Induktionstherapie und einer positiven Fünfjahresüberlebensrate bei neu diagnostizierten AML-Patient*innen konnte in einer Studie gezeigt werden. Tritt während des ersten Induktionszyklus durch eine Behandlung mit konventioneller Chemotherapie kein Ansprechen auf, haben die Patient*innen nahezu keine Aussicht auf Heilung. Die Wahrscheinlichkeit für die Durchführbarkeit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT), welche einen weiteren kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellt, kann durch ein langes und dauerhaftes Auftreten einer Komplettremission erhöht werden. Wenn durch die Induktionstherapie keine Komplettremission erreicht wird und deshalb keine allo-HSZT durchgeführt wird, gibt es für die Patient*innen nur noch wenige Therapieoptionen, welche meist kein kuratives Therapieziel mehr verfolgen.

Zusätzlich begünstigt das Auftreten einer Komplettremission während der Induktionstherapie ein langes rückfallfreies Überleben, da ein Rezidiv in der Regel in den ersten zwei Jahren auftritt. Somit sinkt mit zunehmender Dauer der CR das Risiko für ein Rezidiv.

Ziel der Therapie ist nicht nur die Verbesserung krankheitsassoziierter Symptome, sondern in der Onkologie besonders der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die in den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen) und EQ-5D-5L VAS erfassten Aspekte der Symptome, zum Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind direkt für die Patient*innen erfahrbar und deshalb von unmittelbarer Patientenrelevanz. Vor diesem Hintergrund stellt eine Stabilisierung der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel dar und ist entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bzw. VerO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel unmittelbar patientenrelevant. Auch die Vermeidung von Nebenwirkung ist entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bzw. VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel unmittelbar patientenrelevant.

Die neu diagnostizierte AML mit FLT3-ITD-Mutation, für die eine Standard-Induktionstherapie in Frage kommt, ist eine seltene Erkrankung mit schlechter Prognose. Die wenigen Therapieoptionen, die bisher verfügbar sind, sind nicht zielgerichtet für eine FLT3-ITD-Mutation. Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die eine gute Wirksamkeit mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil und einer Erhaltung der Lebensqualität verknüpfen. Quizartinib trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei.

Die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Quizartinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der in Modul 4A dargestellten Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie QuANTUM-First (Datenschnitt: 13. August 2021). Die im Vergleichsarm der Studie gegebene Standardchemotherapie besitzt nach wie vor einen relevanten Stellenwert im medizinischen Versorgungskontext und -alltag von FLT3-ITD-positiven AML Patient*innen. Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Quizartinib direkt gegenüber der in Abschnitt 1.4 hergeleiteten zVT abzuleiten.

Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 1-7 dargestellt. Die Ergebnisse der Studie QuANTUM-First sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der VerfO als patientenrelevanter Endpunkt. Eine Verlängerung des Überlebens ist für erkrankte Patient*innen von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

In der Studie QuANTUM-First betrug das mediane OS der Patient*innen unter Quizartinib 31,9 Monate und war damit 16,8 Monate länger als bei Patient*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 15,1 Monaten (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,78 [0,62; 0,98], $p = 0,0324$). Damit war das Risiko zu versterben, mit Quizartinib + Standardchemotherapie (CTX) um 22 % gegenüber Placebo + CTX reduziert. Darüber hinaus ist die Wahrscheinlichkeit, 48-Monate zu überleben unter Quizartinib 48,4 % und damit 11,4 %-Punkte höher als bei Patient*innen im Vergleichsarm mit 37,0 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war 1,3-mal so hoch.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in der Studie QuANTUM-First unter Behandlung mit Quizartinib gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des OS um im Median 16,8 Monate und die deutliche Verbesserung für das 48-Monate-Überleben stellen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer für die Patient*innen dar.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Quizartinib gegenüber der zVT.

Morbidität

Rückfallfreies Überleben

Der dokumentierte Rückfall der AML bedeutet eine deutliche Verschlechterung der Chance auf Heilung und der Prognose. Dies hat auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität von Patient*innen. Damit ist eine Verlängerung der Zeit bis zum Rückfall unmittelbar patientenrelevant und als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt.

In der Studie QuANTUM-First führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX bei Patient*innen, die in der Induktionsphase eine zusammengesetzte Komplettremission (CRc) erreicht haben, im Vergleich zur zVT zu einer 28 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,54; 0,95], $p = 0,0213$). Das mediane rückfallfreie Überleben (RFS) war im Quizartinib-Arm 28,5 Monate und war damit 15,9 Monate länger als bei Patient*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,6 Monaten. Dies entspricht einer Verdopplung der Zeit bis zum Rückfall.

In einer Sensitivitätsanalyse, bei der das RFS für Patient*innen, die in der Induktionsphase eine CR erreichten, untersucht wurde, führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT sogar zu einer 39 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85], $p = 0,0028$). Das mediane RFS war im Quizartinib-Arm 39,3 Monate und war damit 25,7 Monate länger als bei Patient*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 13,6 Monaten. Dies entspricht einer Verdreifachung der Zeit bis zum Rückfall.

Die in der Studie QuANTUM-First unter Behandlung mit Quizartinib gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des RFS lässt sich als eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegenden Endpunkt innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt RFS resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Quizartinib gegenüber der zVT.

Ereignisfreies Überleben

In der Studie QuANTUM-First führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX zu einer Verringerung des Risikos für ein EFS-Ereignis (Therapieversagen, Rückfall oder Tod) im Vergleich zu Placebo + CTX. In der primären EFS-Analyse, die durch ein Nichterreichen einer CR innerhalb von 42 Tagen nach dem Beginn des letzten Induktionszyklus definiert ist, haben 198 Patient*innen (73,9 %) im Quizartinib-Arm ein EFS-Ereignis, wobei das mediane EFS bei 0,03 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 213 EFS-Ereignisse auf (78,6 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 0,71 Monaten. Die geringe mediane Zeit bis zum Ereignis ist für diese strenge Definition mit einer Bewertung des Therapieversagens zu Studienbeginn zu erwarten. Das Risiko für ein EFS-Ereignis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,75; 1,11], $p = 0,2371$). In Sensitivitätsanalysen (siehe Modul 4A Abschnitt 4.3.1.3.1.2) konnte ein verbessertes EFS durch Quizartinib + CTX gezeigt werden.

Für den als schwerwiegend eingestuften Morbiditätsendpunkt ereignisfreies Überleben ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Remission

In der hier vorliegenden, potenziell kurativen Behandlungssituation ist das Erreichen einer Remission und eine möglichst lange Dauer der Remission von erheblicher Bedeutung für die Patienten, da dies die Möglichkeit der Heilung aufrechterhält. Dies hat auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität von Patient*innen. Damit ist eine Verlängerung der Zeit in Remission unmittelbar patientenrelevant und als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt.

In der Studie QuANTUM-First führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX gegenüber der zVT zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden beim Erreichen einer Remission (CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster, CR nach Induktion und CRc nach Induktion).

Bei Patient*innen, die eine CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster erreicht haben, führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT jedoch zu einer 46 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben und damit einer länger anhaltenden CR (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,37; 0,78]). Die mediane Dauer der CR war im Quizartinib-Arm 47,7 Monate und damit 35,3 Monate länger als bei Patient*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,4 Monaten. Dies entspricht einer Vervierfachung der Zeit in Remission. Dies ist vor dem Hintergrund der potenziell kurativen Therapiesituation von besonderer Bedeutung.

Auch bei Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreicht haben, führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT zu einer 38 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben und damit einer länger anhaltenden CR (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]). Die mediane Dauer der CR war im Quizartinib-Arm 38,6 Monate und war damit 26,2 Monate länger als bei Patient*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,4 Monaten. Dies entspricht einer Verdreifachung der Zeit in Remission. Die Analyse der Dauer der CRc bei Patient*innen, die eine CRc nach Induktion erreicht haben, bestätigt dieses Ergebnis.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

So führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT zu einer 26 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben und damit einer länger anhaltenden CRc (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,56; 0,98]). Die mediane Dauer der CRc war im Quizartinib-Arm 27,2 Monate und war damit 14,8 Monate länger als bei Patient*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,4 Monaten. Dies entspricht einer Verdopplung der Zeit in CRc.

Die in der Studie QuANTUM-First unter Behandlung mit Quizartinib gegenüber der zVT erzielte Verlängerung der Dauer der Remission lässt sich als eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegenden Endpunkt innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt Dauer der CR und CRc resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Quizartinib gegenüber der zVT.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich unter Quizartinib + CTX im Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Placebo + CTX. Dass sich der Gesundheitszustand unter Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Als weiteres Instrument zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei onkologischen Patient*innen dienen in der Studie QuANTUM-First der validierte Fragebogen QLQ-C30 (Items und Symptomskalen). Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien.

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich unter Quizartinib + CTX im Endpunkt patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 für kein Item oder Symptomskala ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Placebo + CTX. Dass sich die Symptomatik unter Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich unter Quizartinib + CTX im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 weder für den Globalen Gesundheitsstatus noch für eine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Placebo + CTX. Dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Sicherheit

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich in der Analyse der Endpunkte zu Sicherheit für die Kategorie unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), weder ein geringerer noch höherer Schaden durch die Behandlung mit Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX. Dies ist vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Erfolg anzusehen. In der Kategorie UE, die zum Therapieabbruch führten, ergab sich für eine Behandlung mit Quizartinib + CTX ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Placebo + CTX, der jedoch vor dem Hintergrund des Erhalts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht als Nachteil für die Patient*innen bewertet wird.

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT ließen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Quizartinib + CTX gegenüber der zVT beobachten. Wichtig ist daher insbesondere die Bewertung der Hauptkategorien „schwere UE“ und „schwerwiegende UE“. Für schwerwiegende UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Sicherheitsprofil. Bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigten sich statistisch signifikante Nachteile bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Neutropenie, SOC Untersuchungen, PT Neutrophilenzahl erniedrigt und SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Quizartinib kann aufgrund seines Wirkmechanismus einen myelosuppressiven Effekt haben, wodurch z. B. die Komplettremission mit unvollständiger Regeneration der Neutrophilen oder Thrombozyten (CRi) verzögert sein kann. Eine Neutropenie ist typisch im Rahmen einer AML und im klinischen Alltag gut handhabbar.

Zudem zeigten sich in der Studie QuANTUM-First in den Fragebögen EQ-5D-5L VAS sowie EORTC QLQ-C30 keine Nachteile für Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX. Dies spricht dafür, dass sich potenzielle Nebenwirkungen einer Therapie mit Quizartinib im Allgemeinen nicht negativ auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient*innen auswirken.

Alle unerwünschten Ereignisse können durch Überwachung und Dosisanpassungen gut kontrolliert werden. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV **kein geringerer oder höherer Schaden** für Quizartinib + CTX gegenüber der zVT.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Quizartinib auf Endpunktebene

| Endpunkt | Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a | | Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| | Quizartinib | Placebo | | |
| Mortalität | | | | |
| OS | 133/268 (49,6) 31,9 [21,0; NB] Überleben bei 48 Monaten (KM-Schätzer): 48,4 % | 158/271 (58,3) 15,1 [13,2; 26,2] Überleben bei 48 Monaten (KM-Schätzer): 37,0 % | HR: 0,78 [0,62; 0,98] 0,0324 Differenz im Überleben bei 48 Monaten: 11,4 [1,8; 21,0] Prozentpunkte | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| Morbidität | | | | |
| RFS (für Patienten, die eine CR erreicht haben) | 65/147 (44,2) 39,3 [22,6; NB] | 88/150 (58,7) 13,6 [9,7; 23,7] | HR: 0,61 [0,44; 0,85] 0,0028 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| RFS (für Patienten, die eine CRc erreicht haben) | 95/192 (49,5) 28,5 [18,5; NB] | 102/176 (58,0) 12,6 [9,7; 23,7] | HR: 0,72 [0,54; 0,95] 0,0213 | |
| EFS | 198/268 (73,9) 0,03 [0,03; 0,95] | 213/271 (78,6) 0,71 [0,03; 3,42] | HR: 0,92 [0,75; 1,11] 0,2371 | Kein Zusatznutzen belegt |
| CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster | 114/268 (42,5) – | 132/271 (48,7) – | RR: 0,87 [0,73; 1,05] 0,1612 | Kein Zusatznutzen belegt |
| CR nach Induktion | 147/268 (54,9) – | 150/271 (55,4) – | RR: 0,99 [0,85; 1,15] 0,9124 | |
| CRc nach Induktion | 192/268 (71,6) – | 176/271 (64,9) – | RR: 1,10 [0,98; 1,24] 0,0912 | |
| Dauer der CR (bei Erreichen einer CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster) | 45/114 (39,5) 47,7 [27,9; NB] | 75/132 (56,8) 12,4 [8,0; 29,5] | HR ^d : 0,54 [0,37; 0,78] – | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Dauer der CR (bei Erreichen einer CR nach Induktion) | 65/147 (44,2) 38,6 [21,9; NB] | 88/150 (58,7) 12,4 [8,8; 22,7] | HR ^d : 0,62 [0,45; 0,86] – | |
| Dauer der CRc (bei Erreichen einer CRc nach Induktion) | 95/192 (49,5) 27,2 [17,7; NB] | 102/176 (58,0) 12,4 [8,7; 22,7] | HR ^d : 0,74 [0,56; 0,98] – | Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen |
| Patientenberichtete Morbidität – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | | | | |
| <i>EQ-5D-5L VAS</i> | | | | |
| EQ-5D-5L VAS | 43/251 (17,1) NE [NB; NB] | 33/252 (13,1) NE [NB; NB] | HR: 1,43 [0,89; 2,29] 0,1343 | Kein Zusatznutzen belegt |
| <i>Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30</i> | | | | |
| Fatigue | 85/251 (33,9) 18,9 [6,2; NB] | 78/252 (31,0) NE [6,7; NB] | HR: 1,12 [0,82; 1,53] 0,5007 | Kein Zusatznutzen belegt |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a | | Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| | Quizartinib | Placebo | | |
| Übelkeit und Erbrechen | 91/251 (36,3) 10,5 [5,5; 22,6] | 92/253 (36,4) 4,9 [3,2; NB] | HR: 0,94 [0,70; 1,26] 0,6435 | |
| Schmerz | 96/252 (38,1) 7,6 [4,6; 16,1] | 84/253 (33,2) 11,5 [5,3; 38,0] | HR: 1,28 [0,95; 1,73] 0,1058 | |
| Dyspnoe | 71/252 (28,2) 30,3 [8,8; NB] | 58/253 (22,9) NE [12,6; NB] | HR: 1,24 [0,87; 1,77] 0,2263 | |
| Schlaflosigkeit | 79/252 (31,3) NE [8,8; NB] | 78/253 (30,8) 25,8 [9,9; NB] | HR: 1,04 [0,75; 1,43] 0,8308 | |
| Appetitlosigkeit | 73/252 (29,0) NE [14,1; NB] | 74/253 (29,2) NE [7,1; NB] | HR: <1,00 [0,71; 1,39] 0,9627 | |
| Verstopfung | 71/252 (28,2) NE [10,4; NB] | 79/253 (31,2) 19,3 [5,7; NB] | HR: 0,89 [0,64; 1,23] 0,4876 | |
| Diarrhö | 57/252 (22,6) NE [22,3; NB] | 54/253 (21,3) NE [32,5; NB] | HR: 1,01 [0,69; 1,47] 0,9837 | |
| Finanzielle Schwierigkeiten | 82/248 (33,1) 13,6 [6,6; NB] | 78/252 (31,0) 13,3 [5,6; NB] | HR: 1,04 [0,75; 1,42] 0,8407 | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung | | | | |
| <i>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus</i> | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 54/252 (21,4) NE [NB; NB] | 60/253 (23,7) NE [NB; NB] | HR: 0,86 [0,59; 1,25] 0,4151 | Kein Zusatznutzen belegt |
| Körperliche Funktion | 90/249 (36,1) 11,0 [4,8; NB] | 91/252 (36,1) 7,1 [4,1; NB] | HR: 0,99 [0,73; 1,33] 0,9609 | |
| Rollenfunktion | 84/251 (33,5) 22,3 [5,1; NB] | 80/251 (31,9) NE [4,7; NB] | HR: 1,06 [0,78; 1,45] 0,7173 | |
| Emotionale Funktion | 64/252 (25,4) NE [25,3; NB] | 51/253 (20,2) NE [NB; NB] | HR: 1,30 [0,89; 1,88] 0,1670 | |
| Kognitive Funktion | 89/252 (35,3) 13,1 [4,6; NB] | 94/253 (37,2) 4,9 [3,6; 13,6] | HR: 0,94 [0,70; 1,27] 0,6752 | |
| Soziale Funktion | 83/251 (33,1) NE [6,6; NB] | 86/253 (34,0) NE [4,3; NB] | HR: 0,95 [0,70; 1,29] 0,7276 | |
| Sicherheit | | | | |
| UE | 264/265 (99,6) 0,3 [0,3; 0,4] | 265/268 (98,9) 0,3 [0,3; 0,4] | HR: 1,00 [0,84; 1,20] 0,8817 | Kein geringerer oder höherer Schaden |
| SUE | 143/265 (54,0) 5,9 [3,3; 12,0] | 123/268 (45,9) 6,9 [4,6; 10,7] | HR: 1,08 [0,85; 1,39] 0,5264 | |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 244/265 (92,1) 0,3 [0,2; 0,4] | 240/268 (89,6) 0,3 [0,2; 0,3] | HR: 0,89 [0,74; 1,07] 0,2037 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] ^a | | Effektschätzer [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| | Quizartinib | Placebo | | |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | 54/265 (20,4) NE [NB; NB] | 23/268 (8,6) NE [NB; NB] | HR: 2,14 [1,31; 3,50] 0,0019 | |
| <p>Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10⁹/l, ≥ 40 × 10⁹/l).</p> <p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test d: Berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RFS: Rückfallfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p> | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patient*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | ja |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; ITD: Internal tandem duplications</p> | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die AML ist eine aggressive und schnell voranschreitende Erkrankung, die unbehandelt innerhalb von wenigen Monaten zum Tod führt. Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand sowie Mutationstyp. Aufgrund der schlechten Prognose und der begrenzten Therapieoptionen für Patient*innen in der vorliegenden Therapiesituation besteht derzeit ein dringender Bedarf an neuen, wirksamen und zielgerichteten Therapieoptionen.

Die Behandlung neu diagnostizierter AML-Patient*innen mit einer FLT3-ITD-Mutation, die mit einer Standard-Induktionstherapie behandelt werden können, erfolgt mit einem potenziell kurativen Ansatz. Bisher gibt es keine alternative Therapieoption, die zielgerichtet bei Patient*innen mit einer FLT3-ITD-Mutation wirkt. Quizartinib stellt die einzige zugelassene und wirksame FLT3-ITD-Mutations-spezifische Therapieoption zur zielgerichteten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Mit der Studie QuANTUM-First konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Quizartinib in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um 16,8 Monate und statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 22 % sowie deutlichen Verbesserung des 48-Monate-Überlebens um 11,4 %-Punkte. Dies ist vor dem Hintergrund des potenziell kurativen Therapieansatzes besonders bedeutsam.
- Deutliche Verbesserung des Therapieansprechens mit einer Verlängerung der rückfallfreien Zeit um 25,7 Monate und der Dauer der Komplettremission um 26,2 Monate bei Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten. Bei Patient*innen mit Komplettremission nach Induktion mit 42-Tage Fenster zeigt sich mit einer um 35,3 Monate längeren Dauer der CR ebenfalls eine deutliche Verbesserung. Auch bei Patient*innen mit einer zusammengesetzten Komplettremission zeigt sich mit einer um 15,9 Monate längeren rückfallfreien Zeit und einer um 14,8 Monate längeren Dauer der CR ebenfalls eine deutliche Verbesserung.

Für die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dies kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden. In der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und handhabbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens für Quizartinib im Vergleich zur zVT und ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Quizartinib umfasst erwachsene Patient*innen mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist.

Neu diagnostizierte AML Patient*innen, die für eine intensive Therapie geeignet sind, werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Für diese Patient*innen gibt es jedoch derzeit nur eine sehr begrenzte Auswahl an zugelassenen und gut wirksamen Therapieoptionen, während kein zugelassenes Arzneimittel existiert, das selektiv gegen die prognostisch besonders ungünstige FLT3-ITD-positiv AML wirkt.

Quizartinib stellt die erste zugelassene Therapie bei einer neu diagnostizierten FLT3-ITD-Mutation dar, deren Wirkmechanismus sich spezifisch gegen die FLT3-ITD Mutation richtet.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die AML stellt eine prognostisch ungünstige Erkrankung dar, welche sehr rasch fortschreitet und unbehandelt innerhalb von wenigen Monaten zum Tod führt. Patient*innen im Anwendungsgebiet der FLT3-ITD-positiven AML haben eine kürzere Dauer einer Komplettemission, ein höheres Risiko für ein Rezidiv und eine kürzere Überlebensrate als Patient*innen ohne FLT3-ITD Mutation. Das mediane Gesamtüberleben bei Patient*innen mit einer FLT3-ITD-positiven AML beträgt weniger als zwei Jahre.

Derzeit steht nur eine sehr begrenzte Auswahl an zugelassenen und gut wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung. Midostaurin ist aktuell die einzige zielgerichtete Therapieoption mit einer Zulassung für Patient*innen mit FLT3-positiver AML, welche die gesamte Therapiefolge von Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungsphase umfasst. Dabei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ist Midostaurin ein Multikinasehemmer, der sich nicht spezifisch und selektiv gegen die FLT3-ITD Mutation richtet.

Trotz neuer Behandlungsoptionen in den letzten Jahren besteht ein ungedeckter Bedarf an zielgerichteten, wirksamen und verträglichen Therapien für die Behandlung neu diagnostizierter erwachsener Patient*innen mit FLT3-ITD-positiver AML.

Quizartinib erfüllt die Ziele einer Therapie bei der neu diagnostizierten FLT3-ITD-positiven AML, bei der das Erreichen und die langfristige Stabilisierung einer Komplettremission, und somit eine Reduktion des Rezidivrisikos, einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und einer Verlängerung der Lebensdauer bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund stehen.

Quizartinib leistet durch seinen hoch potenten Wirkmechanismus, der selektiv die FLT3-ITD und damit die Proliferation sowie die Unterdrückung der Apoptose und Differenzierung der Blasten hemmt, einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs bei Patient*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patient*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | 293 bis 405 ^b |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die GKV-Zielpopulation stellt eine deutliche Überschätzung der tatsächlichen Anzahl der behandelten Patient*innen über alle Therapiephasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung im AWG dar. Von den Patient*innen in der Induktionsphase erhalten nur ca. 65 % eine nachfolgende Konsolidierungstherapie. Von den Patient*innen in der Konsolidierungsphase erhalten nur ca. 65 % eine nachfolgende Erhaltungstherapie.</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; AWG: Anwendungsgebiet; FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ITD: Internal tandem duplications</p> | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patient*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | Quizartinib wird angewendet in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist. | beträchtlich | 293 bis 405 ^b |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die GKV-Zielpopulation stellt eine deutliche Überschätzung der tatsächlichen Anzahl der behandelten Patient*innen über alle Therapiephasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung im AWG dar. Von den Patient*innen in der Induktionsphase erhalten nur ca. 65 % eine nachfolgende Konsolidierungstherapie. Von den Patient*innen in der Konsolidierungsphase erhalten nur ca. 65 % eine nachfolgende Erhaltungstherapie.</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; AWG: Anwendungsgebiet; FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ITD: Internal tandem duplications</p> | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| Induktionstherapie | | |
| A | Erwachsene Patient*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | Quizartinib: 8.694,51 € bis 17.389,02 € Cytarabin: 790,18 € bis 1.670,54 € Daunorubicin: 1.257,15 € bis 1.839,84 € € <u>Summe:</u> 10.741,84 € bis 20.899,40 € |
| Konsolidierungstherapie | | |
| A | Erwachsene Patient*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | Quizartinib: 8.694,51 € bis 34.778,04 € Cytarabin: 1.275,54 € bis 7.579,68 € <u>Summe:</u> 9.970,05 € bis 42.357,72 € |
| Erhaltungstherapie | | |
| A | Erwachsene Patient*innen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | 1. Behandlungsjahr: 17.333,37 € bis 190.667,07 € Folgejahr: |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b |
|------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| | | 0,00 € bis 225.333,81 € |
| | | <u>Gesamt:</u> 17.333,37 € bis 624.001,32 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Therapiekosten pro Patient stellen die maximalen Kosten dar, wenn alle infrage kommenden Patienten über alle Behandlungsphasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung mit Quizartinib behandelt würden. Es ist davon auszugehen, dass die in der Tabelle dargestellten Behandlungskosten eine Überschätzung der tatsächlichen Behandlungskosten pro Patient darstellen. Rationale: Es ist zu erwarten, dass die tatsächliche Anzahl der Behandlungszyklen pro Behandlungsphase im Versorgungskontext unter der maximal möglichen Anzahl von Zyklen pro Behandlungsphase gemäß der Fachinformation liegt.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; ITD: Internal tandem duplications

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| Induktionstherapie | | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin | Zur Induktion der Remission bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen | Cytarabin: 790,18 € bis 1.670,54 € Daunorubicin: 1.257,15 € bis 1.839,84 € <u>Summe:</u> 2.047,33 € bis 3.510,38 € |
| A | Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | Midostaurin in Kombination mit Cytarabin und Doxorubicin | Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin | Midostaurin: 15.079,76 € Cytarabin: 790,18 € bis 1.670,54 € Daunorubicin: 1.257,15 € bis 1.839,84 € <u>Summe:</u> 17.127,09 € bis 18.590,14 € |
| Konsolidierungstherapie | | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | Cytarabin Monotherapie | Zur Induktion der Remission bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen | 1.275,54 € bis 7.579,68 € |
| A | Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | Midostaurin in Kombination mit Cytarabin | Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit mit Cytarabin zur Konsolidierung | Midostaurin: 15.079,76 € bis 30.159,52 € Cytarabin: 1.275,54 € bis 7.579,68 € <u>Summe:</u> 16.355,30 € bis 37.739,20 € |
| A | Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3- | Allogene Stammzelltransplantation | - | 55.175,55 € bis 163.872,06 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | ITD-positiver AML | | | |
| Erhaltungstherapie | | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | Azacitidin | bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine komplette Remission (complete remission, CR) oder eine komplette Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes (complete remission with incomplete blood count recovery, CRi) nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben. | 16.614,29 € bis 215.985,77 € |
| A | Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | Midostaurin | Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, als Rydapt-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission | <u>1. Behandlungsjahr:</u> 15.079,76 € bis 180.957,12 € <u>Folgejahr:</u> 0,00 € bis 60.319,04 € <u>Gesamt:</u> 15.079,76 € bis 180.957,12 € |
| A | Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML | Sorafenib | - | 4.930,52 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission; CRi: Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration; FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITD: Internal tandem duplications</p> | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risikomanagement-Plan (RMP) von VANFLYTA beschrieben.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat. Vor dem Therapiebeginn mit VANFLYTA muss bei den Patienten das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML mithilfe eines für den beabsichtigten Zweck vorgesehenen In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung bestätigt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML durch einen alternativen validierten Test bestätigt werden.

Vor Behandlungsbeginn sollten EKG durchgeführt und Elektrolytanomalien korrigiert werden.

Dosierung

VANFLYTA ist in Kombination mit einer Standardchemotherapie in einer Dosis von 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) einmal täglich zwei Wochen lang in jedem Induktionstherapiezyklus anzuwenden. Patienten, die eine vollständige Remission (CR, complete remission) oder eine CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi, complete remission with incomplete haematologic recovery) erreichen, sollen VANFLYTA in einer Dosis von 35,4 mg einmal täglich zwei Wochen lang in jedem Zyklus der Konsolidierungstherapie erhalten und anschließend eine Erhaltungstherapie mit VANFLYTA allein, die mit 26,5 mg einmal täglich begonnen wird. Nach zwei Wochen ist die Erhaltungsdosis auf 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) einmal täglich zu erhöhen, wenn das nach der Fridericia-Formel korrigierte QT-Intervall (QTcF) ≤ 450 ms beträgt. Die Mono-Erhaltungstherapie kann über bis zu 36 Zyklen durchgeführt werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verlängerung des QT-Intervalls

Quizartinib ist mit einer Verlängerung des QT-Intervalls verbunden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Verlängerung des QT-Intervalls kann das Risiko für ventrikuläre

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arrhythmien oder Torsade de Pointes erhöhen. Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom und/oder einer Vorgeschichte mit Torsade de Pointes waren von dem Quizartinib-Entwicklungsprogramm ausgeschlossen. VANFLYTA darf bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom nicht angewendet werden. VANFLYTA ist bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für das Auftreten eines verlängerten QT-Intervalls mit Vorsicht anzuwenden. Dies schließt auch Patienten ein, bei denen eine nicht eingestellte oder signifikante kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt (z. B. Herzblock zweiten oder dritten Grades (ohne Schrittmacher) in der Anamnese, Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten, unkontrollierte Angina pectoris, unkontrollierte Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz, Vorgeschichte mit klinisch relevanten ventrikulären Arrhythmien oder Torsade de Pointes) und Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen. Die Elektrolytwerte sollten im Normalbereich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Behandlung mit VANFLYTA darf nicht begonnen werden, wenn das QTcF-Intervall länger als 450 ms ist. Während der Induktion und Konsolidierung sollten EKG vor Therapiebeginn und dann einmal wöchentlich während der Quizartinib-Behandlung oder je nach klinischer Indikation auch häufiger durchgeführt werden. Während der Erhaltung sollten EKG vor der Therapieeinleitung und dann einmal wöchentlich im ersten Monat nach der Einleitung und Erhöhung der Dosis und danach je nach klinischer Indikation durchgeführt werden. Die Anfangsdosis der Erhaltungstherapie darf nicht erhöht werden, wenn das QTcF-Intervall länger als 450 ms ist (siehe Tabelle 1 in der Fachinformation).

Bei Patienten, bei denen eine Verlängerung des QT-Intervalls mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie auftritt, ist VANFLYTA dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 in der Fachinformation).

Bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für das Auftreten eines verlängerten QT-Intervalls und von Torsade de Pointes ist eine häufigere Überwachung des QT-Intervalls mittels EKG erforderlich.

Vor und während der Behandlung mit VANFLYTA muss eine Überwachung auf Hypokaliämie und Hypomagnesiämie und eine entsprechende Korrektur erfolgen. Bei Patienten mit Diarrhoe oder Erbrechen sind eine häufigere Überwachung der Elektrolytwerte und häufigere EKG durchzuführen.

EKG-Überwachung bei Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern

Bei gleichzeitiger Anwendung von VANFLYTA mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, sind häufigere Überwachungen mittels EKG erforderlich (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren

Die Dosis von VANFLYTA muss bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren reduziert werden, da diese die Bioverfügbarkeit von Quizartinib erhöhen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Infektionen bei älteren Patienten

Tödliche Infektionen unter Quizartinib traten bei älteren Patienten (d. h. über 65 Jahre) häufiger auf als bei jüngeren Patienten, insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung. Patienten über 65 Jahre sollten während der Induktion engmaschig auf das Auftreten von schweren Infektionen überwacht werden.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund von Erfahrungen aus tierexperimentellen Untersuchungen kann Quizartinib embryofetale Schädigungen verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich daher innerhalb von 7 Tagen vor dem Beginn einer Behandlung mit VANFLYTA einem Schwangerschaftstest unterziehen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 7 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit VANFLYTA sowie für mindestens 4 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis wirksam verhüten (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Therapiepass

Der verordnende Arzt muss mit dem Patienten über die Risiken der VANFLYTA-Behandlung sprechen. Der Patient erhält mit jedem Rezept einen Therapiepass (in der Arzneimittelpackung enthalten).

Informationen zum Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen VANFLYTA in den Verkehr gebracht wird, allen medizinischen Fachkräften und Patient*innen/Pflegekräften, die voraussichtlich VANFLYTA verschreiben, ausgeben oder anwenden, ein Informationspaket inklusive Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zur Verlängerung des QTc-Intervalls einschließlich Dosisanpassungen, Unterbrechung, oder Beendigung der Behandlung, und zu Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren.