

# Quizartinib (akute myeloische Leukämie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-16

Version: 1.0

Stand: 25.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1771

DOI: 10.60584/A24-16

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Quizartinib (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

01.02.2024

## Interne Projektnummer

A24-16

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-16>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Quizartinib (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-16>.

### **Schlagwörter**

Quizartinib, Leukämie – Myeloische – Akute, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Quizartinib, Leukemia – Myeloid – Acute, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Simon Bogner
- Christiane Balg
- Tobias Effertz
- Moritz Felsch
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Min Ripoll

# Inhaltsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| <b>1</b>   |              |
| <b>Hintergrund.....</b>  | <b>1</b>     |
| <b>1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>                                    | <b>1</b>     |
| <b>1.2    Verlauf des Projekts.....</b>  | <b>1</b>     |
| <b>1.3    Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>                             | <b>2</b>     |
| <b>1.4    Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>                            | <b>2</b>     |
| <b>2</b>   |              |
| <b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>                   | <b>4</b>     |
| <b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>   | <b>I.1</b>   |
| <b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b> | <b>II.1</b>  |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Quizartinib ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD (FMS-like Tyrosine Kinase 3-interne Tandemduplikation)-positiv ist.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Quizartinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Teil I – Nutzenbewertung</b>  |  |
|--|--|
| Kapitel I 1  | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>   |
| Kapitel I 2 bis I 5  | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>   |
| <b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> |  |
| Kapitel II 1 und II 2  | <p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul> |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer   |  |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.



## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name               | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Schmidt-Wolf, Ingo | ja      | nein    | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| <b>I Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>I.3</b>   |
| <b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>I.4</b>   |
| <b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>  | <b>I.5</b>   |
| <b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>                            | <b>I.6</b>   |
| <b>I 2 Fragestellung.....</b>   | <b>I.13</b>  |
| <b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>                    | <b>I.16</b>  |
| <b>I 3.1 Darstellung und Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz .....</b> | <b>I.16</b>  |
| I 3.1.1 Studie QuANTUM-First .....  | I.16         |
| I 3.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Studie QuANTUM-First .....         | I.23         |
| <b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>                                | <b>I.25</b>  |
| <b>I 5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....</b>                              | <b>I.26</b>  |
| <b>I 6 Literatur.....</b>   | <b>I.28</b>  |
| <b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>                                       | <b>I.29</b>  |
| <b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b> | <b>I.30</b>  |

## I Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....   | 2            |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Quizartinib.....   | I.7          |
| Tabelle 3: Quizartinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | I.11         |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Quizartinib.....   | I.14         |
| Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter<br>Vergleich: Quizartinib vs. Placebo ..... | I.17         |
| Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Quizartinib vs.<br>Placebo .....                   | I.19         |
| Tabelle 7: Quizartinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | I.26         |

## I **Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Design der Studie QuANTUM-First ..... | I.23         |

## I Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| AML              | akute myeloische Leukämie  |
| ELN              | European LeukemiaNet   |
| FLT3             | FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FMS-artige Tyrosinkinase 3)          |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITD              | Internal Tandem Duplication (interne Tandemduplikation)          |
| KOF              | Körperoberfläche   |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| WHO              | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)          |



## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Quizartinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2024 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Quizartinib

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  |
|--|--|
| <p>Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>eine Induktionschemotherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin</li> </ul> </li> <li>▪ <u>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie<sup>b</sup>:</u> eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit von der Subform der AML, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten</li> <li>▪ <u>gefolgt von einer Erhaltungstherapie<sup>b</sup>:</u> eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li> <li>▫ Midostaurin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li> <li>▫ Sorafenib<sup>c</sup> (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)</li> </ul>                     unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie                 </li> </ul> |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>c. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind außer dem hier zu bewertenden Quizartinib keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Bei dieser Patientengruppe ist gemäß G-BA der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation</p> |  |

Der pU weicht von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern ab als er für die 3 Therapiephasen jeweils zusätzliche Optionen benennt.

Diese zusätzlichen Optionen sind in der Induktionsphase die Gabe von Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin und in der Konsolidierungsphase eine Cytarabin-Monotherapie als eine zusätzliche Auswahlmöglichkeit für die Chemotherapie. Für die Erhaltungsphase führt der pU zusätzlich zu den vom G-BA benannten Auswahlmöglichkeiten einer patientenindividuellen Therapie Midostaurin als Option nach einer allogenen Stammzelltransplantation sowie beobachtendes Abwarten auf.

Insgesamt legt der pU keine geeigneten Argumente vor, um eine Abweichung von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu begründen. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Ergebnisse**

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Quizartinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT QuANTUM-First und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie QuANTUM-First ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt.

### ***Vom pU vorgelegte Studie QuANTUM-First***

Die Studie QuANTUM-First ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Quizartinib mit Placebo in den 3 Phasen der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie.

Eingeschlossen wurden Erwachsene bis zum Alter von 75 Jahren mit einer nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2008 diagnostizierten AML und einer dokumentierten FLT3-ITD-Mutation. Patientinnen und Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie, einer Therapie-assoziierten AML, einer BCR-ABL-positiven Leukämie sowie mit einem Leukämiebefall des zentralen Nervensystems durften nicht an der Studie teilnehmen. Ausgeprägte Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskuläre, gehörten ebenso zu den Ausschlusskriterien.

In die Studie QuANTUM-First wurden insgesamt 539 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 268) oder dem Vergleichsarm (N = 271) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Region, dem Alter und der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose.

Die Studienbehandlung erfolgte unterteilt in die Phasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Als Induktionstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten in 1 bis 2 Zyklen eine Behandlung mit Quizartinib bzw. Placebo in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin oder Idarubicin. Bei Patientinnen und Patienten, die auch nach 2 Zyklen Induktionstherapie keine Komplettremission erreicht hatten, wurde die Studienbehandlung abgebrochen. Patientinnen und Patienten mit einer Komplettremission nach der Induktionsphase konnten in der Konsolidierungsphase Quizartinib bzw. Placebo in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin und / oder eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Die Konsolidierungschemotherapie bestand aus bis zu 4 Zyklen. Eine Stammzelltransplantation konnte jederzeit während der Konsolidierungsphase und unter bestimmten Bedingungen innerhalb der ersten 3 Monate der Erhaltungsphase durchgeführt werden. Befanden sich die Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Konsolidierungstherapie weiterhin in einer Komplettremission, erhielten sie unabhängig von der Art der Konsolidierungstherapie eine Erhaltungstherapie mit Quizartinib bzw. Placebo über bis zu 36 Zyklen von je 28 Tagen.

Die Behandlung mit Quizartinib erfolgte im Interventionsarm gemäß den Vorgaben in der Fachinformation. Die Dosierungsschemata der chemotherapeutischen Komponenten entsprachen weitgehend den Vorgaben der Fachinformation und der Leitlinien.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie QuANTUM-First nicht umgesetzt***

In der Studie QuANTUM-First ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in allen 3 Therapiephasen nicht umgesetzt, insbesondere fand kein Vergleich gegenüber dem Therapiestandard Midostaurin statt.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Induktionsphase eine Chemotherapie mit Cytarabin und dem Anthrazyklin Daunorubicin in Kombination mit Midostaurin festgelegt. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie QuANTUM-First erhielten jedoch eine Chemotherapie mit Cytarabin und dem Anthrazyklin Daunorubicin oder Idarubicin ohne die Gabe von Midostaurin.

Für die Konsolidierungsphase besteht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl einer Chemotherapie mit Cytarabin in Kombination mit Midostaurin und einer allogenen Stammzelltransplantation. In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hingegen eine Chemotherapie mit hochdosiertem Cytarabin ohne Midostaurin und / oder eine Stammzelltransplantation.

In der Erhaltungsphase besteht die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl der Wirkstoffe Azacitidin, Midostaurin und Sorafenib. Keine dieser aktiven Interventionen war in der Studie vorgesehen, die Erhaltungsphase wurde unter Gabe von Placebo durchgeführt.

In der vom pU vorgelegten Studie QuANTUM-First ist die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht umgesetzt. Die Studie QuANTUM-First ist daher für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-ITD-Mutation aufweist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Quizartinib.

Tabelle 3: Quizartinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|
| <p>Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>eine Induktionschemotherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin</li> </ul> </li> <li>▪ <u>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie<sup>b</sup>:</u> eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit von der Subform der AML, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten</li> <li>▪ <u>gefolgt von einer Erhaltungstherapie<sup>b</sup>:</u> eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li> <li>▫ Midostaurin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li> <li>▫ Sorafenib<sup>c</sup> (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie</li> </ul> </li> </ul> | <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>                |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/>                     b. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> |  |   |

Tabelle 3: Quizartinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| <p>c. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind außer dem hier zu bewertenden Quizartinib keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Bei dieser Patientengruppe ist gemäß G-BA der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation</p> |   |   |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **I 2 Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.



Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Quizartinib

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   |
|--|---|
| <p>Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>eine Induktionstherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin</li> </ul> </li> <li>▪ <u>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie<sup>b</sup>:</u> eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit von der Subform der AML, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten</li> <li>▪ <u>gefolgt von einer Erhaltungstherapie<sup>b</sup>:</u> eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li> <li>▫ Midostaurin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li> <li>▫ Sorafenib<sup>c</sup> (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)</li> </ul>                             unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie                         </li> </ul> |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>c. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind außer dem hier zu bewertenden Quizartinib keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Bei dieser Patientengruppe ist gemäß G-BA der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation</p> |   |

Der pU weicht von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern ab als er für die 3 Therapiephasen jeweils zusätzliche Optionen benennt.

Diese zusätzlichen Optionen sind in der Induktionsphase die Gabe von Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin und in der Konsolidierungsphase eine Cytarabin-Monotherapie als eine zusätzliche Auswahlmöglichkeit für die Chemotherapie. Für die Erhaltungsphase führt der pU zusätzlich zu den vom G-BA benannten Auswahlmöglichkeiten einer patientenindividuellen Therapie Midostaurin als Option nach einer allogenen Stammzelltransplantation sowie beobachtendes Abwarten auf.

Zur Begründung der Abweichungen in der Induktions- und Konsolidierungsphase verweist der pU auf eine vom pU selbst in Auftrag gegebene quantitative Online-Umfrage unter europäischen Ärztinnen und Ärzten. Für die Aufnahme von Midostaurin nach einer allogenen Stammzelltransplantation als Option für die Erhaltungsphase verweist der pU auf den Zulassungsstatus von Midostaurin [2], auf die Empfehlungen der European LeukemiaNet (ELN)-Leitlinie [3], die fehlende Zulassung von Sorafenib sowie die oben genannte Online-Umfrage. Für die Ergänzung von beobachtendem Abwarten als Therapieoption in der Erhaltungsphase legt der pU keine Begründung vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. So sind die vom pU vorgebrachten Quellen für die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend. Für die Induktions- und Konsolidierungstherapie weisen die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien einschließlich der vom pU angeführten ELN-Leitlinie [3-6] auf den Stellenwert von Midostaurin als Therapiestandard bei Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-positiver AML hin. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind insgesamt keine Arzneimitteltherapien zugelassen. In aktuellen Leitlinien [5,6] wird jedoch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib in dieser Therapiesituation empfohlen.

Insgesamt sind die Argumente des pU nicht geeignet, eine Abweichung von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu begründen. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Quizartinib (Stand zum 13.12.2023)
- bibliografische Recherche zu Quizartinib (letzte Suche am 13.12.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Quizartinib (letzte Suche am 13.12.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Quizartinib (letzte Suche am 13.12.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Quizartinib (letzte Suche am 14.02.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Quizartinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT QuANTUM-First [7] und zieht diese für seine Bewertung heran.

Die Studie QuANTUM-First ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt. Im Folgenden wird die Studie beschrieben und die Nichteignung begründet.

#### **I 3.1 Darstellung und Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz**

##### **I 3.1.1 Studie QuANTUM-First**

###### **Studiencharakteristika**

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studie QuANTUM-First.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Quizartinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

| Studie        | Studiendesign              | Population  | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)   | Studiendauer  | Ort und Zeitraum der Durchführung   | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>   |
|---------------|----------------------------|---|---|---|---|---|
| QuANTUM-First | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene ( $\leq 75$ Jahre) mit neu diagnostizierter AML <sup>b, c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachweis einer FLT3-ITD-Mutation<sup>c</sup></li> <li>▪ keine Therapie-assoziierte AML<sup>d</sup></li> <li>▪ keine vorangegangene Therapie gegen die AML<sup>e</sup></li> <li>▪ ohne ausgeprägte kardiovaskuläre Risikofaktoren, insbesondere QTcF <math>\leq 450</math> ms</li> </ul> | <p>Quizartinib (N = 268)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Induktion</u>: Daunorubicin / Idarubicin + Cytarabin + Quizartinib</li> <li>▪ <u>Konsolidierung</u>: Cytarabin + Quizartinib und / oder allogene HSZT</li> <li>▪ <u>Erhaltung</u>: Quizartinib</li> </ul> <p>Placebo (N = 271)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Induktion</u>: Daunorubicin / Idarubicin + Cytarabin + Placebo</li> <li>▪ <u>Konsolidierung</u>: Cytarabin + Placebo und / oder allogene HSZT</li> <li>▪ <u>Erhaltung</u>: Placebo</li> </ul> | <p>Screening: Tag 7 vor bis Tag 6 nach Beginn der Induktionschemotherapie.</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Induktion</u>: 1–2 Zyklen<sup>f</sup></li> <li>▪ <u>Konsolidierung</u><sup>g, h</sup>: Chemotherapie: bis zu 4 Zyklen</li> <li>▪ <u>Erhaltung</u><sup>h</sup>: 3 Jahre</li> </ul> <p>oder bis Therapieversagen, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Patientin / des Patienten</p> <p>Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis Tod oder Ende der Studie</p> | <p>193 Studienzentren in Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>09/2016–06/2023</p> <p>Datenschnitt: 13.08.2021<sup>i</sup></p> | <p>primär: Gesamtüberleben</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p> |

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Quizartinib vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

| Studie  | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup> |
|---|---------------|------------|---|--------------|-----------------------------------|---|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Diagnose nach der World Health Organization (WHO) Klassifikation von 2008.</p> <p>c. nachgewiesen durch eine Analyse in einem im Protokoll festgelegten FLT3-Screeninglabor; definiert als Allel-Verhältnis von FLT3-ITD zu Gesamt-FLT3 von <math>\geq 0,03</math></p> <p>d. Eingeschlossen waren auch Patientinnen und Patienten mit einer AML infolge eines myelodysplastischen Syndroms oder einer myeloproliferativen Neoplasie. Ausgeschlossen waren auch Patientinnen und Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie, einer BCR-ABL positiven Leukämie sowie Patientinnen und Patienten mit Leukämie des ZNS einschließlich Nachweis von AML-Blasten im Liquor.</p> <p>e. Ausnahmen: Leukapherese, Behandlung bei Hyperleukozytose mit Hydroxyurea, kraniale Bestrahlungstherapie bei Leukostase des ZNS, prophylaktische intrathekale Therapie und Wachstumsfaktor- / Zytokin-Unterstützung</p> <p>f. Ein Zyklus umfasste 21 Tage. Patientinnen und Patienten mit einem Blastenanteil von <math>\geq 5\%</math> im Knochenmarkaspirat an Tag 21 oder bei fehlender Beurteilbarkeit in einer wiederholten Probe spätestens an Tag 56 nach Beginn der Studienbehandlung konnten einen 2. Zyklus Induktionstherapie erhalten. Hierbei war neben dem Standard-Schema („7+3“) auch ein dosisreduziertes Schema („5+2“) erlaubt. Bei fehlendem Nachweis einer Komplettremission auch nach dem 2. Zyklus wurde die Studienbehandlung beendet, die Patientinnen und Patienten wurden in die Nachbeobachtungsphase aufgenommen.</p> <p>g. Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie eine Komplettremission (CR) oder eine Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Erholung (CRi) erreichten, konnten in die Konsolidierungsphase der Studie eintreten.</p> <p>h. Abbruch der Studienbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv und Aufnahme in die Nachbeobachtung</p> <p>i. präspezifizierter Datenschnitt zur OS-Analyse, geplant spätestens 30 Monate, frühestens 24 Monate (falls 287 Ereignisse vorliegen) nach vollständiger Rekrutierung</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITD: interne Tandemduplikation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer, QTcF: korrigiertes QT-Intervall (Fridericia); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p> |               |            |   |              |                                   |   |

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Quizartinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie        | Intervention  | Vergleich  |
|---------------|---|--|
| QuANTUM-First | <p><b>Induktion (bis zu 2 Zyklen):</b></p> <p>1. Zyklus:<br/>                     Quizartinib oral 40 mg/Tag oral (Tag 8–21)<br/>                     +<br/>                     ▪ Cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag<sup>a</sup> i. v. (Tag 1–7)<br/>                     +<br/>                     ▪ Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i. v. oder Idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i. v. (Tag 1–3)</p> <p>2. Zyklus:<br/>                     entweder wie 1. Zyklus oder:<br/>                     ▪ Quizartinib 40 mg/Tag oral (Tag 6–19)<br/>                     +<br/>                     ▪ Cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag<sup>a</sup> i. v. (Tag 1–5)<br/>                     +<br/>                     ▪ Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i. v. oder Idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i. v. (Tag 1–2)</p> <p><b>Konsolidierung (bis zu 4 Zyklen):</b></p> <p><u>Option 1:</u><br/>                     ▪ Quizartinib 40 mg/Tag oral (Tag 6–19)<br/>                     +<br/>                     ▪ Cytarabin i. v. (Tag 1,3 und 5)<br/>                     ▫ Patientinnen und Patienten &lt; 60 Jahre: 3 g/m<sup>2</sup> KOF, 2-mal täglich<br/>                     ▫ Patientinnen und Patienten ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m<sup>2</sup> KOF, 2-mal täglich</p> <p><u>Option 2:</u><br/>                     ▪ allogene HSZT<sup>b</sup></p> <p><u>Option 3:</u><br/>                     ▪ Option 1 + nachfolgend Option 2<sup>b</sup></p> | <p><b>Induktion (bis zu 2 Zyklen):</b></p> <p>1. Zyklus:<br/>                     Placebo oral (Tag 8–21)<br/>                     +<br/>                     ▪ Cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag<sup>a</sup> i. v. (Tag 1–7)<br/>                     +<br/>                     ▪ Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i. v. oder Idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i. v. (Tag 1–3)</p> <p>2. Zyklus:<br/>                     entweder wie 1. Zyklus oder:<br/>                     ▪ Placebo oral (Tag 6–19)<br/>                     +<br/>                     ▪ Cytarabin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag<sup>a</sup> i. v. (Tag 1–5)<br/>                     +<br/>                     ▪ Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i. v. oder Idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i. v. (Tag 1–2)</p> <p><b>Konsolidierung (bis zu 4 Zyklen):</b></p> <p><u>Option 1:</u><br/>                     ▪ Placebo oral (Tag 6–19)<br/>                     +<br/>                     ▪ Cytarabin i. v. (Tag 1,3 und 5)<br/>                     ▫ Patientinnen und Patienten &lt; 60 Jahre: 3 g/m<sup>2</sup> KOF, 2-mal täglich<br/>                     ▫ Patientinnen und Patienten ≥ 60 Jahre: 1,5 g/m<sup>2</sup> KOF, 2-mal täglich</p> <p><u>Option 2:</u><br/>                     ▪ allogene HSZT<sup>b</sup></p> <p><u>Option 3:</u><br/>                     ▪ Option 1 + nachfolgend Option 2<sup>b</sup></p> |

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Quizartinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention  | Vergleich  |
|--------|---|--|
|        | <b>Erhaltung (bis zu 36 Zyklen)<sup>c</sup></b><br>1. Zyklus:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Quizartinib 30 mg/Tag oral (Tag 1–15)</li> <li>▪ Quizartinib 60 mg/Tag<sup>d</sup> oral (ab Tag 16)</li> </ul> ab Zyklus 2:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Quizartinib 60 mg/Tag oral (Tag 1–28)</li> </ul> Zykluslänge jeweils 28 Tage  | <b>Erhaltung (bis zu 36 Zyklen)<sup>c</sup></b><br>1. Zyklus:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo oral (Tag 1–15)</li> <li>▪ Placebo oral (ab Tag 16)</li> </ul> ab Zyklus 2:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo oral (Tag 1–28)</li> </ul> Zykluslänge jeweils 28 Tage |
|        | <b>Dosisanpassung:</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Quizartinib / Placebo:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren Dosisreduktion auf 20 mg/Tag in der Induktions- und in der Konsolidierungsphase sowie in der Erhaltungsphase (Tag 1–15) bzw. von 60 mg/Tag auf 30 mg/Tag in der Erhaltungsphase (ab Tag 16)</li> <li>▫ außerdem Dosisreduktionen und -unterbrechungen in allen 3 Therapiephasen bei QTcF-Verlängerung, anderen nicht-hämatologischen Toxizitäten oder Myelosuppression erlaubt</li> </ul> </li> <li>▪ Cytarabin, Daunorubicin, Idarubicin: Dosisanpassungen an Nieren- und Leberfunktion gemäß lokaler Fachinformation oder institutionellen Leitlinien erlaubt; während der Konsolidierung Abbruch der Chemotherapie in jedem Zyklus aufgrund von Unverträglichkeiten möglich</li> </ul> |  |
|        | <b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie der AML<sup>e</sup></li> <li>▪ Quizartinib oder andere FLT3-ITD-Inhibitoren</li> <li>▪ jegliche Studienmedikamente oder -medizinprodukte ≤ 30 Tage vor Randomisierung</li> <li>▪ experimentelle oder zugelassene Immuntherapie ≤ 20 Tage vor Randomisierung</li> </ul>   |  |
|        | <b>Erlaubte Begleitbehandlung</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiemetika vor und nach der Gabe von Quizartinib / Placebo</li> <li>▪ als Prophylaxe gegen Schmerzen der Binde- / Hornhaut: Dexamethason oder ophthalmisches Steroid-Äquivalent 12 Stunden vor und 24–48 Stunden nach Cytarabin-Gabe</li> <li>▪ Granulozyten-stimulierende-Faktoren während der Konsolidierung<sup>f</sup></li> <li>▪ supportive Therapie mit Antibiotika, Antimykotika, Virostatika</li> <li>▪ nach allogener HSZT: Spender-Lymphozyten-Infusion</li> </ul>   |  |
|        | <b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Chemotherapien, Immuntherapie, Strahlentherapie oder zusätzliche Therapien für die AML</li> <li>▪ starke und moderate CYP3A4-Induktoren</li> </ul>   |  |

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Quizartinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie  | Intervention  | Vergleich |
|---|---|-----------|
|   | a. oder 200 mg/m <sup>2</sup> KOF/Tag, wenn dies dem institutionellen oder lokalen Standard entsprach<br>b. Eine allogene HSZT zur Konsolidierung war nach Erreichen einer CR oder CRi möglich, nach Rücksprache mit dem medizinischen Studienmonitor auch noch innerhalb der ersten 3 Monate der Erhaltungsphase. Mindestens 7 Tage vor Beginn der Konditionierung musste die Studienmedikation abgesetzt werden.<br>c. Die Behandlung erfolgte sobald nach Abschluss der Konsolidierung eine hämatologische Regeneration, definiert als ANC > 500/mm <sup>3</sup> und Thrombozytenzahl > 50 000/mm <sup>3</sup> ohne Thrombozytentransfusion innerhalb von 24 Stunden nach der Blutentnahme, vorlag. Bei Patientinnen und Patienten, die eine allogene HSZT erhalten hatten, begann die Erhaltungstherapie zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen 30 und 180 Tagen nach der HSZT.<br>d. Voraussetzung für die Dosiserhöhung auf 60 mg war ein durchschnittliches QTcF-Intervall von ≤ 450 ms bei einer EKG-Dreifachmessung an Tag 15 von Zyklus 1. Wenn die Dosis nicht erhöht werden konnte, konnte sie an Tag 2 des 2. Zyklus erhöht werden bei einem durchschnittlichen QTcF-Intervall von ≤ 450 ms bei einer EKG-Dreifachmessung an Tag 1 von Zyklus 2.<br>e. Ausnahmen: Leukozytapherese, Behandlung einer Hyperleukozytose mit Hydroxyharnstoff, kraniale Strahlentherapie bei Leukostase des ZNS, prophylaktische intrathekale Chemotherapie, Wachstumsfaktoren und Zytokine<br>f. während der Induktion auch bei Patientinnen / Patienten mit Sepsis und lebensbedrohlicher Infektion; 7 Tage (14 Tage bei pegylierten Granulozyten-stimulierenden-Faktoren) vor einem Knochenmarkspirat mussten sie abgesetzt werden, wenn keine dringende medizinische Notwendigkeit bestand. |           |
| AML: akute myeloische Leukämie; ANC: absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplettremission; CRi: Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; EKG: Elektrokardiogramm; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; FMS: Feline McDonough Sarcoma; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITD: Internal Tandem Duplication; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; QTcF: korrigiertes QT-Intervall (Fridericia); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: zentrales Nervensystem |   |           |

Die Studie QuANTUM-First ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Quizartinib mit Placebo in den 3 Phasen der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie.

Eingeschlossen wurden Erwachsene bis zum Alter von 75 Jahren mit einer nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2008 diagnostizierten AML und einer dokumentierten FLT3-ITD-Mutation. Patientinnen und Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie, einer Therapie-assoziierten AML, einer BCR-ABL-positiven Leukämie sowie mit einem Leukämiebefall des zentralen Nervensystems durften nicht an der Studie teilnehmen. Ausgeprägte Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskuläre, gehörten ebenso zu den Ausschlusskriterien.

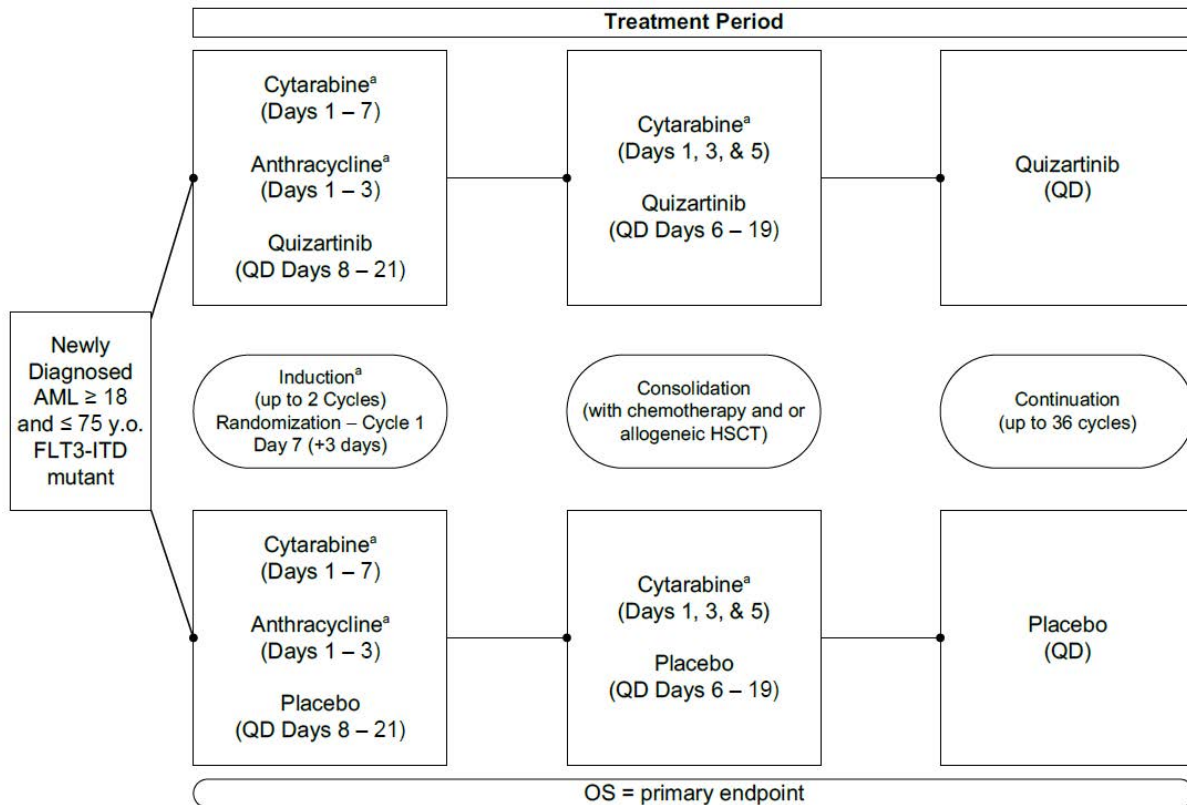
In die Studie QuANTUM-First wurden insgesamt 539 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 268) oder dem Vergleichsarm (N = 271) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Region, dem Alter und der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose.



Die Studienbehandlung erfolgte unterteilt in die Phasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung (siehe Abbildung 1). Als Induktionstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten in 1 bis 2 Zyklen eine Behandlung mit Quizartinib bzw. Placebo in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin oder Idarubicin. An Tag 21 wurde eine Knochenmarkpunktion vorgenommen, um über die Notwendigkeit eines 2. Zyklus zu entscheiden. Dieser war beim Ausbleiben einer Komplettremission, d. h. dem Vorhandensein von mindestens 5 % Blasten im Knochenmark, indiziert. Bei Patientinnen und Patienten, die auch nach 2 Zyklen Induktionstherapie keine Komplettremission erreicht hatten, wurde die Studienbehandlung abgebrochen. Patientinnen und Patienten mit einer Komplettremission nach der Induktionsphase konnten in der Konsolidierungsphase Quizartinib bzw. Placebo in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin und/oder eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Die Konsolidierungschemotherapie bestand aus bis zu 4 Zyklen. Eine Stammzelltransplantation konnte jederzeit während der Konsolidierungsphase und unter bestimmten Bedingungen innerhalb der ersten 3 Monate der Erhaltungsphase durchgeführt werden. Patientinnen und Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterzogen, beendeten die Studienbehandlung 7 Tage vor dem Beginn eines Konditionierungsregimes. Befanden sich die Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Konsolidierungstherapie weiterhin in einer Komplettremission, erhielten sie unabhängig von der Art der Konsolidierungstherapie eine Erhaltungstherapie mit Quizartinib bzw. Placebo über bis zu 36 Zyklen von je 28 Tagen.

Die Behandlung mit Quizartinib erfolgte im Interventionsarm gemäß den Vorgaben in der Fachinformation [8]. Die Dosierungsschemata der chemotherapeutischen Komponenten entsprachen den Vorgaben der Fachinformation [9-11] und der Leitlinien [3-6] bis auf kleinere Abweichungen. So empfehlen aktuelle Leitlinien für den Einsatz von Cytarabin in der Konsolidierungstherapie mehrheitlich eine intermediäre Dosierung [3-6], dies bleibt jedoch ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.



AML=acute myeloid leukemia; FLT3=FMS-like tyrosine kinase 3; ITD=internal tandem duplication; OS = overall survival; QD=once a day; y.o. =years old

<sup>a</sup> During Induction Cycle 2 investigators may choose to administer the "7+3" chemotherapy regimen, or the "5+2" chemotherapy regimen, and quizartinib/placebo will therefore start on Day 8 or Day 6, respectively.

Abbildung 1: Design der Studie QuANTUM-First

### I 3.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Studie QuANTUM-First

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie QuANTUM-First nicht umgesetzt

In der Studie QuANTUM-First ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in allen 3 Therapiephasen nicht umgesetzt, insbesondere fand kein Vergleich gegenüber dem Therapiestandard Midostaurin statt.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Induktionsphase eine Chemotherapie mit Cytarabin und dem Anthrazyklin Daunorubicin in Kombination mit Midostaurin festgelegt. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie QuANTUM-First erhielten jedoch eine Chemotherapie mit Cytarabin und dem Anthrazyklin Daunorubicin oder Idarubicin ohne die Gabe von Midostaurin.

Für die Konsolidierungsphase besteht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl einer Chemotherapie mit Cytarabin in Kombination mit Midostaurin und einer allogenen Stammzelltransplantation. In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten im

Vergleichsarm hingegen eine Chemotherapie mit hochdosiertem Cytarabin ohne Midostaurin und / oder eine Stammzelltransplantation.

In der Erhaltungsphase besteht die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl der Wirkstoffe Azacitidin, Midostaurin und Sorafenib. Keine dieser aktiven Interventionen war in der Studie vorgesehen, die Erhaltungsphase wurde unter Gabe von Placebo durchgeführt.

In der vom pU vorgelegten Studie QuANTUM-First ist die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht umgesetzt. Die Studie QuANTUM-First ist daher für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-ITD-Mutation aufweist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Quizartinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Quizartinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>eine Induktionstherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin</li> </ul> </li> <li>▪ <u>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie<sup>b</sup>:</u> eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit von der Subform der AML, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten</li> <li>▪ <u>gefolgt von einer Erhaltungstherapie<sup>b</sup>:</u> eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von                         <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li> <li>▫ Midostaurin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li> <li>▫ Sorafenib<sup>c</sup> (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie</li> </ul> </li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                       |

Tabelle 7: Quizartinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>c. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind außer dem hier zu bewertenden Quizartinib keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Bei dieser Patientengruppe ist gemäß G-BA der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation</p> |   |   |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie QuANTUM-First einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der von ihm benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Novartis Pharma. Rydapt 25 mg Weichkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 05.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140(12): 1345-1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>.
4. Heuser M, Ofran Y, Boissel N et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(6): 697-712. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>.
5. National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Version 2.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411>.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Akute Myeloische Leukämie (AML) [online]. 2023 [Zugriff: 25.03.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
7. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10388): 1571-1583. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00464-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00464-6).
8. Daiichi-Sankyo. Vanflyta [online]. 2023 [Zugriff: 25.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Pfizer. Daunoblastin [online]. 2023 [Zugriff: 13.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Hexal. Idarubicin HEXAL [online]. 2023 [Zugriff: 14.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Accord Healthcare. Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Quizartinib*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>Suchstrategie</b>                |
| quizartinib OR ac-220 [Other terms] |

##### **2. EU Clinical Trials Register**

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

|   |
|---|
| <b>Suchstrategie</b>                        |
| quizartinib* OR (ac 220) OR ac220 OR ac-220 |

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>                     |
| quizartinib OR ac-220 OR ac220 OR ac 220 |



## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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× 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 Konsolidierungschemotherapie 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× 26,5 mg) einmal täglich zu erhöhen, wenn das nach der Fridericia-Formel korrigierte QT-Intervall (QTcF)  $\leq 450$  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 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.“

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

|   | Seite        |
|---|--------------|
| <b>II Tabellenverzeichnis.....</b>  | <b>II.3</b>  |
| <b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>  | <b>II.4</b>  |
| <b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>  | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b> | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>  | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>   | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>   | <b>II.6</b>  |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....  | II.6         |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....   | II.9         |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....  | II.11        |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....   | II.11        |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....  | II.12        |
| <b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>   | <b>II.13</b> |
| <b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>  | <b>II.15</b> |
| <b>II 2.2 Verbrauch.....</b>  | <b>II.18</b> |
| <b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>  | <b>II.20</b> |
| <b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>  | <b>II.21</b> |
| <b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>   | <b>II.21</b> |
| <b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>   | <b>II.24</b> |
| <b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>  | <b>II.28</b> |
| <b>II 3 Literatur.....</b>  | <b>II.29</b> |

## II Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | II.12        |
| Tabelle 2: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation .....   | II.20        |
| Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige<br>Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | II.24        |

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in  
der GKV-Zielpopulation ..... II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| alloSZT          | allogene Stammzelltransplantation   |
| AML              | akute myeloische Leukämie   |
| AMLCG            | AML Cooperative Group   |
| AMLSG            | Deutsch-Österreichische Studiengruppe AML   |
| AMLSG-BiO        | AMLSG Biology and Outcome   |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  |
| DRG              | Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)   |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status   |
| ELN              | European LeukemiaNet  |
| EPAR             | European public Assessment Report   |
| FLT3             | FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FMS-artige Tyrosinkinase 3)   |
| FLT3-ITD         | FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication  |
| FLT3-TKD         | FMS-like Tyrosine Kinase 3 Tyrosine Kinase Domain   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung   |
| ICD-10           | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)   |
| ICD-10-GM        | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation) |
| InGef            | Institut für angewandte Gesundheitsforschung  |
| ITD              | Internal Tandem Duplication (interne Tandemduplikation)   |
| KOF              | Körperoberfläche  |
| NCCN             | National Comprehensive Cancer Network   |
| OPS              | Operationen- und Prozedurenschlüssel  |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| RKI              | Robert Koch-Institut  |
| ZfKD             | Zentrum für Krebsregisterdaten  |



## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung der akuten myeloischen Leukämie (AML) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Quizartinib im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die FMS-like-Tyrosine-Kinase-3 (FLT3)-Internal-Tandem-Duplication (ITD)-positiv ist. Dabei wird Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie eingesetzt.

Der pU weist auf die Eignung einer intensiven Chemotherapie für diese Patientinnen und Patienten als weiteres Kriterium der Zielpopulation hin.

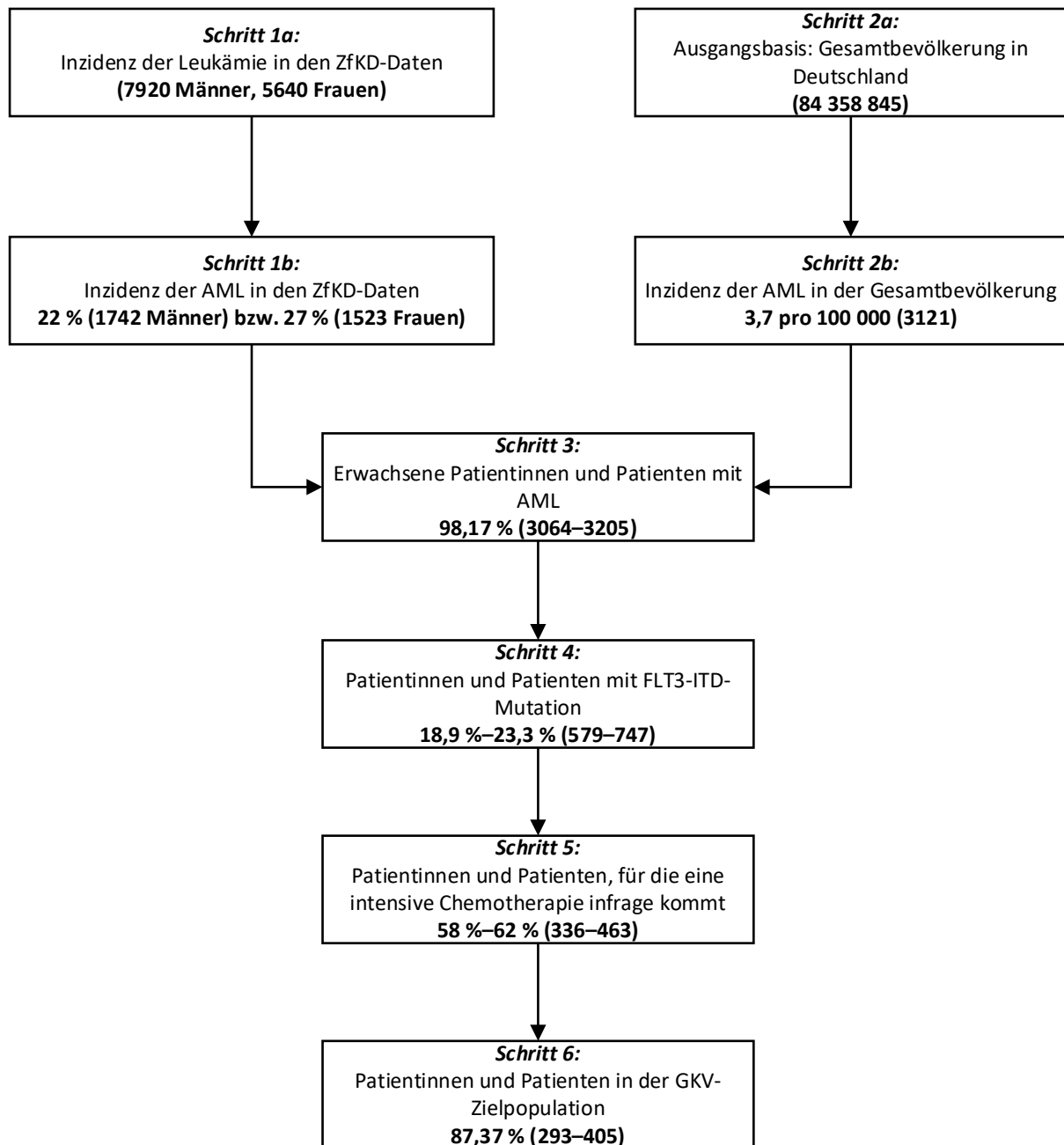
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU weist auf Limitationen der bestehenden Behandlungsoptionen bei AML hin: so bestehe zwar mit Midostaurin eine neuere Therapieoption für AML-Patientinnen und -Patienten mit FLT3-Mutation allgemein, aber keine selektiv auf die FLT3-ITD-Mutation wirkende Therapie. Hinzu komme eine schlechtere Prognose des Krankheitsverlaufs der FLT3-ITD-Mutation gegenüber dem Wildtyp oder der FLT3-Tyrosine-Kinase-Domain (TKD)-Mutation mit deutlich verkürzter Remissionsdauer und erhöhtem Rezidivrisiko im weiteren Krankheitsverlauf.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in der folgenden Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

AML: akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;  
ITD: Internal Tandem Duplication; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### Schritt 1a: Inzidenz der Leukämie in den ZfKD-Daten

Für die Ermittlung der Inzidenz der AML entnimmt der pU der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) [2] die Anzahlen an Patientinnen und Patienten im Alter ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter Leukämie, d. h. solche mit Code C91.-

bis C95.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), für das Jahr 2020. Dies sind 5640 Frauen und 7920 Männer (zusammen 13 560 Personen).

### **Schritt 1b: Inzidenz der AML in den ZfKD-Daten**

Der pU zieht die Anteilswerte der AML (Code C92.0 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) an allen Neuerkrankungen (Codes C91.- bis C95.-) jeweils für Männer (22 %) und Frauen (27 %) aus einer Quelle des RKI [3] für die Jahre 2019 und 2020 heran. Multipliziert mit den jeweiligen Anzahlen aus Schritt 1a ergeben sich 1742 Männer und 1523 Frauen (insgesamt 3265 Patientinnen und Patienten mit AML).

### **Schritt 2a: Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung in Deutschland**

In einer zweiten Annäherung an die Zielpopulation geht der pU zunächst von einer Gesamtbevölkerung in Deutschland von 84 358 845 Personen zum 31.12.2022 aus [4].

### **Schritt 2b: Inzidenz der AML in der Gesamtbevölkerung**

Der pU zieht den von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [5] für die AML ausgewiesenen Anteilswert von 3,7 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr heran und multipliziert diesen mit der Gesamtzahl der Personen in Deutschland (siehe Schritt 2a) (Ergebnis: 3121 Personen mit AML).

### **Schritt 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML**

Der pU schränkt die aus den Schritten 1b und 2b gebildete Spanne (3121 bis 3265 Personen mit AML) auf Erwachsene ein, indem er diese mit dem auf Basis von ZfKD-Daten berechneten Anteil der neuerkrankten Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren an allen Patientinnen und Patienten mit einer myeloischen Leukämie, der 98,17 % für das Jahr 2019 beträgt, multipliziert [2] (Ergebnis: 3064 bis 3205 erwachsene Personen mit AML).

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation**

Für die Bestimmung des Anteils an FLT3-ITD-Mutationen unter den Patientinnen und Patienten mit AML zieht der pU eine Quelle von Nagel et al. [6] heran. Die Quelle berücksichtigt Daten von insgesamt 3521 neu diagnostizierten Erwachsenen mit AML in Deutschland und Österreich aus der Deutsch-Österreichischen Studiengruppe AML (AMLSG) Biology and Outcome (AMLSG-BiO) Registerstudie für den Zeitraum 2012 bis 2014. Aus dieser entnimmt der pU einen Anteilswert von 18,9 % an neu diagnostizierten AML-Fällen mit FLT3-ITD-Mutation. Zusätzlich entnimmt der pU einer Studie von Schnittger et al. [7] auf Basis von Daten von 1003 zwischen Juli 1997 und Dezember 2000 neu diagnostizierten AML-Fällen aus der German AML Cooperative Group (AMLCG) Studie einen Anteilswert von 23,3 %. Die

beiden Anteilswerte angewendet auf die Spanne der Anzahl an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AML ergibt 579 bis 747 Personen.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie infrage kommt**

Der pU schränkt die Population auf diejenigen Personen ein, für die eine intensive Chemotherapie infrage kommt.

Für die Untergrenze zieht er eine Angabe von 58 % aus dem Dossier zu Midostaurin aus dem Jahr 2017 [8] heran. Dieser Anteilswert ergab sich als gewichtete Summe von Anteilswerten verschiedener Altersgruppen in den Registerdaten des ZfKD, die jeweils entweder mit annahme- oder literaturbasierten Anteilswerten für eine intensive Chemotherapie multipliziert wurden.

Als Obergrenze benutzt der pU einen Wert von 62 % aus einer Publikation auf Basis des Swedish Acute Leukemia Registry [9]. Dieses beinhaltet Daten von 98 % aller schwedischen Patientinnen und Patienten mit einer AML-Diagnose zwischen 1997 und 2005. 1715 von insgesamt 2767 im Register dokumentierten Patientinnen und Patienten mit AML wurden von Ärztinnen und Ärzten so beurteilt, dass eine intensive Chemotherapie für sie geeignet ist.

Die beiden Anteilswerte (58 % und 62 %) angewendet auf die Spanne aus Schritt 4 ergeben 336 bis 463 Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie infrage kommt.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,37 % ermittelt der pU eine Anzahl von 293 bis 405 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

## **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch größtenteils nachvollziehbar. Im Vergleich zum Verfahren zu Midostaurin [10] liegt die vom pU ermittelte Anzahl an Patientinnen und Patienten niedriger (Midostaurin: 384 bis 1038; Quizartinib: 293 bis 405). Dies ist vor dem Hintergrund eines breiteren Anwendungsgebietes bei Midostaurin (FLT3-Mutationen insgesamt statt der bei Quizartinib vorliegenden Einschränkung auf die FLT3-ITD-Mutation) grundsätzlich plausibel. Die Untergrenze ist allerdings aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Die Obergrenze ist tendenziell unterschätzt. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden nachstehend erläutert.

### **Zu Schritten 1b und 2b: Inzidenz der AML**

Im Verfahren zu Midostaurin aus dem Jahr 2023 [10] wurde neben den Fallzahlen aus der Datenbank des ZfKD zusätzlich auf Basis einer Analyse von GKV-Routinedaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) eine

deutlich höhere Fallzahl von 7071 erwachsenen Personen mit AML im Jahresdurchschnitt über die Jahre 2017 bis 2021 ermittelt, wobei aufgrund der verwendeten Diagnosecodes unklar ist, ob in allen Fällen die AML eine Neudiagnose darstellte [10]. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML auch oberhalb der vom pU angegebenen Spanne liegen kann.

#### **Zu Schritt 4: Anteil an FLT3-ITD-Mutation**

Der aus der Studie von Nagel et al. [6] entnommene Anteilswert der FLT3-ITD-Mutation unter den AML-Erkrankten ist mit Unsicherheit behaftet, da in den Daten des AMLSG-BiO, wie von Autorinnen und Autoren der Publikation [6] angemerkt, ältere Patientinnen und Patienten unterrepräsentiert sind: Die Autoren schätzen, dass jeweils nur etwa 20 % der Männer > 70 Jahren und Frauen > 75 Jahren mit AML tatsächlich im Register verzeichnet sind. Der Anteil an FLT3-ITD-Mutationen ist möglicherweise altersabhängig. Der Anteilswert von Schnittger et al. [7] beruht auf älteren Daten von Patientinnen und Patienten, deren Mutationsstatus der AML zwischen 1997 und 2000 bestimmt wurde, sodass eine Übertragbarkeit unklar ist. Dieser Wert (23,3 %) liegt recht nahe an einem Anteilswert zur AML mit FLT3-ITD-Mutation aus dem Verfahren zu Gilteritinib des Jahres 2020 (22,6 % [11]), allerdings ist auch dieser Wert mit Unsicherheit behaftet, denn die zugrunde liegenden 23 Studien weisen Anteilswerte von 11,9 % bis 30,5 % aus.

#### **Zu Schritt 5: Infragekommen einer intensiven Chemotherapie**

Es ist fraglich, inwiefern sich die vom pU ausgewiesenen Anteilswerte (58 % bzw. 62 %), die alle Ausprägungen der AML umfassen und damit nicht auf die FLT3-ITD-positive AML beschränkt sind, auf die letztgenannte Patientengruppe übertragen lassen.

Der aus dem Dossier zu Midostaurin aus dem Jahr 2017 entnommene Anteilswert von 58 % ist mit Unsicherheit behaftet [12], da hierzu für die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen ausschließlich ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) < 2 als Kriterium für das Infragekommen einer intensiven Chemotherapie festgelegt wurde. obwohl z. B. die Empfehlungen des European LeukemiaNetwork (ELN) [13,14] sowie der DGHO [5] einen erweiterten Kriterienkatalog für die Auswahl empfehlen, z. B. ggf. auch Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2.

Für die vom pU für die Obergrenze von 62 % herangezogene Studie von Juliusson et al. [9] ist unklar, inwieweit diese auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Die Daten im schwedischen Register beziehen sich auf Diagnosen zwischen 1997 und 2005. Der auch vom pU erwähnten Studie von Nagel et al. [6] ist zudem ein Anteilswert von 71,12 % an Patientinnen und Patienten aus der AMLSG-BiO-Registerstudie zu entnehmen, die eine intensive Chemotherapie erhalten haben.

Daher kann der Anteilswert für die Eignung für eine intensive Chemotherapie höher liegen als vom pU veranschlagt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Anteilswert mit Unsicherheit behaftet ist, da – wie zu Schritt 4 beschrieben – ältere Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie eher nicht geeignet ist, unterrepräsentiert waren. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit des Anteilswertes, der nicht auf Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-positiver AML beschränkt ist, auf diese Patientengruppe unklar.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Ausgehend von der Aussage des RKI [3], die altersstandardisierten Erkrankungsraten der Leukämien zwischen den Jahren 1999 und 2020 seien relativ stabil, trifft der pU die Annahme, dass sich die Inzidenzrate pro 100 000 Personen für die kommenden 5 Jahre nicht ändert. Er legt für seine Prognose daher die Inzidenzraten des RKI (3,5 pro 100 000 Personen) sowie der DGHO (3,7 pro 100 000 Personen) zugrunde und multipliziert diese mit den jeweiligen Anzahlen der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [4]. Er zieht hierzu die Berechnung auf Basis der Variante G2-L2-W2 (moderate Geburten-, Lebenserwartungs- und Wanderungssaldoentwicklung) heran.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie | Bezeichnung der Patienten-Gruppe   | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar   |
|---|--|--|---|
| Quizartinib                             | Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist | 293–405  | Die Untergrenze ist mit Unsicherheit behaftet. Die Obergrenze ist tendenziell unterschätzt. Maßgebliche Gründe sind: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ eine niedrigere Inzidenz der AML im Vergleich zu einer Routinedatenanalyse in einem früheren Verfahren</li><li>▪ eine unberücksichtigte weitere Quelle mit einem höheren Anteilswert der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie infrage kommt</li><li>▪ Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Anteilswerte zu FLT3-ITD-Mutationen auf die aktuelle Population in Deutschland</li></ul> |

a. Angabe des pU  
AML: akute myeloische Leukämie; FLT3-ITD: FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication;  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

eine Induktionschemotherapie:

- Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin

gefolgt von einer Konsolidierungschemotherapie:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT), insbesondere in Abhängigkeit von der Subform der AML, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten

gefolgt von einer Erhaltungstherapie:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
  - Azacitidin (nur für Personen, für die eine alloSZT nicht geeignet ist)
  - Midostaurin (nur für Personen, für die eine alloSZT nicht geeignet ist)
  - Sorafenib (nur für Personen nach einer alloSZT)

unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie.

### Allgemeine Hinweise zur Bewertung der Kosten

Neben den vom G-BA benannten Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU zusätzliche Angaben für eine Induktionschemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin sowie eine Konsolidierungstherapie mit Cytarabin als Monotherapie, die nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und daher nicht dargestellt und nicht kommentiert werden.

Laut Fachinformation ist es möglich, eine hämatopoetische Stammzelltransplantation durchzuführen, nach der die Behandlung mit Quizartinib wieder aufgenommen werden kann [1]. Der pU macht hierzu keine Angaben.

Der pU legt für die Kostenberechnung der Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie mit Quizartinib den Wirkstoff Daunorubicin als Anthrazyklin zugrunde. Es stehen weitere Wirkstoffe aus dieser Arzneimittelgruppe zur Verfügung. In der



Zulassungsstudie konnte neben Daunorubicin auch Idarubicin als Anthrazyklin verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1]). Wird ein anderes Anthrazyklin als Daunorubicin zugrunde gelegt, so ergeben sich entsprechend abweichende Kosten.

Der pU weist ausschließlich Kosten pro Therapiekomponente (Induktionschemo-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie) aus und nimmt keine Summierung zu Jahrestherapiekosten pro Gesamttherapie vor. Dadurch ist der Vergleich der Kosten zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur eingeschränkt möglich.

Der pU stellt die Kosten für alle Therapiekomponenten – bis auf die alloSZT – im ambulanten Bereich dar. Für die alloSZT zieht der pU die Kosten gemäß Erlösen aus diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) heran.

### **Quellen zur Bewertung der Kosten**

Der pU gibt an, dass er für die Berechnungen der Kosten entsprechende Fachinformationen heranzieht. Zudem würden die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt werden, sofern in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu den Behandlungsmodi enthalten sind.

Für die Bewertung der Kosten der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden vorrangig die Fachinformationen von Quizartinib [1], Midostaurin [15] und Azacitidin [16] jeweils unter Berücksichtigung des Abschnitts 5.1 herangezogen. Zusätzlich wurden Angaben zu Behandlungsmodi für diese Wirkstoffe bzw. deren Kombinationspartner aus den folgenden Quellen berücksichtigt:

- European Public Assessment Report (EPAR) zu Quizartinib [17],
- Publikation zur Zulassungsstudie von Midostaurin im Anwendungsgebiet AML [18],
- Fachinformationen von Cytarabin [19] und Daunorubicin [20] und
- Empfehlungen der DGHO [5], des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [21] sowie des ELN [13].

Identifizierte Abweichungen von den Angaben des pU werden in den entsprechenden Abschnitten beschrieben.

Bei Sorafenib handelt es sich um einen Wirkstoff, der für die Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit AML und FLT3-ITD-Mutation, die sich in 1. kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, nicht zugelassen ist. Folglich ist in der Fachinformation kein Behandlungsprotokoll für die vorliegende Indikation dargestellt. Die Angaben des pU zu

Sorafenib werden daher mit den Empfehlungen der DGHO [5] sowie des NCCN [21] abgeglichen. Die Empfehlungen des ELN enthalten keine Angaben zu Sorafenib [13].

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

### **Zu bewertende Therapie**

#### ***Induktionschemotherapie***

Laut Fachinformation von Quizartinib können Patientinnen und Patienten bis zu 2 Zyklen (28-tägiger Zyklus) der Induktionschemotherapie erhalten [1]. Der pU legt eine Spanne von 1 Zyklus bis 2 Zyklen als Behandlungsdauer zugrunde.

Quizartinib wird laut Fachinformation von Tag 8 bis 21 (= 14 Behandlungstage) eines 28-tägigen Zyklus verabreicht [1]. Dies weist der pU korrekt aus.

Für die Wirkstoffe Daunorubicin und Cytarabin gibt der pU je Zyklus eine 7-tägige Gabe von Cytarabin und eine 3-tägige Gabe von Daunorubicin („7+3-Schema“) an. Dies entspricht dem Schema der Zulassungsstudie (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Quizartinib [1]).

#### ***Konsolidierungstherapie***

In der Konsolidierungsphase können gemäß Fachinformation bis zu 4 Zyklen (28-tägiger Zyklus) angesetzt werden [1]. Der pU legt eine Spanne von 1 Zyklus bis 4 Zyklen als Behandlungsdauer zugrunde.

Quizartinib wird gemäß Fachinformation [1] für 14 Tage ab Tag 6 eines 28-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Cytarabin wird an 3 Behandlungstagen je 28-Tage-Zyklus verabreicht (Tag 1, 3 und 5 eines jeden Zyklus; siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Quizartinib [1]). Dies weist der pU korrekt aus.

#### ***Erhaltungstherapie***

Laut Fachinformation kann die Erhaltungstherapie bis zu 36 Zyklen zu je 28 Behandlungstage durchgeführt werden [1]. Für die Erhaltungstherapie mit Quizartinib veranschlagt der pU eine Gesamtanzahl von 1 bis 36 Zyklen.

Der pU verteilt die Gesamtanzahl an Zyklen (36 Zyklen) wie folgt auf die Behandlungsjahre:

- 1 Zyklus (als Untergrenze) bis 11 Zyklen (= 13 Zyklen minus 2 Zyklen als Minimum aus Induktions- und Konsolidierungschemotherapie) im 1. Behandlungsjahr und
- 0 bis 13 Zyklen je Folgejahr.

### ***Behandlungsdauer je Therapiephase***

Die Anzahl der Zyklen ist für die Untergrenzen der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie bei standardisierter Betrachtung unter Ausschluss von Therapieabbrüchen unterschätzt. Angemessener ist es dabei, für die Behandlung rechnerisch das gesamte Jahr unter Berücksichtigung der jeweils maximalen Anzahl an Zyklen in der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie zugrunde zu legen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ausfallen kann. Dadurch sind für die Erhaltungstherapie für das 1. Behandlungsjahr 7 bis 8, für das 2. und 3. Behandlungsjahr jeweils 13 und für das 4. Behandlungsjahr die verbleibenden der 36 Zyklen zu veranschlagen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Induktionschemotherapie***

Für die Induktionsphase liegen in der Fachinformation zu Midostaurin keine Angaben zur Anzahl der Zyklen und der Zykluslänge vor [15]. Der pU legt 1 bis 2 Zyklen für die Induktionschemotherapie zugrunde. Dies entspricht der Zulassungsstudie zu Midostaurin [18] sowie den Empfehlungen der DGHO [5], des ELN [13] und des NCCN [21].

Der pU setzt eine Gabe von Midostaurin an den Tagen 8 bis 21 (gemäß Fachinformation [15]) eines 21-tägigen Zyklus an. Abweichend dazu ist dem Therapieschema der Zulassungsstudie eine Zykluslänge von 28 Tagen zu entnehmen [18]. Im Falle von 2 Induktionszyklen aufgrund fehlender kompletter Remission nach dem 1. Induktionszyklus kann, gemäß der Zulassungsstudie zu Midostaurin [18], eine Länge von 24 Tagen für diesen angesetzt werden.

Die Angaben des pU zu der Anzahl an Behandlungstagen mit Cytarabin und mit Daunorubicin entsprechen den Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Midostaurin [15] und den Empfehlungen der DGHO, des ELN sowie des NCCN [5,13,21], die ein „7+3-Schema“ empfehlen, bei welchem Daunorubicin für 3 Tage und Cytarabin für 7 Tage je Zyklus gegeben wird.

#### ***Konsolidierungstherapie***

##### ***Cytarabin in Kombination mit Midostaurin***

Es liegen in den Fachinformationen [15,19] keine Angaben zur Anzahl der Zyklen vor. Der pU geht von 1 bis 4 Zyklen à 21 Tage aus. Die obere Grenze entspricht der maximalen Anzahl der Zyklen in der Zulassungsstudie RATIFY und stimmt mit der vom NCCN [14,21] empfohlenen maximalen Anzahl der Zyklen überein. Die DGHO empfiehlt eine Anzahl von 3 Zyklen [5].

##### ***Allogene Stammzelltransplantation***

Der pU geht von einer 1-maligen Gabe aus. Dies ist nachvollziehbar. Der pU geht von einer 1-tägigen Behandlungsdauer aus. Die von ihm zugrunde gelegten DRGs (siehe Abschnitt II 2.3) legen jedoch eine längere Behandlungsdauer nahe.

## **Erhaltungstherapie**

### *Midostaurin*

Laut Fachinformation kann die Erhaltungstherapie bis zu 12 Zyklen à 28 Behandlungstage durchgeführt werden [15]. Der pU veranschlagt eine Spanne von 1 bis 12 Zyklen, die er wie folgt auf die Behandlungsjahre verteilt:

- 1 Zyklus (als Untergrenze) bis 11,5 Zyklen im 1. Behandlungsjahr und
- 0 bis 3,5 Zyklen (= restliche Zyklen, falls im 1. Behandlungsjahr die maximale Anzahl von 6 Zyklen für die Induktions- und Konsolidierungstherapie veranschlagt wurde) für das Folgejahr.

### *Azacitidin*

Laut Fachinformation wird Azacitidin an 14 Behandlungstagen je 28-tägigem Zyklus verabreicht [16]. Die Gabe erfolgt, bis eine inakzeptable Toxizität auftritt oder nicht mehr als 15 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark beobachtet werden [16]. Der pU legt sowohl für das 1. Jahr als auch je Folgejahr 1 bis 13 Zyklen zugrunde.

### *Sorafenib*

Sorafenib ist für das Anwendungsgebiet AML nicht zugelassen. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung von 365 Tagen pro Jahr aus.

## **Behandlungsdauer je Therapiephase**

Die Anzahl der Zyklen ist für die Untergrenzen der chemotherapiebasierten Konsolidierungs- und der Erhaltungstherapie mit Azacitidin oder Midostaurin bei standardisierter Betrachtung unter Ausschluss von Therapieabbrüchen unterschätzt. Angemessener ist es dabei, für die Behandlung rechnerisch das gesamte Jahr unter Berücksichtigung der jeweils maximalen Anzahl an Zyklen in der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie zugrunde zu legen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ausfallen kann. Dementsprechend sollten für Cytarabin in Kombination mit Midostaurin in der Konsolidierungsphase 4 Zyklen veranschlagt werden. Bei dieser Kombination ergeben sich bei 28 Tagen je Zyklus folgende Behandlungsdauern in der Erhaltungstherapie:

- Midostaurin: 7 bis 8 Zyklen im 1. Behandlungsjahr, 4 bis 5 Zyklen im 2. Behandlungsjahr
- Azacitidin: 7 bis 8 Zyklen im 1. Behandlungsjahr, 13 Zyklen je Folgejahr

Werden für den 1. Induktionszyklus stattdessen 24 Tage veranschlagt, so ergeben sich entsprechend abweichende Anzahlen an Zyklen.

Für Sorafenib ist die vom pU angegebene Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr für das 1. Jahr überschätzt, da von dieser Anzahl an Tagen die Behandlungsdauer der Induktions- und

Konsolidierungsphase abzuziehen ist. Für das 2. Jahr ist die Behandlungsdauer von 365 Tagen plausibel. Die Behandlung kann über das 2. Jahr hinausgehen, da das NCCN und die DGHO eine tägliche Gabe für 2 Jahre nach Stammzelltransplantation [5,21] empfehlen und somit die Gesamtbehandlungsdauer von Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungsphase länger als 2 Jahre andauern kann.

## II 2.2 Verbrauch

### Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Quizartinib pro Gabe in der Induktions-, Konsolidierungs- als auch Erhaltungstherapie entsprechen der Fachinformation [1]. In der Erhaltungstherapie von Quizartinib veranschlagt der pU für das 1. Behandlungsjahr in Unter- und Obergrenze einen Verwurf der Packung. Dies ist für die Untergrenze bei der vom pU angenommenen Behandlungsdauer von 1 Zyklus nachvollziehbar. Für die Obergrenze ist kein Verwurf anzusetzen, da eine Fortführung der Behandlung im nächsten Jahr angenommen wird. Der vom pU angegebene Verbrauch von Quizartinib im 2. und 3. Behandlungsjahr ist in der Obergrenze plausibel und wegen der von ihm veranschlagten Behandlungsdauer in der Untergrenze unterschätzt. Im 4. Behandlungsjahr ist der vom pU angegebene Verbrauch in der Untergrenze unter- und in der Obergrenze überschätzt (siehe hierzu Abschnitt II 2.1).

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cytarabin und Daunorubicin in der Induktionschemotherapie sowie von Cytarabin in der Konsolidierungschemotherapie entsprechen pro Gabe der Zulassungsstudie von Quizartinib [17] (Induktionschemotherapie: Cytarabin 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF], Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> KOF; Konsolidierungschemotherapie: Cytarabin altersabhängig 1,5 bzw. 3 g/m<sup>2</sup> KOF). In der Fachinformation von Quizartinib ist in Abschnitt 5.1 der Hinweis enthalten, dass die Dosierungsempfehlung für Daunorubicin und Cytarabin der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen ist [1,19,20]. Zwar ist der Fachinformation zu Daunorubicin – abweichend von der vom pU veranschlagten Dosierung – beispielhaft 45 mg/m<sup>2</sup> KOF zu entnehmen, jedoch ohne Angabe einer Obergrenze an Zyklen für die Induktionschemotherapie [20]. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass der pU eine Dosierung veranschlagt, für die diese Angabe vorliegt und die zusätzlich den Empfehlungen von DGHO, ELN und NCCN [5,13,21] entspricht. Für Cytarabin in der Induktionschemotherapie entspricht die Dosierungsangabe des pU der Fachinformation [19].

Für Cytarabin in der Konsolidierungschemotherapie setzt der pU pro Gabe 3 g/m<sup>2</sup> KOF für Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren und 1,5 g/m<sup>2</sup> KOF für Patientinnen und Patienten über 60 Jahre an. Die vom pU gemachte Angabe entspricht den Empfehlungen des NCCN [21].

Die Berechnungen des pU zum Verbrauch beruhen auf einer KOF von 1,91 m<sup>2</sup>. Dies entspricht der Ermittlung der KOF mithilfe der DuBois-Formel [22] und den durchschnittlichen

Körpermaßen von Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 (77,7 kg, 172,5 cm) [23].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Midostaurin in der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie sowie Azacitidin in der Erhaltungstherapie entsprechen pro Gabe den Fachinformationen [15,16]. Der pU veranschlagt sowohl zum Ende des 1. Behandlungsjahres als auch des Folgejahres jeweils in der Obergrenze Verwurf, der nicht anzusetzen ist, da eine Fortführung der Behandlung im nächsten Jahr angenommen wird. Außerdem veranschlagt der pU Verwurf für die Untergrenze im Rahmen der Induktionschemotherapie. Dieser Verwurf ist jedoch für die Untergrenze nicht anzusetzen, da für sie eine mögliche Fortführung der Behandlung mit Midostaurin in der Konsolidierungschemotherapie zu berücksichtigen ist. Auf den vom pU veranschlagten Verwurf für die Untergrenze im Rahmen der Konsolidierungstherapie wird nicht weiter eingegangen, da hierfür der Verbrauch wegen der zu niedrig angesetzten Anzahl an Zyklen unterschätzt ist (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Daunorubicin in der Induktionschemotherapie veranschlagt der pU pro Gabe 60 mg/m<sup>2</sup> KOF. Dies entspricht der Angabe zur Zulassungsstudie in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Midostaurin [15]. Zwar ist davon abweichend der Fachinformation zu Daunorubicin beispielhaft 45 mg/m<sup>2</sup> KOF zu entnehmen, jedoch ohne Angabe einer Obergrenze an Zyklen für die Induktionschemotherapie [20]. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass der pU eine Dosierung veranschlagt, für die diese Angabe vorliegt und die zusätzlich den Empfehlungen von DGHO, ELN und NCCN [5,13,21] entspricht.

Für Cytarabin in der Induktionschemotherapie veranschlagt der pU pro Gabe eine Dosierung gemäß der Fachinformation in Höhe von 100 bis 200 mg/m<sup>2</sup> KOF [19]. Diese Dosierung lässt sich ebenfalls den Empfehlungen von DGHO, ELN und NCCN [5,13,21] entnehmen.

Für Cytarabin in der Konsolidierungschemotherapie setzt der pU pro Gabe 3 g/m<sup>2</sup> KOF für Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren und 1,5 g/m<sup>2</sup> KOF für Patientinnen und Patienten über 60 Jahre an. Die vom pU gemachte Angabe entspricht den Empfehlungen des NCCN [21]. Zwar sind auch niedrigere Dosierungen möglich [5,13]. Jedoch hat dies keinen Einfluss auf die Bewertung der Jahrestherapiekosten, da der Effekt der zu niedrig angesetzten Anzahl an Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) überwiegt.

Für Sorafenib gibt der pU eine tägliche Gabe von 800 mg an. Davon abweichend sehen die Empfehlungen des NCCN [21] vor, dass in den ersten 3 Zyklen, bei einer Länge von 28 Tagen je Zyklus für die Dauer der Behandlung, eine Gabe von 400 mg täglich erfolgen sollte.

Der pU veranschlagt für Sorafenib einen Verwurf bei der Berechnung des Jahresverbrauchs, der nicht anzusetzen ist, da die Behandlung im Folgejahr fortgeführt werden kann.

## II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Quizartinib stimmen die Angaben des pU mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2024, dem Datum der erstmaligen Listung, überein. Für Cytarabin, Daunorubicin sowie die übrigen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie stimmen die vom pU angegebenen Kosten mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2024 überein.

Der pU veranschlagt für Sorafenib Tabletten zu 200 mg. Es existiert auch eine Wirkstärke zu 400 mg, die eine entsprechend geringere Anzahl an Tabletten erfordert, die jedoch weniger wirtschaftlich ist.

Der pU berechnet für die alloSZT Kosten, die in folgender Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation

| Bestandteil der Therapie      | DRG / Zusatzentgelt <sup>a</sup>                     | Kosten in € <sup>a</sup>        |
|-------------------------------|--|---------------------------------|
| Stammzellspende / -entnahme   | Z42Z /<br>ZE2024-35.01, ZE2024-35.02A, ZE2024-35.03A | 2836,62/<br>13 471,00–36 659,00 |
| Stammzelltransplantation      | A04B, A04C, A04D, A04E                               | 52 272,37–127 181,81            |
| Zusatzentgelte (DRG-abhängig) | ZE162, ZE163   | 31,25–66,56                     |

a. Angaben des pU  
DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Es ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

- Die Kosten der Stammzellspende / -entnahme beziehen sich auf das Jahr 2024, die der Stammzelltransplantation und DRG-abhängige Zusatzentgelte auf das Jahr 2023.
- Der pU setzt keinen Betrag für die Stammzellspendersuche an. Dieser Vergütungssatz ist je nach Krankenkasse unterschiedlich.
- Der pU beschreibt nicht, auf welcher Grundlage (z. B. Hauptdiagnose und Operationen- und-Prozedurenschlüssel[OPS]-Code) er die genannten DRG-Codes ausgewählt hat. Es bleibt unklar, ob weitere DRG-Codes ebenfalls herangezogen werden könnten.
- Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden können die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen.
- Für die Stammzellentnahme veranschlagt der pU krankenhausespezifische Entgelte, die je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen können.
- Für die angesetzten DRG-Codes ist es fraglich, inwieweit die vom G-BA benannte Induktionschemotherapie darin abgebildet wird.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß der Fachinformation von Quizartinib [1] sollten regelmäßig während der Therapie Elektrokardiogramme erstellt werden. Für Midostaurin [15] sollten prophylaktische Antiemetika in Übereinstimmung mit der nationalen medizinischen Praxis und nach Verträglichkeit für die Patientin bzw. den Patienten verabreicht werden und eine regelmäßige Überwachung weißer Blutkörperchen erfolgen.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die zu infundierenden Präparate in der Induktions- und Konsolidierungstherapie können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [24,25].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Die vom pU angegebenen Kosten bestehen aus Arzneimittelkosten sowie ggf. Kosten gemäß Hilfstaxe. Der pU macht Angaben zu den Gesamtkosten der einzelnen Therapiephasen (Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie), jedoch nicht zu den Gesamtkosten für das 1. Behandlungsjahr.

### **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für die zu bewertende Therapie folgende Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für das 1. Jahr: 10 741,84 € bis 20 899,40 € für die Induktionschemotherapie, 9970,05 € bis 42 357,72 € für die Konsolidierungstherapie sowie für die Erhaltungstherapie 17 333,37 € bis 190 667,07 €. Für die Folgejahre gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe 0 € bis 225 333,81 € für die Erhaltungstherapie an.

### ***Induktionschemotherapie***

Die Hochrechnung des pU auf die Kosten pro Jahr für Daunorubicin kann anhand der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten pro Packung nicht nachvollzogen werden. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten der Induktionschemotherapie sind im Vergleich zur eigenen Berechnung der Kosten von Daunorubicin für die Untergrenze überschätzt. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten der Obergrenze sind in der Größenordnung plausibel.

### ***Konsolidierungstherapie***

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten der vom pU zugrunde gelegten Therapie (Quizartinib und Cytarabin) sind in der Untergrenze unterschätzt, da es angemessener ist, eine höhere Anzahl an Zyklen anzusetzen. In der Obergrenze sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten plausibel. Erfolgt eine hämatopoetische Stammzelltransplantation, nach der die Behandlung mit Quizartinib wieder aufgenommen werden kann [1], so entstehen abweichende Kosten.



### ***Erhaltungstherapie***

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Quizartinib sind in den Untergrenzen jeweils unterschätzt, da es angemessener ist, eine höhere Anzahl an Zyklen anzusetzen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für das 1. Behandlungsjahr sind in der Obergrenze überschätzt, da eine zu hohe Anzahl an Zyklen angesetzt wird. Die Angaben sind für das 2. und 3. Behandlungsjahr in der Obergrenze plausibel. Für das 4. Behandlungsjahr sind die Kosten in der Obergrenze überschätzt, da für dieses Behandlungsjahr nicht die vollen 13 Zyklen anzusetzen sind.

### ***Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen***

Für alle Therapiephasen fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [24,25].

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Der pU ermittelt für die zweckmäßige Vergleichstherapie folgende Kosten pro Patientin bzw. Patient für das 1. Jahr: 17 127,09 € bis 18 590,14 € für die Induktionstherapie und 16 355,30 € bis 37 739,20 € (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) bzw. 55 175,55 € bis 163 872,06 € (alloSZT) für die Konsolidierungstherapie. Für die Erhaltungstherapie weist er folgende Kosten pro Jahr aus, ggf. differenziert für das 1. Jahr und je Folgejahr:

- Azacitidin: 16 614,29 € bis 215 985,77 € für das 1. Behandlungsjahr und je Folgejahr
- Midostaurin: 15 079,76 € bis 180 957,12 € für das 1. Jahr und 0 € bis 60 319,04 € für das Folgejahr
- Sorafenib: 4930,52 €

### ***Induktionstherapie***

Die Hochrechnung des pU auf die Kosten pro Jahr für Daunorubicin kann anhand der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten pro Packung nicht nachvollzogen werden. Zudem setzt der pU für Midostaurin bei der Untergrenze wegen Verwurf einen zu hohen Verbrauch an. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind daher für die Untergrenze überschätzt. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten der Obergrenze sind in der Größenordnung plausibel.

### ***Konsolidierungstherapie***

Der pU setzt für Midostaurin bei der Untergrenze eine zu niedrige Anzahl an Zyklen an. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten der Konsolidierungstherapie sind daher für die Untergrenze unterschätzt. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten der Obergrenze sind plausibel.

Die Therapiekosten für eine alloSZT können abweichen.

### ***Erhaltungstherapie***

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Midostaurin sind in den Untergrenzen jeweils unterschätzt, da es angemessener ist, eine höhere Anzahl an Zyklen anzusetzen. Die Angaben zu den Obergrenzen sind im 1. Behandlungsjahr überschätzt, da eine zu hohe Zyklusanzahl angesetzt wird, und im 2. Behandlungsjahr unterschätzt, da eine zu niedrige Zyklusanzahl angesetzt wird.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Azacitidin sind für die Untergrenze unterschätzt, da es angemessener ist, eine höhere Anzahl an Zyklen anzusetzen. Die Angabe zu der Obergrenze ist für das 1. Behandlungsjahr überschätzt, da die Behandlungszeiten für die Induktions- und Konsolidierungsphase nicht berücksichtigt sind. Für die Folgejahre ist die Angabe zur Obergrenze plausibel.

Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten von Sorafenib sind für das 1. Behandlungsjahr überschätzt. Dies resultiert aus nicht berücksichtigten Behandlungszeiten der Induktions- und Konsolidierungstherapie im 1. Behandlungsjahr, einer unberücksichtigten zusätzlichen niedrigeren Dosierung von 400 mg Sorafenib in den ersten 3 Zyklen sowie der Veranschlagung von Verwurf, der nicht anzusetzen ist. Aus dem letztgenannten Grund sind die angegebenen Arzneimittelkosten auch für das 2. Behandlungsjahr überschätzt. Die Behandlung kann über das 2. Jahr hinausgehen. Die Kosten können dann im 3. Jahr abweichen, da unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer von Induktions- und Konsolidierungstherapie die Behandlung mit Sorafenib nicht über das gesamte 3. Jahr erfolgt (siehe Abschnitt II 2.1).

### ***Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen***

Für alle Therapiephasen – mit Ausnahme von Sorafenib in der Erhaltungstherapie – fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [24,25].

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe  | Arzneimittelkosten bzw. Kosten für alloSZT in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a, b</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a, b</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar   |
|--|--|--|--|---|---|---|
| <b>Zu bewertende Therapie</b>  |  |  |  |   |   |   |
| Induktionstherapie   |  |  |  |   |   |   |
| Quizartinib + Cytarabin + Daunorubicin <sup>c</sup>                              | Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist | 9741,84–18 899,40  | 0  | 1000–2000   | 10 741,84–20 899,40                     | Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze überschätzt und in der Obergrenze in der Größenordnung plausibel.<br>Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.<br>Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.  |
| Konsolidierungstherapie  |  |  |  |   |   |   |
| Quizartinib + Cytarabin  | Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist | 9370,05–39 957,72  | 0  | 600–2400  | 9970,05–42 357,72                       | Die Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze unterschätzt und in der Obergrenze plausibel.<br>Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.<br>Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.<br>Erfolgt eine hämatopoetische Stammzelltransplantation, so entstehen abweichende Kosten. |

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe  | Arzneimittelkosten bzw. Kosten für alloSZT in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a, b</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a, b</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>                   | Kommentar  |
|--|--|--|--|---|---|--|
| <b>Erhaltungstherapie</b>  |  |  |  |   |   |  |
| Quizartinib  | Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist | 1. Jahr: 17 333,37–190 667,07<br>Folgejahre: 0–225 333,81    | 0  | 0   | 1. Jahr: 17 333,37–190 667,07<br>Folgejahre: 0–225 333,81 | Die Arzneimittelkosten für die Untergrenzen sind unterschätzt, für das 1. Behandlungsjahr in der Obergrenze überschätzt, für das 2. und 3. Behandlungsjahr in der Obergrenze plausibel und für das 4. Behandlungsjahr in der Obergrenze überschätzt.<br>Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |  |  |   |   |  |
| <b>Induktionschemotherapie</b>   |  |  |  |   |   |  |
| Cytarabin + Daunorubicin + Midostaurin   | Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist | 16 127,09–16 590,14  | 0  | 1000–2000   | 17 127,09–18 590,14                                       | Die Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze überschätzt und für die Obergrenze in der Größenordnung plausibel.<br>Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.<br>Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.   |

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie  | Bezeichnung der Patientengruppe  | Arzneimittelkosten bzw. Kosten für alloSZT in € <sup>a</sup>      | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a, b</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a, b</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>                           | Kommentar   |
|---|--|---|--|---|---|---|
| Konsolidierungstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer alloSZT, insbesondere in Abhängigkeit von der Subform der AML, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten |  |   |  |   |   |   |
| Cytarabin + Midostaurin   | Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist | 15 755,30–<br>35 339,20   | 0  | 600–2400  | 16 355,30–<br>37 739,20   | Die Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze unterschätzt und für die Obergrenze plausibel.<br>Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.<br>Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.  |
| alloSZT   |  | 55 176,55–<br>163 872,06  | 0  | 0   | 55 175,55–<br>163 872,06  | Die Therapiekosten können abweichen.  |
| Erhaltungstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von   |  |   |  |   |   |   |
| Azacitidin <sup>d</sup>   | Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, und für die eine intensive Chemotherapie geeignet ist | 16 614,29–<br>215 985,77  | 0  | 0   | 16 614,29–<br>215 985,77  | Die Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze unterschätzt und für die Obergrenze für das 1. Behandlungsjahr überschätzt. Für die Folgejahre ist die Angabe zur Obergrenze plausibel.<br>Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. |
| Midostaurin <sup>d</sup>  |  | 1. Jahr:<br>15 079,76–<br>180 957,12<br>Folgejahr:<br>0–60 319,04 | 0  | 0   | 1. Jahr:<br>15 079,76–<br>180 957,12<br>Folgejahr:<br>0–60 319,04 | Die Arzneimittelkosten sind in den Untergrenzen jeweils unterschätzt, in den Obergrenzen im 1. Behandlungsjahr überschätzt und im 2. Behandlungsjahr unterschätzt.<br>Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.                      |
| Sorafenib <sup>e</sup>  |  | 4930,52   | 0  | 0   | 4930,52   | Die Arzneimittelkosten sind für das 1. und 2. Behandlungsjahr überschätzt. Die Kosten im 3. Jahr können von den Angaben des pU abweichen.   |

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie  | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten bzw. Kosten für alloSZT in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a, b</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a, b</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar |
|---|---------------------------------|--|--|---|---|-----------|
| <p>a. Angaben des pU<br/> b. Die Angaben des pU zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe sind in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.5) vertauscht und werden in der vorliegenden Tabelle korrekt zugeordnet dargestellt.<br/> c. Der Fachinformation [1] ist zu entnehmen, dass Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie indiziert ist. Der pU wählt Daunorubicin für seine Angaben als Anthrazyklin aus.<br/> d. nur für Personen, für die eine alloSZT nicht geeignet ist<br/> e. nur für Personen nach einer alloSZT</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; FLT3-ITD: FMS-like Tyrosine Kinase 3 Internal Tandem Duplication; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                                 |  |  |   |   |           |

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht auf Basis der Zulassungsstudie von Quizartinib [26] davon aus, dass lediglich ein Teil der Patientinnen und Patienten nach der Induktionsphase die Konsolidierungs- und Erhaltungsphase durchlaufen. Er merkt an, dass ebenso ein Teil der Patientinnen und Patienten aus klinischen Gründen oder aufgrund individueller Nutzenabwägungen keine Therapie mit Quizartinib erhalten wird. Zu möglichen Kontraindikationen wie einer Therapie während der Stillzeit oder bei einem angeborenen Long-QT-Syndrom führt er an, dass keine Daten hierzu vorlägen. Zu Therapieabbrüchen im deutschen Versorgungsalltag lägen ebenso keine Daten vor. Der pU geht davon aus, dass die Therapie mit Quizartinib überwiegend ambulant erfolgt. Genauere Bezifferungen oder Anteilsschätzungen für die angesprochenen möglichen Einschränkungen auf die Versorgungsanteile führt er nicht an.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Daiichi Sankyo Europe. Fachinformation VANFLYTA (Stand November 2023).
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [online]. 2022. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile).
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021) [online]. 2023. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001#abreadcrumb>.
5. Röllig C, Ayuk FA, Braess J et al. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML) [online]. 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
6. Nagel G, Weber D, Fromm E et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). Ann Hematol 2017; 96(12): 1993-2003. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3150-3>.
7. Schnittger S, Schoch C, Dugas M et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. Blood 2002; 100(1): 59-66. <https://doi.org/10.1182/blood.v100.1.59>.
8. Novartis Pharma. Midostaurin (Rydapt); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 23.01.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/320/#tab/dossier>.
9. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 2009; 113(18): 4179-4187. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-172007>.



10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-110>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g19-20\\_gilteritinib\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g19-20_gilteritinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie, fortgeschrittene systemische Mastrozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g17-12\\_midostaurin\\_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/g17-12_midostaurin_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v.pdf).
13. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; 140(12): 1345-1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>.
14. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(12): 1136-1152. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406184>.
15. Novartis Pharma. Fachinformation Rydapt 25 mg Weichkapseln; Stand: Juni 2023 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021748>.
16. Bristol Myers Squibb Pharma. Fachinformation Onureg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.
17. European Medicines Agency. Assessment report Vanflyta [online]. 2023. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf).
18. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 454-464. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1614359>.
19. Accord. Cytarabin Fachinformation [online]. 2020. URL: [https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2022-07/Accord\\_Fachinformation\\_Cytarabin.pdf](https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2022-07/Accord_Fachinformation_Cytarabin.pdf).
20. Pfizer Pharma. Fachinformation Daunoblastin [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002977>.
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. Version 4.2023 [online]. 2023. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf).

22. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-11; discussion 312-3.
23. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
24. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
25. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
26. Daiichi Sankyo. Clinical Study Report: A Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old with Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First).