



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V

Gilteritinib

Vom 14. Mai 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss	14
6. Anhang.....	22
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren	28
1. Bewertungsgrundlagen.....	28
2. Bewertungsentscheidung	28
2.1 Nutzenbewertung	28
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	28
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	28
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
2.1.4 Therapiekosten.....	28
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	34
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	35
5.2 Stellungnahme der Abbvie Deutschland GmbH & Co KG	78
5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	83

5.4	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	90
5.5	Stellungnahme der Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	97
5.6	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	102
D.	Anlagen	120
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	120

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Gilteritinib ist der 1. Dezember 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. November 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Gilteritinib zur Behandlung von akuter myeloischer Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-20) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Gilteritinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Gilteritinib (XOSPATA) gemäß Fachinformation

XOSPATA ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Gilteritinib wie folgt bewertet:

Für Gilteritinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie ADMIRAL (2215-CL-0301) vor. In die Studie wurden Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation eingeschlossen, welche nach einer Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär waren. Die Patienten waren zwischen 18 und 85 Jahre alt.

Der Einschluss der insgesamt 371 Patienten in die Studie ADMIRAL erfolgte im Parallelgruppendesign (2:1) wobei 247 Patienten in den Gilteritinib-Arm und 124 Patienten in den Salvage-Chemotherapie-Arm randomisiert wurden. Im Interventions-Arm erhielten 246 Patienten Gilteritinib (120 mg) während 109 Patienten im Kontrollarm eine Salvage-Chemotherapie erhielten. Somit erhielten 12 % der in die Kontrollgruppe randomisierten Patienten (n = 15) keine Studienmedikation, während im Gilteritinib-Arm eine Person nicht mit der zugewiesenen Therapie behandelt wurde. Als Salvage-Chemotherapie standen a) Chemotherapie mit geringer Intensität (Niedrig dosiertes Cytarabin (LoDAC) oder Azacitidin) sowie b) Chemotherapie mit hoher Intensität (MEC-Induktionstherapie (Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin) oder FLAG-IDA-Induktionstherapie (Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin)) zur Auswahl. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der vorausgewählten Salvage-Chemotherapie und dem Ansprechen der Erstlinientherapie. Die in der Studie ADMIRAL eingesetzten Salvage-Chemotherapie-Regime entsprechen laut Stellungnahmen von medizinischen Experten dem deutschen Versorgungskontext und werden nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse überwiegend mit einer palliativen Therapieintention durchgeführt. Die Behandlung erfolgte für den Gilteritinib-Arm sowie für die niedrig-dosierte Salvage-Chemotherapie in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen, bis ein vorher festgelegtes Abbruchkriterium für die Behandlung erreicht wurde. Für die hochdosierte Salvage-Chemotherapie wurde ein 28-Tage-Zyklus durchgeführt. An oder nach Tag 15 wurde das Ansprechen auf diese Therapie anhand institutioneller Richtlinien bewertet. In Abhängigkeit des Ansprechens erfolgte die Weiterbehandlung mit einem zweiten Zyklus.

Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der vorgesehenen Therapie waren Krankheitsprogression, gefolgt von fehlender Wirksamkeit und Tod. Nach dem Ende der Studienbehandlung erfolgte eine Langzeitnachbeobachtung alle 3 Monate für bis zu 3 Jahre nach Behandlungsende.

Patienten im Gilteritinib-Arm konnten während der Studienperiode eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, wobei die Gilteritinib-Behandlung unterbrochen wurde. Im Anschluss konnten die Patienten weiter mit Gilteritinib behandelt werden. Bei Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie erhalten haben, wurde eine HSZT erst nach Abbruch der Chemotherapie-Behandlung durchgeführt und somit ausschließlich als Folgetherapie erfasst. Aus diesen Behandlungsschemata ergibt sich eine unterschiedliche Behandlungsdauer mit der Studienmedikation zwischen den Behandlungsarmen.

Die Patienten in der Studie ADMIRAL waren im Median 61,5 (Gilteritinib) bzw. 62 Jahre (Salvage-Chemotherapie) alt. Die Mehrheit der Patienten wies einen ECOG Performance Status von 0 bis 1 auf (83,4 % bzw. 84,7 %) und hatte eine interne Tandemduplikation [FLT3-ITD] (87,0 % bzw. 91,1 %). Eine FLT3-Mutation in der Tyrosinkinase-Domäne (FLT3-TKD)

wiesen dagegen 8,5 % bzw. 8,1 % der Patienten auf und 2,5 % bzw. 0 % der Patienten wiesen beide Mutationstypen auf. Bei 1,6 % bzw. 0,8 % der Patienten konnte kein Mutationsstatus basierend auf einer zentralen Bewertung festgestellt werden.

Mit Midostaurin steht bereits ein Tyrosinkinase-Inhibitor für Patienten mit einer FLT3-Mutation zur Verfügung, der in der Nutzenbewertung des G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Erstlinienbehandlung der AML bekommen hat und in der Versorgung eingesetzt werden kann. In der Studie ADMIRAL wurden 13 (5,3 %) der Patienten im Interventionsarm bzw. 8 (6,5 %) der Patienten im Kontrollarm mit Midostaurin vorbehandelt.

Die derzeit noch laufende Studie ADMIRAL wird in 107 Studienzentren in 14 Ländern in Europa, Nord-Amerika, Asien und dem Rest der Welt durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen Oktober 2015 und Februar 2018. Die finale konfirmatorische Analyse war bei Eintreten von 258 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse dieser finalen Analyse vom 17. September 2019 herangezogen.

Die Studie ADMIRAL deckt das Anwendungsgebiet von Gilteritinib nur teilweise ab, da Patienten mit mehr als 1 Vortherapie nicht in der Studie eingeschlossen wurden. Für die Zulassung von Gilteritinib in der vorliegenden Indikation war deshalb neben der Studie ADMIRAL auch die einarmige, multizentrische Phase-I/II-Studie CHRYSALIS (2215_CL-0101) maßgeblich, bei der Patienten mit bis zu 3 vorangegangenen AML-Therapien eingeschlossen wurden.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ADMIRAL definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Der Überlebensstatus wurde in der Nachbeobachtungsperiode zunächst 30 Tage nach der End-of-Treatment-Visite sowie nachfolgend alle 3 Monate für bis zu 3 Jahre nach Behandlungsende telefonisch erhoben. Die Behandlung mit Gilteritinib führte im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR) = 0,64; 95 %-KI [0,49; 0,83], p-Wert = 0,0007). Die mediane Überlebenszeit liegt für Gilteritinib bei 9,3 [7,7; 10,7] Monaten im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie mit 5,6 [4,7; 7,3] Monaten, womit sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 3,7 Monate ergibt.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis. Insbesondere für die stratifizierte Analyse mit Zensierung bei HSZT sowie die unstratifizierte Analyse mit Zensierung bei Folgetherapie zeigte sich ein statistisch relevanter Vorteil von Gilteritinib im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie.

Durch eine Behandlung mit Gilteritinib wird gegenüber den bisher eingesetzten Therapieregimen eine moderate Verbesserung im Gesamtüberleben erzielt. Vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patienten im Anwendungsgebiet, die sich auch in der vorliegenden Studie ADMIRAL durch kurze Überlebenszeiten zeigt, wird das Ausmaß des Effektes von Gilteritinib auf die Überlebenszeit als eine beträchtliche Verbesserung gewertet.

Morbidität

Remission

Der Endpunkt vollständige Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie ADMIRAL wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten werden zudem als nicht valide eingestuft, da von einer deutlichen Verzerrung aufgrund fehlender Werte, insbesondere im Kontrollarm,

ausgegangen werden muss. Die Ergebnisse zum Endpunkt Remission werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt.

Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen

Bezüglich der Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Gilteritinib vor. Eine HSZT erhielten 25,5 % der Patienten im Gilteritinib-Arm und 15,3 % der Patienten im Salvage-Chemotherapie-Arm. Hierbei wurden sowohl HSZT während der Studienperiode (im Gilteritinib-Arm), als auch HSZT als Folgetherapien (hauptsächlich nach Salvage-Chemotherapie) berücksichtigt.

Aussagen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten von Gilteritinib lassen sich anhand dieses Endpunktes, aufgrund fehlender Informationen zu den Bedingungen bzw. Gründen für oder gegen die Durchführung einer HSZT sowie aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung in den Behandlungsarmen nicht ableiten. Da es sich um einen relevanten klinischen Parameter handelt, wird der Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.

Patientenberichtete Endpunkte

Zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte zur Bewertung der Morbidität wurden in der Studie ADMIRAL die Fragebögen Brief Fatigue Inventory (BFI), Items zu leukämiespezifischen Symptomen, der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short-Form (FACIT-Dys-SF) und die Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS) eingesetzt.

Im Gilteritinib-Arm haben > 70 % der Patienten die Fragebögen (mit Ausnahme des FACIT-Dys-SF) zu Beginn des zweiten und dritten Therapie-Zyklus ausgefüllt. In der Kontrollgruppe betragen die Rücklaufquoten dagegen zu Beginn des zweiten Therapiezyklus nur 10-13 %. Aufgrund des sehr hohen Anteils fehlender Daten und dem großen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse dieser Endpunkte nicht valide und für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Auf dieser Basis kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die patientenberichteten Endpunkte zur Bewertung der Morbidität hergeleitet werden.

Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurden in der Studie ADMIRAL der Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) eingesetzt. Analog zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität war die Rücklaufquote für den FACT-Leu in der Kontrollgruppe so gering und der Unterschied in beiden Therapiearmen damit so groß, dass daraus keine validen Ergebnisse abgeleitet werden können. Somit kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Lebensqualität hergeleitet werden.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer in beiden Therapiearmen relevante Abweichungen in der Beobachtungszeit, weshalb die Ergebnisse mit Unsicherheiten verbunden sind. Das Hauptproblem ist die kurze Behandlungszeit im Kontrollarm, die zu zahlreichen frühen Zensurierungen im Kontrollarm führt. Aus diesem Grund werden für die Nutzenbewertung ausschließlich die Ereigniszeitanalysen herangezogen, auf deren Basis vergleichende Aussagen ausschließlich für den Zeitraum der ersten 2 Monate der Therapie ableitbar sind.

Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Bei nahezu allen Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt UE werden daher nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Gilteritinib. Zu beachten ist, dass der Median der Zeit bis zum Ereignis im Kontrollarm insbesondere durch die vielen frühen Zensierungen bedingt ist, weshalb die Daten zu den SUE sehr hohe Unsicherheiten aufweisen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Gilteritinib in den Ereigniszeitanalysen vor. Der Unterschied ist mit einer medianen Dauer bis zum ersten Ereignis von 0,3 Monaten im Gilteritinib-Arm und 0,2 Monaten im Kontrollarm sehr gering und wird im Ausmaß als nicht hinreichend relevant bewertet.

Abbruch wegen UEs

Hinsichtlich des Endpunktes Abbruch wegen UEs zeigt sich in den Ereigniszeitanalysen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und vielen frühen Zensierungen ist dieser Vorteil von Gilteritinib mit sehr hohen Unsicherheiten verbunden.

UE von besonderem Interesse

Im Detail liegen für die präspezifizierten UE von besonderem Interesse ausschließlich für „Erhöhung der Keratinphosphokinase“ und „Erhöhung der Lebertransaminase“ statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Gilteritinib vor. Die Ereigniszeitanalysen der UE von besonderem Interesse beziehen sich auf jeglichen Schweregrad, sodass sich eine unklare Relevanz der Ereignisse ergibt.

Zusammenfassend lassen sich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 2 Monate der Therapie ableiten. Des Weiteren erschwert die hohe Anzahl an Zensierungen die Interpretation der Ergebnisse. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden. Insgesamt können auf Basis der vorliegenden Daten keine validen Aussagen zu den Nebenwirkungen von Gilteritinib im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie getroffen werden.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich somit weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Gilteritinib feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Gilteritinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation liegen aus der Studie ADMIRAL Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Behandlung mit Gilteritinib führte im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben, was als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer gewertet wird. Vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patienten im Anwendungsgebiet, die sich auch in der vorliegenden Studie ADMIRAL durch kurze Überlebenszeiten zeigt, wird das Ausmaß des Effektes von Gilteritinib auf die Überlebenszeit als eine beträchtliche Verbesserung gewertet.

Eine Bewertung des Einflusses von Gilteritinib auf die patientenberichteten Endpunkte der Morbidität kann aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten speziell im Salvage-Chemotherapie-Arm und den damit verbundenen großen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen nicht vorgenommen werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen analog zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten speziell im Salvage-Chemotherapie-Arm und den damit verbundenen großen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen keine validen Daten vor.

Für die Nebenwirkungen lassen sich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm nur auf Basis der Ereigniszeitanalysen vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 2 Monate der Therapie ableiten. Zusätzlich erschwert die hohe Anzahl an Zensierungen die Interpretation der Ergebnisse. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden. In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich somit keine Vor- oder Nachteile für Gilteritinib feststellen.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass in der Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation für Gilteritinib ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie vorliegt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Zulassungsstudie ADMIRAL, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Gilteritinib gegenüber einer Salvage-Chemotherapie bei einer seltenen Erkrankung untersucht. Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie ADMIRAL auf Studienebene als hoch eingestuft. Unsicherheiten für alle Endpunkte ausgenommen des Gesamtüberlebens ergeben sich insbesondere aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm, aufgrund derer vergleichende Daten nur für die ersten 2 Monate der Therapie bewertet werden können. Zudem bestehen weitere Unsicherheiten aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten und Zensierungen insbesondere im Kontrollarm. Weiterhin verbleiben Unsicherheiten aufgrund fehlender vergleichender Daten für die Wirksamkeit von Gilteritinib bei Patienten mit > 1 Vortherapie und bei der Weiterführung der Therapie nach einer HSZT.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „XOSPATA“ mit dem Wirkstoff Gilteritinib. XOSPATA wurde als Orphan Drug zugelassen und wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation eingesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die offene, randomisierte, Phase-III-Studie ADMIRAL vor, in der Gilteritinib mit einer Salvage-Chemotherapie verglichen wird. Die Studie ADMIRAL ist für die Nutzenbewertung geeignet. Die Analyse des finalen Datenschnittes der derzeit noch laufenden Studie ermöglicht Aussagen für die Endpunktkategorien Gesamtüberleben (Mortalität), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter und zugleich moderater Vorteil von Gilteritinib gegenüber einer Salvage-Chemotherapie. Zu patientenberichteten Ergebnissen der Morbidität und der Lebensqualität liegen keine validen Daten vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich in der Gesamtbetrachtung für Gilteritinib keine Aussagen für einen Zusatznutzen oder Schaden ableiten.

Der G-BA stellt aufgrund des relevanten Vorteils in der Kategorie Mortalität einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Unsicherheiten für alle Endpunkte ausgenommen des Gesamtüberlebens ergeben sich insbesondere aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm, aufgrund derer vergleichende Daten nur für die ersten 2 Monate der Therapie bewertet werden können. Zudem ergeben sich weitere Unsicherheiten aufgrund der hohen Anzahl fehlender Daten und Zensierungen insbesondere im Kontrollarm. Weiterhin verbleiben Unsicherheiten aufgrund fehlender vergleichender Daten für die Wirksamkeit von Gilteritinib bei Patienten mit > 1 Vortherapie und bei der Weiterführung der Therapie nach einer HSZT.

Aus diesen Gründen kann in Bezug auf die Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass in der Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation für Gilteritinib ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie vorliegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die Angaben im Dossier sind grundsätzlich nachvollziehbar. Unsicherheiten sind unter anderem aufgrund kritischer Anteilsberechnungen vorhanden. Darüber hinaus würde die Zahl der Patienten höher ausfallen, wenn aktuellere Zahlen zur Inzidenz der AML zugrunde gelegt würden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu XOSPATA (Wirkstoff: Gilteritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Gilteritinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss seitens des pharmazeutischen Unternehmers folgendes Informationsmaterial zu Gilteritinib zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte

FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Gilteritinib muss für den Patienten mit der rezidivierten oder refraktären AML das Vorliegen der FMS ähnlichen (like) Tyrosinkinase 3 (FLT3) Mutation (interne Tandemduplikationen [ITD] oder Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mithilfe eines validierten Tests bestätigt worden sein.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche

Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 120 mg Gilteritinib (drei 40-mg-Tabletten) einmal täglich. Wird nach vierwöchiger Behandlung kein Ansprechen beobachtet (Patient erreichte keine CRc), kann die Dosis auf 200 mg (fünf 40 mg Tabletten) einmal täglich erhöht werden, sofern dies verträglich oder klinisch erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Gilteritinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Gilteritinib	120 mg	120 mg	3 x 40 mg	365	1095 x 40 mg
	200 mg	200 mg	5 x 40 mg	365	1825 x 40 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Gilteritinib	84 FTA	22.732,83 €	1,77 €	1.295,00 €	21.436,06 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. April 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 27. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Gilteritinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. März 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. April 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16.04.2020; 29.04.2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. April 2020 (BAnz AT 26.06.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Gilteritinib wie folgt ergänzt:

Gilteritinib

Beschluss vom: 14. Mai 2020

In Kraft getreten am: 14. Mai 2020

BAnz AT 26.06.2020 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Oktober 2019):

XOSPATA ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Gilteritinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Gilteritinib:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Studie ADMIRAL (2215-CL-0301):

Gilteritinib vs. Salvage-Chemotherapie

Salvage-Chemotherapie: geringe Intensität: Low-dose Cytarabin oder Azacitidin;

hohe Intensität: MEC oder FLAG-IDA

Studiendesign: randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie

Parallelgruppendesign (2:1) mit 2 Behandlungsarmen

Mortalität

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	247	9,3 [7,7; 10,7] 171 (69,2)	124	5,6 [4,7; 7,3] 90 (72,6)	0,64 [0,49; 0,83] 0,0007 AD: + 3,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
BFI	Keine verwertbaren Daten				
Leukämie-spezifische Symptome	Keine verwertbaren Daten				
FACIT-Dys-SF	Keine verwertbaren Daten				
EQ-5D-VAS	Keine verwertbaren Daten				
Vollständige Remission	Keine verwertbaren Daten				
Rate der Stammzell-transplantationen^b	247	- 63 (25,5)	124	- 19 (15,3)	1,66 ^c [1,05; 2,65] 0,0260

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 02. März 2020), sofern nicht anders indiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-Leu	Keine verwertbaren Daten				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	246	- 246 (100)	109	- 107 (98,2)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	246	0,3 [0,3; 0,4] 236 (95,9)	109	0,2 [0,1; 0,2] 94 (86,2)	0,7 [0,55; 0,90] 0,0044
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	246	1,6 [1,3; 1,9] 204 (82,0)	109	2,5 [1,5; n.e.] 33 (30,03)	1,71 [1,17; 2,50] 0,0057
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
	246	n.e. 58 (23,6)	109	5,8 [4,9; n.e.] 13 (11,9)	0,5 [0,25; 0,98] 0,0445
UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad)					
Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom	246	- 8 (3,3)	109	- 4 (3,7)	0,31 [0,08; 1,27] 0,1029
CTCAE-Grad ≥ 3		3 (1,2)		2 (1,8)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Herzversagen	246	- 19 (7,7)	109	- 3 (2,8)	1,27 [0,35; 4,57] 0,7140
CTCAE-Grad ≥ 3		10 (4,1)		1 (0,9)	-
Perikarditis/ Perikarderguss	246	- 15 (6,1)	109	- 0	n. b.
CTCAE-Grad ≥ 3		3 (1,2)		0	-
Arrhythmie durch QT-Verlängerung	246	- 35 (14,2)	109	- 2 (1,8)	3,43 [0,80; 14,74] 0,0978
CTCAE-Grad ≥ 3		20 (8,1)		2 (1,8)	-
Erhöhung Kreatinphospho- kinase	246	- 64 (26,0)	109	- 5 (4,6)	3,12 [1,23; 7,90] 0,0166
CTCAE-Grad ≥ 3		19 (7,7)		1 (0,9)	-
Erhöhung der Lebertrans- aminase	246	- 129 (52,4)	109	- 24 (22,0)	1,61 [1,03; 2,53] 0,0363
CTCAE-Grad ≥ 3		58 (23,6)		8 (7,3)	-
Gastrointestinale Obstruktion	246	- 4 (1,6)	109	- 1 (0,9)	0,25 [0,02; 3,55] 0,3035
CTCAE-Grad ≥ 3		2 (0,8)		0	-
Gastrointestinale Perforation	246	- 4 (1,6)	109	- 3 (2,8)	0,27 [0,05; 1,43] 0,1248
CTCAE-Grad ≥ 3		3 (1,2)		1 (0,9)	-
Gastrointestinale Blutung	246	- 20 (8,1)	109	- 2 (1,8)	1,59 [0,35; 7,19] 0,5475
CTCAE-Grad ≥ 3		6 (2,4)		2 (1,8)	-

(Fortsetzung)

- ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
^b während der Studienperiode (Gilteritinib) bzw. als Folgetherapie (Salvage-Chemotherapie)
^c Angaben aus Dossier (Modul 4)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus; CR = vollständige Remission; CRh = vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; BFI = Brief Fatigue Inventory; FACIT-Dys-SF = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACT-Leu = Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia;

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	keine verwertbaren Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	keine verwertbaren Daten
Nebenwirkungen	↔	kein relevanter Unterschied

Erläuterungen:
 ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
 ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
 ↔: kein relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor
 n.b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 220 bis 580 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu XOSPATA (Wirkstoff: Gilteritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Gilteritinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss seitens des pharmazeutischen Unternehmers folgendes Informationsmaterial zu Gilteritinib zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte

FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Gilteritinib muss für den Patienten mit der rezidierten oder refraktären AML das Vorliegen der FMS ähnlichen (like) Tyrosinkinase 3 (FLT3) Mutation (interne Tandemduplikationen [ITD] oder Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mithilfe eines validierten Tests bestätigt worden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gilteritinib	279.434,35 € - 465.723,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Gilteritinib
(rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation)**

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. April 2020 (BAnz AT 16.06.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Gilteritinib wie folgt ergänzt:

Gilteritinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Oktober 2019):

XOSPATA ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Gilteritinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation
Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Gilteritinib:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie ADMIRAL (2215-CL-0301):

Gilteritinib vs. Salvage-Chemotherapie

Salvage-Chemotherapie: geringe Intensität: Low-dose Cytarabin oder Azacitidin;

hohe Intensität: MEC oder FLAG-IDA

Studiendesign: randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie

Parallelgruppendesign (2:1) mit 2 Behandlungsarmen

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. März 2020), sofern nicht anders indiziert.



Mortalität

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben	247	9,3 [7,7; 10,7] 171 (69,2)	124	5,6 [4,7; 7,3] 90 (72,6)	0,64 [0,49; 0,83] 0,0007 AD: + 3,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
BFI	Keine verwertbaren Daten				
Leukämiespezifische Symptome	Keine verwertbaren Daten				
FACIT-Dys-SF	Keine verwertbaren Daten				
EQ-5D-VAS	Keine verwertbaren Daten				
Vollständige Remission	Keine verwertbaren Daten				
Rate der Stammzell-transplantationen ^b	247	– 63 (25,5)	124	– 19 (15,3)	1,66 ^c [1,05; 2,65] 0,0260

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-Leu	Keine verwertbaren Daten				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt	246	– 246 (100)	109	– 107 (98,2)	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	0,3 [0,3; 0,4] 236 (95,9)	109	0,2 [0,1; 0,2] 94 (86,2)	0,7 [0,55; 0,90] 0,0044



Endpunkt	Gilteritinib		Salvage-Chemotherapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	246	1,6 [1,3; 1,9] 204 (82,0)	109	2,5 [1,5; n. e.] 33 (30,03)	1,71 [1,17; 2,50] 0,0057
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
	246	n. e. 58 (23,6)	109	5,8 [4,9; n. e.] 13 (11,9)	0,5 [0,25; 0,98] 0,0445
UE von besonderem Interesse (jeglicher Schweregrad)					
Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom	246	- 8 (3,3)	109	- 4 (3,7)	0,31 [0,08; 1,27] 0,1029
CTCAE-Grad \geq 3		3 (1,2)		2 (1,8)	-
Herzversagen	246	- 19 (7,7)	109	- 3 (2,8)	1,27 [0,35; 4,57] 0,7140
CTCAE-Grad \geq 3		10 (4,1)		1 (0,9)	-
Perikarditis/Perikarderguss	246	- 15 (6,1)	109	- 0	n. b.
CTCAE-Grad \geq 3		3 (1,2)		0	-
Arrhythmie durch QT-Verlängerung	246	- 35 (14,2)	109	- 2 (1,8)	3,43 [0,80; 14,74] 0,0978
CTCAE-Grad \geq 3		20 (8,1)		2 (1,8)	-
Erhöhung Kreatinphosphokinase	246	- 64 (26,0)	109	- 5 (4,6)	3,12 [1,23; 7,90] 0,0166
CTCAE-Grad \geq 3		19 (7,7)		1 (0,9)	-
Erhöhung der Lebertransaminase	246	- 129 (52,4)	109	- 24 (22,0)	1,61 [1,03; 2,53] 0,0363
CTCAE-Grad \geq 3		58 (23,6)		8 (7,3)	-
Gastrointestinale Obstruktion	246	- 4 (1,6)	109	- 1 (0,9)	0,25 [0,02; 3,55] 0,3035
CTCAE-Grad \geq 3		2 (0,8)		0	-
Gastrointestinale Perforation	246	- 4 (1,6)	109	- 3 (2,8)	0,27 [0,05; 1,43] 0,1248
CTCAE-Grad \geq 3		3 (1,2)		1 (0,9)	-
Gastrointestinale Blutung	246	- 20 (8,1)	109	- 2 (1,8)	1,59 [0,35; 7,19] 0,5475
CTCAE-Grad \geq 3		6 (2,4)		2 (1,8)	-

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b während der Studienperiode (Gilteritinib) bzw. als Folgetherapie (Salvage-Chemotherapie)

c Angaben aus Dossier (Modul 4)



Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus; CR = vollständige Remission; CRh = vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; BFI = Brief Fatigue Inventory; FACIT-Dys-SF = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACT-Leu = Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia;

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	keine verwertbaren Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	keine verwertbaren Daten
Nebenwirkungen	↔	kein relevanter Unterschied

Erläuterungen:

- ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
- ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
- ↔: kein relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 220 bis 580 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu XOSPATA (Wirkstoff: Gilteritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Gilteritinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss seitens des pharmazeutischen Unternehmers folgendes Informationsmaterial zu Gilteritinib zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte

FLT3-Nachweis

Vor der Einnahme von Gilteritinib muss für den Patienten mit der rezidierten oder refraktären AML das Vorliegen der FMS ähnlichen (like) Tyrosinkinase 3 (FLT3) Mutation (interne Tandemduplikationen [ITD] oder Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mithilfe eines validierten Tests bestätigt worden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gilteritinib	279 434,35 € – 465 723,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Gilteritinib zur Behandlung der rezidivierten oder refraktären akuten myeloischen Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. November 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Gilteritinib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Gilteritinib (Akute myeloische Leukämie, FLT3-Mutation) - Gemeinsamer Bur



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Gilteritinib (Akute myeloische Leukämie, FLT3-Mutation)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Gilteritinib
- **Handelsname:** XOSPATA®
- **Therapeutisches Gebiet:** Akute myeloische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.03.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.03.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-503)

Modul 1

(PDF 234.72 kB)

Modul 2

(PDF 228.44 kB)

Modul 3

(PDF 859.07 kB)

Modul 4

(PDF 11.71 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.03.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 2.29 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/509/>

02.03.2020 - Seite 1 von 3

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.03.2020
 - Mündliche Anhörung: 06.04.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.03.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.03.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Gilteritinib - 2019-12-01-D-503*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.04.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.03.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Gilteritinib (Akute myeloische Leukämie, FLT3-Mutation) - Gemeinsamer Bur
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.04.2020 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Gilteritinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	23.03.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	16.03.2020
Novartis Pharma GmbH	23.03.2020
Celgene GmbH	23.03.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.03.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie Campus Virchow	23.03.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Astellas Pharma GmbH						
Burzik, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hatz, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hösch, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG						
Wrisch, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Holtmann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Maier, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Celgene GmbH						
Lorenz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Glogger, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	<< 23. März 2020 >>
Stellungnahme zu	<< Gilteritinib/XOSPATA™>>
Stellungnahme von	<< <i>Astellas Pharma GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Gilteritinib ist das erste und derzeitig einzige Arzneimittel, das als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (rr AML) und einer FLT3-Mutation in Europa zugelassen ist.</i></p> <p><i>Die European Medicines Agency (EMA) bescheinigte Gilteritinib zusätzlich die Orphan Designation (OD), da die FLT-3 positive rr AML eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung ist, die bislang nur sehr unzureichend behandelt werden kann.</i></p> <p><i>Die europäische Zulassung und die Feststellung des OD Status zeigen somit klar den besonderen Stellenwert von Gilteritinib und bestätigen dessen Wirksamkeit, das</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

ausgeglichene Sicherheitsprofil und die Bedeutung von Gilteritinib zur Schließung einer vorhandenen Therapielücke.

Mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung hat auch der G-BA die deutlichen Vorteile von Gilteritinib, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens, im Vergleich zur Chemotherapie festgestellt. Zusätzlich berichtete der G-BA Vorteile von Gilteritinib im Vergleich zur Chemotherapie basierend auf dem Sicherheitsprofil von Gilteritinib (unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE \geq 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen). Astellas begrüßt die positive Gesamtsicht des G-BA und ist davon überzeugt, dass die mit dem Nutzendossier vorgelegten Daten zur Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens umfänglich geeignet sind.

Neben der Würdigung der deutlichen Vorteile von Gilteritinib gegenüber der Chemotherapie, hat der G-BA jedoch auch einige Kritikpunkte angeführt. Diese werden von Astellas in den folgenden Ausführungen genau adressiert. Unsere Ausführungen zeigen jedoch deutlich, dass für Gilteritinib ein quantifizierbarer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß besteht. Dieser basiert insbesondere auf dem bedeutsamen Überlebensvorteil von Gilteritinib, der einer zusätzlichen Verlängerung der medianen Überlebenszeit der betroffenen Patientinnen und Patienten um ca. zwei Drittel entspricht (von 5,6 auf 9,3 Monate). Zusammenfassend unterstreichen folgende, ausgewählte Aspekte diese Einschätzung:

- ***Mit der Studie ADMIRAL liegt eine randomisierte, kontrollierte Phase III Studie vor, in der Gilteritinib im Vergleich zur Chemotherapie bei Patienten mit FLT-3 positiver rr AML untersucht wurde. Somit stellt ADMIRAL eine***

robuste Datengrundlage zur Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzens dar.

- Für Gilteritinib liegt ein sehr deutlicher und klinisch relevanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zur Kontrollgruppe vor (mediane Überlebensdauer Gilteritinib vs. Chemotherapie: **9,3 Monate vs. 5,6 Monate; Hazard Ratio (HR), 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] und p-Wert: 0,64 [0,49; 0,83], 0,0007**). Dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Gilteritinib ist von erheblichem Ausmaß, insbesondere in Anbetracht der grundsätzlich schlechten OS Prognose der untersuchten Patienten.
- **Es gibt keinen Zweifel an der Robustheit des OS-Effektes**, auch wenn einige randomisierte Patientinnen und Patienten keine Studienmedikation in ADMIRAL erhalten haben (Gilteritinib-Arm: 1 (0,4%) Patient, Chemotherapie-Arm: 15 (12%) Patienten). **Dies zeigen die von Astellas bereits beim Zulassungsverfahren zusätzlich durchgeführten und mit dieser Stellungnahme vorgelegten Analysen**, in denen der Einfluss dieser Abweichung statistisch untersucht wurde.
- **Aufgrund der verfügbaren Evidenz aus der ADMIRAL Studie und den konsistenten Ergebnissen aus ergänzenden Analysen kann auch für Patienten mit > 1 AML Vortherapie von einem deutlichen OS-Vorteil durch Gilteritinib gegenüber der Chemotherapie ausgegangen werden.**

	<p>Folglich kann ein erheblicher Zusatznutzen für alle Patienten mit FLT-3 positiver rr AML und ≥ 1 AML Vortherapie abgeleitet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind für die Endpunkte UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3, UE mit CTCAE Grad 5 und Therapieabbrüche aufgrund von UE statistisch signifikant und fallen zugunsten von Gilteritinib aus. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen. Zu beachten ist dabei die unterschiedlich lange Expositionszeit zwischen den Vergleichsarmen, die eine Adjustierung bezüglich dieses Unterschieds zur Bewertung der genannten Endpunkte erforderlich macht. In der Gesamtschau lässt sich für die Nutzendimension Sicherheit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Gilteritinib ableiten. <p>Neben der Ausführung der oben genannten Hauptaspekte, möchte Astellas im Folgenden zu weiteren Anmerkungen des G-BA aus der Nutzenbewertung Stellung beziehen.</p>	
<p>S. 35f Tabelle 12, Fußnote 3 und Zeile 3</p>	<p><u>Verzerrungspotential beim Endpunkt Gesamtüberleben ist als „niedrig“ einzustufen.</u></p> <p>Für die Beurteilung des Verzerrungspotentials zum Endpunkt Gesamtüberleben zieht der G-BA in der Tabelle 13 der Nutzenbewertung vier Kriterien heran (G-BA, 2020):</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>S. 60, Zeile 28ff</p> <p>S. 61, Zeile 43ff</p>	<p>I. Verblindung adäquat;</p> <p>II. ITT adäquat;</p> <p>III. Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung;</p> <p>IV. Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte.</p>	
<p>S. 66, Tabelle 29</p>	<p>Aus den drei erstgenannten Kriterien leitet der G-BA kein Verzerrungspotential ab. Die Einschätzung im Sinne eines ‚unklaren Verzerrungspotentials‘ basiert somit lediglich auf dem unter ‚Sonstiges‘ subsummierten letzten Punkt. Hier kommentiert der G-BA, dass sich der Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten ohne Studienmedikation (RNT) zwischen Gilteritinib (n = 1 Patient bzw. 0.4%) und dem Kontrollarm (n = 15 Patienten bzw. 12%) unterscheidet, woraus sich ein Verzerrungspotential ergeben kann. Diese unterschiedliche Anzahl an RNT Patienten hängt mit dem offenen, nicht verblindeten Studiendesign zusammen. Die Verblindung wurde angesichts der unterschiedlich zu applizierenden Arzneimitteln (intravenös vs. oral) und angesichts des terminalen Krankheitsbildes seitens der EMA als nicht realisierbar beurteilt (EMA, 2019).</p> <p>Mehrere Aspekte sind aus Sicht von Astellas in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Analyse der Patientenkasuistiken ergab, dass nur 6 der insgesamt 16 randomisierten aber nicht mit der Studienmedikation therapierten Patienten die ihnen zugeordnete Therapie verweigerten. 	

2. Der Vergleich der Baseline Charakteristika und der Stratifikationsfaktoren ergibt ein sehr ausgeglichenes Bild zwischen den mit Studienmedikation behandelten vs. nicht behandelten Patienten.
3. Die bereits im Zulassungsverfahren bei der EMA zum Einsatz gekommene Sensitivitätsanalyse („Tipping Point Analyse“) belegt die Robustheit des OS-Effektes trotz der abweichenden nicht-Behandlung von 15 randomisierten Patienten im Chemotherapie-Arm und lässt den Schluss einer geringen Verzerrung des OS-Effektes zu.

Ad 1: Analyse der Patientenkasuistiken:

Der G-BA bemerkt in der Nutzenbewertung, dass keine Angaben zu den Gründen der Nichtverabreichung der Studienmedikation vorgelegt wurden. Für diese Stellungnahme wurden diese Gründe recherchiert und werden hiermit nachgereicht:

- 6 Patienten hatten die Studie beendet, da sie die per Randomisierung zugeteilte Behandlung nicht akzeptierten,
- 3 Patienten haben Ihr Einverständnis ohne Angabe von Gründen zurückgezogen,
- 1 Patient wurde fälschlicherweise vor dem Vorliegen der FLT3 Testergebnisse randomisiert,
- 1 Patient entschied sich für eine palliative Behandlung,
- 1 Patient wählte eine lokale Standard of Care-Behandlung,
- 1 Patient wurde wegen der Nichtauswertbarkeit der Laborergebnisse nicht behandelt,

- 1 Patient entschloss sich für eine Behandlung in einem nahegelegenen Krankenhaus,
- 1 Patient verweigerte die Behandlung,
- 1 Patient entschied sich für eine immuntherapeutische Behandlung.

Es zeigt sich somit, dass lediglich 6 von 16 Patienten die ihnen zugeteilte Behandlung nach der Randomisierung verweigerten. Bei den restlichen Patienten lagen diverse andere Gründe für die Nichtbehandlung vor. Darüber hinaus ist im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Schwere der Erkrankung zu beachten, die den Patientinnen und Patienten unbehandelt oder auch unter Chemotherapie nur eine kurze zusätzliche Überlebenszeit ermöglicht. Folglich ist es nachvollziehbar, dass Patienten bei einem ethisch notwendigen, offenen Studiendesign eine Nichtbehandlung der Chemotherapie vorziehen möchten.

Ad 2: Vergleich der Baseline Charakteristika und Stratifikationsfaktoren:

In der Fußnote 3 zu Tabelle 13 der Nutzenbewertung des G-BA (G-BA, 2020) werden zudem weitere Informationen zum Krankheitsverlauf der RNT Patienten angemahnt. Im Rahmen der Tag 90 Fragen wurde seitens der EMA ein Vergleich dieser Baseline Charakteristika und der Stratifikationsfaktoren für die behandelten vs. unbehandelten Patienten (RT vs. RNT) im Chemotherapie Arm erbeten (Astellas Pharma, 2019a). Dabei zeigte sich, dass die Demografie und die Stratifikationsfaktoren zwischen diesen beiden Gruppen grundsätzlich vergleichbar waren (Tab. 1 & 2) und sich hieraus kein Verzerrungspotential ableiten lässt.

Tabelle 1:

Table 1 Demographics and Baseline Patient Characteristics in Chemotherapy Arm of Study 2215-CL-0301 by Treatment Status

Parameter	Chemotherapy	
	Treated (N = 109)	Non-Treated (N = 15)
Female, n (%)	61 (56.0)	9 (60.0)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	1 (1.0)	1 (6.7)
Not Hispanic or Latino	102 (97.1)	14 (93.3)
Unknown	2 (1.9)	0
Missing	4	0
Race, n (%)		
White	64 (61.0)	11 (73.3)
Black or African American	7 (6.7)	0
Asian	29 (27.6)	4 (26.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
Unknown	4 (3.8)	0
Other	1 (1.0)	0
Missing	4	0
Age (Years)		
Mean (SD)	57.6 (15.0)	57.4 (14.1)
Median (min, max)	62.0 (19, 85)	51.0 (38, 78)
Age Group (Years), n (%)		
< 65	65 (59.6)	10 (66.7)
≥ 65	44 (40.4)	5 (33.3)
Region, n (%)		
North America	45 (41.3)	7 (46.7)
Europe (including Turkey and Israel)	39 (35.8)	4 (26.7)
Asia	25 (22.9)	4 (26.7)
Baseline ECOG, n (%)		
0-1	94 (86.2)	11 (73.3)
≥ 2	15 (13.8)	4 (26.7)
Weight (kg)		
n	109	15
Mean (SD)	70.01 (20.27)	69.15 (15.88)
Median (min, max)	67.00 (36.5, 157.9)	70.00 (45.00, 103.0)
Height (cm)		
n	108	15
Mean (SD)	166.53 (11.03)	165.37 (7.37)
Median (min, max)	166.20 (137.5, 191.0)	165.00 (151.0, 184.0)
FLT3 Mutation Status by Central Testing by FLT3 CDx, n (%)		
FLT3-ITD alone	99 (90.8)	14 (93.3)
FLT3-TKD alone	9 (8.3)	1 (6.7)
FLT3-ITD and FLT3-TKD	0	0
Others (negative)	1 (0.9)	0
Prior Use of FLT3 Inhibitor, n (%)†		
No	98 (89.9)	12 (80.0)
Yes	11 (10.1)	3 (20.0)
Cytogenic Risk Status, n (%)		
Intermediate	78 (71.6)	11 (73.3)
Unfavorable	10 (9.2)	1 (6.7)
Favorable	1 (0.9)	0
Other‡	20 (18.3)	3 (20.0)

AML: acute myeloid leukemia; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; ITD: internal tandem duplication; max: maximum; min: minimum; TKD: tyrosine kinase domain.
 † Prior use of FLT3 inhibitor is defined as 'Yes' if patients received prior AML therapy of midostaurin, sorafenib or quizartinib; otherwise, prior use of FLT3 inhibitor is assigned as 'No'.

Tabelle 2:

Table 2 Baseline Stratifications Factors in the Chemotherapy Arm of Study 2215-CL-0301 Based on IRT by Treatment Status

Parameter Category	Chemotherapy	
	Treated (N = 109)	Non-Treated (N = 15)
Response to First-Line Therapy, n (%)		
Primary refractory without HSCT	42 (38.5)	6 (40.0)
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT	31 (28.4)	3 (20.0)
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT	15 (13.8)	2 (13.3)
Relapse within 6 months after allogeneic HSCT	13 (11.9)	4 (26.7)
Relapse after 6 months after allogeneic HSCT	8 (7.3)	0
Preselected Salvage Chemotherapy, n (%)		
High intensity chemotherapy	68 (62.4)	7 (46.7)
Low intensity chemotherapy	41 (37.6)	8 (53.3)
Response to First-Line Therapy, Preselected Salvage Chemotherapy, n (%)		
Primary refractory without HSCT, high intensity chemotherapy	24 (22.0)	4 (26.7)
Primary refractory without HSCT, low intensity chemotherapy	18 (16.5)	2 (13.3)
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT, high intensity chemotherapy	20 (18.3)	1 (6.7)
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT, low intensity chemotherapy	11 (10.1)	2 (13.3)
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT, high intensity chemotherapy	11 (10.1)	0
Relapse within 6 months after allogeneic HSCT, low intensity chemotherapy	7 (6.4)	2 (13.3)
Relapse within 6 months after allogeneic HSCT, high intensity chemotherapy	6 (5.5)	2 (13.3)
Relapse after 6 months after allogeneic HSCT, high intensity chemotherapy	7 (6.4)	0
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT, low intensity chemotherapy	4 (3.7)	2 (13.3)
Relapse after 6 months after allogeneic HSCT, low intensity chemotherapy	1 (0.9)	0

CRc: composite complete remission; EC8: early censored patients within 8 weeks; non-EC8: patients who were not censored within 8 weeks; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; IRT: Interactive Response Technology.

Sources: Adhoc Table [D60RAPP.MO.2.1.2](#)

Ad 3: Sensitivitätsanalyse zur Robustheit des OS-Effektes (,Tipping Point Analyse‘)

Weiterhin wurde bereits im Zulassungsverfahren zur Prüfung der Robustheit des OS Ergebnisses eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der unausgewogenen Verteilung von randomisierten, aber nicht behandelten (RNT) Patienten zwischen den

Behandlungsarmen (15 vs. 1) durchgeführt. Von besonderem Interesse ist dabei der Anteil an RNT Patienten im Chemotherapie-Arm (n=15).

Die Sensitivitätsanalyse wurde mit Hilfe der ‚Tipping Point Analyse‘ durchgeführt (Torres, 2019, Yang, 2014). Das Ziel dieser Analyse besteht darin die Robustheit des OS-Effektes für den Vergleich der Behandlungsarme (Gilteritinib vs. Chemotherapie) auf Basis alternativer Werte für das Überlebensrisiko von RNT Patienten zu schätzen. Dies erfolgt systematisch durch multiple Imputation anhand eines Sensitivitätsparameters (Θ). Der Analyse liegt dabei im Base Case die konservative Annahme zugrunde, dass bei $\Theta=1$ RNT Patienten dasselbe Überlebensrisiko aufweisen wie behandelte Patienten (RT). Die Annahme des Base Case ist somit als deutlich konservativ im Sinne des Chemotherapie-Armes einzuschätzen. Die Überlebensraten der RT vs. RNT Patienten im Chemotherapie-Arm sind in Tab. 3 und Abb. 1 dargestellt. Dabei zeigt sich im Vergleich mit den RT Patienten, dass die RNT Patienten eine trotz der geringen Patientenzahl signifikant niedrigere Lebenserwartung aufweisen (HR 0.37 [0.18; 0.75]).

Tabelle 3:

Table 3 Summary of Overall Survival by Treatment Status in the Chemotherapy Arm

Measure	Treated (N = 109)	Non-Treated (N = 15)
Deaths, n (%)	81 (74.3)	9 (60.0)
Censored, n (%)	28 (25.7)	6 (40.0)
Duration of OS, months (95% CI)†		
1 st Quartile	3.2 (1.9, 3.7)	2.0 (1.3, 3.2)
Median	6.1 (5.1, 7.4)	3.2 (1.3, 5.3)
3 rd Quartile	10.0 (9.0, 17.0)	4.7 (2.0, 7.6)
Range‡	0.2, 33.0	<0.1+, 7.6
Unstratified Analysis		
Log-Rank Test: P-value	0.0043	
Wald Test: P-value§	0.0061	
Hazard Ratio (95% CI)§	0.371 (0.183, 0.754)	
OS Rate, % (95% CI)¶		
At 6 months	52.3 (42.1, 61.5)	11.1 (0.6, 38.8)
At 12 months	18.3 (10.9, 27.2)	0.0 (NE, NE)
At 24 months	15.1 (8.2, 23.9)	0.0 (NE, NE)
At 36 months	0.0 (NE, NE)	0.0 (NE, NE)

CI: confidence interval; NE: not evaluable; OS: overall survival.

†Based on Kaplan-Meier estimates.

‡+ indicates censoring

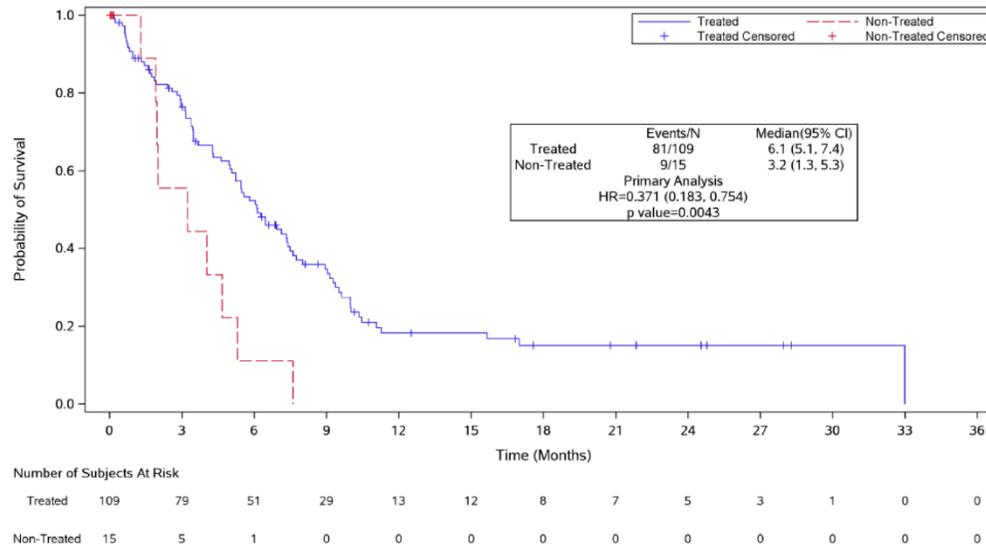
§Based on Cox proportional hazards model. Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of Chemotherapy treated arm.

¶Survival rate and 95% CI were estimated using Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source: Adhoc Table [D60RAPP.MO.2.1.3](#)

Abbildung 1:

Figure 1 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival by Treatment Status in the Chemotherapy Arm



CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

Source: Adhoc [Figure D60RAPP.MO.2.1.3](#)

In der Darstellung der Tipping Point Analyse in den Tabellen 4 und 5 ist als Base Case das Szenario $\Theta=1$ für beide Arme dargestellt. Die Schätzung der mittleren HR für diesen Fall betrug 0,66 (Tab 4), die Nullhypothese wurde mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 bzw. 100% abgelehnt (Tab 5). Damit fällt das HR unter der konservativen Annahme einer gleichen Überlebenswahrscheinlichkeit für RT und RNT Patienten in der Größenordnung des HR auf Ebene der Gesamtstudie aus (HR 0,64 [95%-KI 0.49; 0.83], p-Wert 0,0007).

In den Tabellen werden zudem weiterführende Szenarien dargestellt und es zeigt sich sogar, dass unter Annahme eines extremen Wertes i.H.v. $\Theta=0.5$ für den Chemotherapie-Arm (rejection probability > 0,85 and HR ~ 0,73) die Robustheit des OS-Effekts gewährleistet ist. Der ‚Tipping Point‘, also der Bereich, in dem keine Evidenz für das Vorhandensein des zu untersuchenden Effekts mehr vorliegt, wurde selbst unter diesen extremen Annahmen nicht erreicht.

Tabelle 4:

Table 4 Tipping Point Analysis Based on Multiple Imputation of the Randomized Not Treated Patients (RNT) - Average OS Hazard Ratios (Gilteritinib vs Chemotherapy)

Θ for Chemo Arm	Θ for Gilteritinib Arm		
	1	2	3
3	0.601	0.602	0.603
2	0.617	0.618	0.619
1	0.664	0.665	0.666
0.9	0.673	0.674	0.675
0.8	0.684	0.685	0.686
0.7	0.697	0.699	0.699
0.6	0.714	0.715	0.716
0.5	0.733	0.734	0.735

Note: Θ is the hazard ratio of overall survival of the RNT vs RT (treated) patients.
OS: overall survival.

Tabelle 5:

Table 5 Tipping Point Analysis Based on Multiple Imputation of the Randomized Not Treated Patients (RNT) - Probability of Rejecting the Null Hypothesis

Θ for Chemo Arm	Θ for Gilteritinib Arm		
	1	2	3
3	1.00	1.00	1.00
2	1.00	1.00	1.00
1	1.00	1.00	1.00
0.9	1.00	1.00	1.00
0.8	1.00	1.00	1.00
0.7	0.99	0.99	0.99
0.6	0.96	0.96	0.95
0.5	0.86	0.86	0.83

Note: Θ is the hazard ratio of overall survival of the RNT vs RT (treated) patients.

Vorgeschlagene Änderung:

Vor dem Hintergrund der dargestellten Punkte

- i) Analyse der Patientenkasuistiken der RNT Patienten***
- ii) der Baseline und Stratifizierungscharakteristika***
- iii) Sensitivitätsanalyse mit Hilfe der ‚Tipping Point Methode‘***

ist das Verzerrungspotential des Endpunktes OS innerhalb der Studie ADMIRAL als ‚niedrig‘ einzustufen.

Mortalität

Die Behandlung mit Gilteritinib führte im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben [...]. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis. Insbesondere für die stratifizierte Analyse mit Zensierung bei HSZT sowie die unstratifizierte Analyse mit Zensierung bei Folgetherapie zeigte sich ein statistisch relevanter Vorteil von Gilteritinib im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie.

Aussagekraft der Nachweise

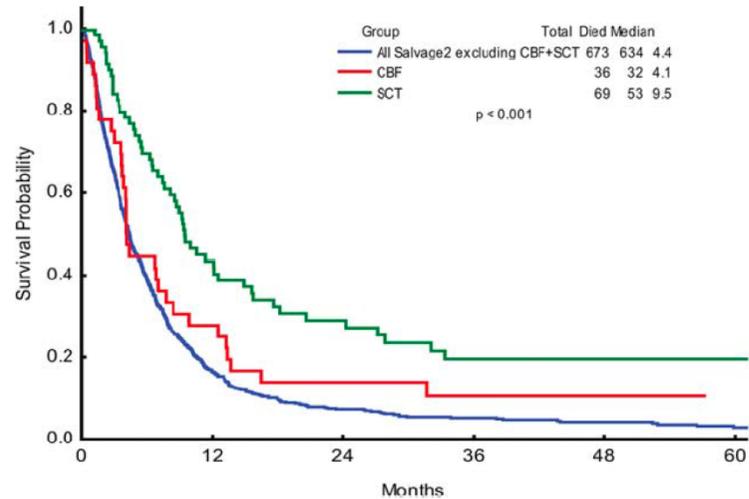
Das Verzerrungspotenzial wird für die vorgelegte Studie ADMIRAL auf Studienebene als hoch eingestuft. Unsicherheiten für alle Endpunkte ausgenommen des Gesamtüberlebens ergeben sich insbesondere aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm, aufgrund derer vergleichende Daten nur für die ersten 2 Monate der Therapie bewertet werden können.

<p>S. 11, Zeile 5f</p>	<p><u>Der Zusatznutzen von Gilteritinib ist auch für Patienten mit rr AML und > 1 AML Vortherapie abzuleiten</u></p> <p>Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung an, dass bei Patientinnen und Patienten mit > 1 Vortherapie der Effekt von Gilteritinib basierend auf der vorliegenden Datengrundlage (einschließlich des naiven indirekten Vergleiches der Daten der Studien CHRYSALIS und ADMIRAL) nicht zuverlässig schätzbar sind.</p> <p>Aus Sicht von Astellas sind sowohl klinische als auch statistisch/analytische Aspekte in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen:</p> <p>1) Klinischer Verlauf bei Patienten mit > 1 Vortherapie</p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung. Unbehandelt führt die Erkrankung in kurzer Zeit zum Tode. Auch die Überlebenszeiten von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML sind mit einem medianen OS von nur 4 Monaten sehr limitiert (EMA, 2019, Zeichner et al., 2015). Derzeit gibt es keine standardisierten Therapieverfahren für diese Patientenpopulation, die angewendeten explorativen Therapien haben lediglich einen palliativen Charakter (Ravandi, 2013). Eine der größten gegenwärtigen Studien (Kantarjian et al., 2018) zeigt bei 673 nicht durch spezifische Biomarker charakterisierten Patienten ein medianes Überleben von 4,4 Monaten unter zweiter Chemotherapie (Abb. 1). Die 6 Monate-Überlebensrate lag bei 39%, nach 1 Jahr lebten nur noch 16% der Patienten. Es ist anzunehmen, dass sich diese Resultate</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
----------------------------	---	---

bei Patienten mit vorliegender FLT3 Mutation noch schlechter darstellen (Schlenk et al., 2017).

Abbildung 2:

Figure 1 Survival Probability in Patients Receiving Second Salvage Therapy [Kantarjian et al, 2018]



CBF: core-binding factor; SCT: stem cell transplantation

Mit zunehmender Anzahl an AML Vortherapien nimmt die restliche Überlebenszeit weiter ab. Ein naiver direkter Vergleich mit der Überlebenszeit von Patienten, die eine geringere Anzahl an AML Vortherapien erhalten haben empfiehlt sich daher nicht. Die Frage, ob der OS-Vorteil von Gilteritinib auch für Patienten mit >1 AML Vortherapie gilt, wurde jedoch bereits mit der EMA im Rahmen des

Zulassungsverfahrens diskutiert. Im Ergebnis stellte die EMA fest, dass auch für Patienten mit >1 AML Vortherapie von einem erheblichen OS-Vorteil von Gilteritinib ausgegangen werden kann. Diese Annahme wurde durch weiterführende statistische Analysen bestätigt, die bereits im Zulassungsverfahren vorgelegt und von der EMA als relevant eingestuft wurden. Sie werden auch im folgenden Abschnitt näher erläutert.

2) Analytisch/ Statistische Aspekte

Ergänzend zu dem vom G-BA durchgeführten naiven Vergleich der Patienten aus der CHRYSALIS Studie mit den Outcomes der ADMIRAL Studie, stellt Astellas im Folgenden zwei zusätzliche Analysen vor, die den Effekt von Gilteritinib in Patienten mit > 1 Vortherapie unterstreichen. (Astellas Pharma, 2019c, Astellas Pharma, 2019b):

- Zum einen wurde eine multivariate Cox Regressionsanalyse durchgeführt, bei der der Effekt mehrerer AML Vortherapien auf das OS untersucht wurde. Die Datengrundlage der Analyse bildete ein Patientenpool bestehend aus dem Gilteritinib Arm der ADMIRAL Studie für Patienten mit einer AML Vortherapie (n=247) und dem 120mg Arm der FLT3-positiven Patienten aus der CHRYSALIS Studie zur Abbildung von Patienten mit 1, 2 und ≥ 3 Vortherapien (n=14, 18 und 24). Als weitere Covariate wurden Alter, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status, vorhergehende Transplantation, zytogenetischer Risikostatus, und der Status bzgl. rezidivierendem/refraktärem Krankheitsverlauf der Patienten mit in das Modell aufgenommen. Die

unabhängige Variable Anzahl an AML Vortherapien wurden als binäre Variable (1 vs. ≥ 1) in die Primäranalyse aufgenommen. In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Anzahl an AML Vortherapien auch als kategoriale Variable getestet (1, 2 oder ≥ 3). Eine Übersicht über die verwendeten Covariaten ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6:

Table 1 List of Covariates for Multivariate Analysis on OS

Covariates	Definition	
Prior lines of therapy	Binary: 1 (reference) > 1	Categorical: 1 (reference) 2 ≥ 3
ECOG Category	Binary: 0-1 (reference) ≥ 2	
Age group (years)	Binary: ≤ 65 (reference) > 65	
Prior transplant	Binary: No Yes (reference)	
Cytogenetic Risk Status	Nominal: Favorable (reference) Intermediate Unfavorable Note: Those with Cytogenetic Risk Status who cannot be categorized as Favorable or Unfavorable were categorized as Intermediate in analysis.	
Relapse/Refractory	Binary: Refractory Relapse (reference)	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; OS: overall survival.

Die Ergebnisse der Cox Regressionsanalyse sind in Tabelle 7 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die Anzahl an AML Vortherapien in der Hauptanalyse und in der Sensitivitätsanalyse keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des OS Effekts begründen. Bei der Primäranalyse (Vergleich 1 vs. > 1 Vortherapie) ergab sich ein HR von 0,98 [0,66; 1,45]. Die Sensitivitätsanalyse (Vergleich 1

vs. 2 bzw. > 3 Vortherapien) ergab ein HR von 0,74 [0,42; 1,32] bzw. 1,27 [0,77; 2,09].

Tabelle 7:

Table 2 Results of Multivariate Analysis on OS from Cox Regression Model

Primary analysis: Prior lines of therapy defined as binary as 1 vs > 1 lines			
Effect	Comparison	P-value †	Hazard Ratio (95% CI)
Prior lines of therapy	> 1 vs 1	0.9090	0.977 (0.661, 1.446)
ECOG Category	≥ 2 vs 0-1	0.0188‡	1.490 (1.068, 2.079)
Age group (years)	> 65 vs ≤ 65	0.0017‡	1.592 (1.191, 2.129)
Prior transplant	No vs Yes	0.1373	0.751 (0.514, 1.096)
Cytogenetic Risk Status	Intermediate vs Favorable	0.0313‡	0.691 (0.255, 1.871)
	Unfavorable vs Favorable		1.172 (0.408, 3.364)
Relapse/Refractory	Relapse vs Refractory	0.8864	1.023 (0.748, 1.399)
Sensitivity analysis: Prior lines of therapy defined as categorical as 1, 2 or ≥ 3 lines			
Effect	Comparison	P-value †	Hazard Ratio (95% CI)
Prior lines of therapy	2 vs 1	0.3533	0.741 (0.417, 1.318)
	≥ 3 vs 1		1.267 (0.769, 2.087)
ECOG Category	≥ 2 vs 0-1	0.0159‡	1.507 (1.080, 2.103)
Age group (years)	> 65 vs ≤ 65	0.0020‡	1.580 (1.182, 2.112)
Prior transplant	No vs Yes	0.2173	0.785 (0.535, 1.153)
Cytogenetic Risk Status	Intermediate vs Favorable	0.0293‡	0.683 (0.252, 1.851)
	Unfavorable vs Favorable		1.163 (0.405, 3.339)
Relapse/Refractory	Relapse vs Refractory	0.8632	1.028 (0.752, 1.404)

† Based on type 3 test on effect of interest. ‡ Indicates the significant (< 0.05) result.

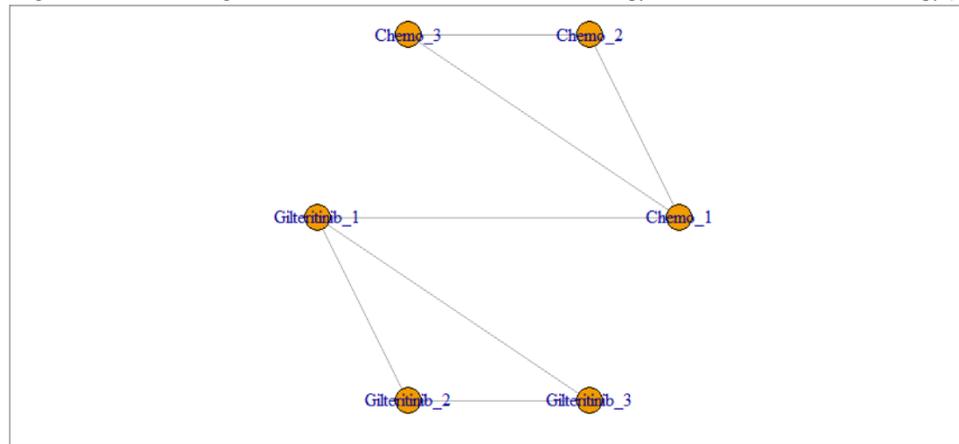
CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; OS: overall survival.

- Weiterhin wurde eine Netzwerk Metaanalyse (NMA) zur Untersuchung des OS-Vorteils von Gilteritinib gegenüber der Chemotherapie bei Patienten mit 1 bzw. > 1 AML Vortherapie durchgeführt. Hierzu wurden abermals Daten aus der ADMIRAL Studie, der CHRYSALIS Studie und zusätzlich noch historische Daten zur Generierung der Kontrollgruppe aus der Studie von Roboz et al. (Roboz et al., 2014) herangezogen. In dieser Studie erhielten Patienten mit rezidivierender refraktärer AML Elacytarabine oder eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes. Die Ärzte hatten dabei im Kontrollarm die Wahl zwischen sieben Behandlungsregimen (Cytarabin [HiDAC], Mitoxantron, Etoposide und

Cytarabin [MEC], Fludarabin, Cytarabin, und ein Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit oder ohne Idarubicin [FLAG/FLAG-Ida], niedrigdosiertes Cytarabin, hypomethylierende Substanzen [Decitabin oder Azacitidin], Hydroxyurea oder Supportive Care). Der primäre Endpunkt der Studie war OS. Insgesamt wurden 381 Patienten in die Studie eingeschlossen (1 Vortherapie: n = 34; 2 Vortherapien: n = 244; 3 Vortherapien: n = 103 Patienten). Es zeigten sich im Resultat zwischen Elacytarabine und dem Kontrollarm keine signifikante Differenz im OS (3,5 vs. 3,3 Monate).

Die Struktur des indirekten Vergleiches ist in Abb. 2 dargestellt und basiert auf der von Dias et al publizierten Methode des National Institute for Health and Care Excellence, NICE (Dias, 2014). Die Punkte in der Abbildung erfassen dabei die Patienten mit Gilteritinib bzw Chemotherapie in der 1, 2 oder > 3 Therapielinie. Die durchgezogenen Linien repräsentieren direkte Vergleiche, die sich aus den Studiendaten ergeben. Alle anderen Vergleiche erfolgen indirekt. Die ADMIRAL Studie, die Gilteritinib bzw. Chemotherapie in der Erstlinientherapie bei refraktärer oder rezidivierender AML vergleicht, bildet somit gewissermaßen die Mittelachse in Abb. 2. Der in Abb. 2 im oberen Teil dargestellte Vergleich der verschiedenen Chemotherapielinien ergibt sich aus der Studie von Roboz et al. Die CHRYSALIS Studie dagegen erlaubt den Vergleich von Gilteritinib über die verschiedenen Therapielinien hinweg (unterer Teil in Abb. 3).

Abbildung 3: Netzwerk Diagramm für den Endpunkt OS für Gilteritinib versus Chemotherapie mit 1, 2 oder > 3 vorherigen Therapielinien



NMA: network meta-analysis

The treatment name represents the treatment arm (gilteritinib or Investigator choice of salvage chemotherapy) combined with the prior lines of therapy received (1, 2 or ≥ 3) within each study.

Insgesamt wurden der NMA folgende Daten zugrunde gelegt: (siehe Tabelle 8):

- Patienten, die Gilteritinib oder Chemotherapie mit einer AML Vortherapie erhielten (n=247 und 124) (Daten aus der ADMIRAL Studie),
- Patienten, die mit 120mg Gilteritinib behandelt wurden und eine, zwei oder ≥ 3 AML Vortherapien erhalten hatten (n=14, 18 und 24) (Daten aus der CHRYSALIS Studie) und

- Patienten, die eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes und ebenfalls eine, zwei oder ≥ 3 AML Vortherapien erhalten hatten (n=16, 128 und 46) (Roboz et al., 2014).

Zur Berechnung des OS-Effektes nach Anzahl der AML Vortherapien wurden, die nach Anzahl an AML Vortherapien jeweils korrespondierenden Gilteritinib und Chemotherapie-Kohorten miteinander verglichen. Einen Überblick über die Studienresultate, die in der NMA verwendet wurden, ist in Tab. 3 dargestellt. Studie 2215-CL-0301 ist die ADMIRAL Studie und 2215-CL-0101 ist die CHRYSALIS Studie.

Tabelle 8:

Table 3 Overview of Summary of Results Used in NMA

Study	Treatment Name †	N	Events (%)	Median OS (months)	Hazard Ratio ‡		
					Estimate	Lower Level of 95% CI	Upper Level of 95% CI
2215-CL-0301	Gilteritinib_1	247	171	9.3	0.636	0.491	0.823
	Chemo_1 §	124	90	5.6	NA		
2215-CL-0101	Gilteritinib_1 §	14	12	10.3	NA		
	Gilteritinib_2	18	13	7.3	0.933	0.423	2.054
	Gilteritinib_3	24	18	7.0	1.496	0.715	3.128
Roboz et al [2014]	Chemo_1 §	16	9	5.48	NA		
	Chemo_2	128	105	3.93	1.39 ¶	SE (log[HR]) = 0.2980 ¶	
	Chemo_3	46	40	2.92	1.87 ¶	SE (log[HR]) = 0.3265 ¶	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; NMA: network meta-analysis; OS: overall survival.

† The treatment name represents the treatment arm (gilteritinib or investigator choice of salvage chemotherapy) combined with the prior lines of therapy received (1, 2 or ≥ 3) within each study.

‡ Based on Cox proportional hazards model.

§ Reference treatment for hazard ratio reported/calculated within each study.

¶ Indicates hazard ratio and standard error of log (HR) estimated from median OS, N and number of events reported in the [Roboz et al. 2014] study.

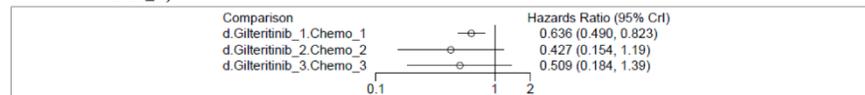
Die Resultate der NMA sind in Tab. 4 abgebildet. Für Patienten, die eine frühere AML Vortherapie erhalten hatten, war das OS nahezu identisch mit dem OS der

ADMIRAL Studie (HR 0,64 [0,49; 0,82]). Für Patienten, die zwei AML Vortherapien erhalten hatten betrug das HR 0,43 [0,15; 0,19], für Patienten mit mehr als 3 AML Vortherapien betrug das HR 0,51 [0,18; 1,39].

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die 2 oder ≥ 3 AML Vortherapien erhalten hatten, fielen die Konfidenzintervalle für diese Kohorten sehr breit aus. Jedoch fällt der über die Therapielinien hinweg konsistente und außerordentlich große, numerische OS-Effekt zugunsten von Gilteritinib auf. Entsprechend unterstreicht auch diese Analyse, dass für alle rr AML, die mindestens eine AML Vortherapie erhalten haben, von einem Überlebensvorteil zugunsten von Gilteritinib, mindestens in der Größenordnung des in der ADMIRAL Studie beobachteten OS-Effekts, ausgegangen werden sollte.

Abbildung 4:

Figure 4 Forest Plot of NMA Results of Hazard Ratio on OS of Gilteritinib vs Chemotherapy by the Number of Prior Lines of Therapy (1, 2 or ≥ 3)



OS: overall survival

The treatment name represents the treatment arm (gilteritinib or Investigator choice of salvage chemotherapy) combined with the prior lines of therapy received (1, 2 or ≥ 3).

A hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of gilteritinib arm.

	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Vor dem Hintergrund der Einschränkungen bzgl. bester verfügbarer Evidenz bei rezidivierenden und refraktären AML Patienten mit > 1 Vortherapie, den Resultaten der Regressionsanalyse und den konsistenten Ergebnissen der Netzwerkmetaanalyse ist von einer Übertragbarkeit der positiven OS-Effekte von Gilteritinib auch auf die Patienten mit > 1 Vortherapie auszugehen. Der erhebliche Zusatznutzen ist somit für die gesamte zugelassene Patientenpopulation ableitbar.</i></p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>[...] Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass in der Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation für Gilteritinib ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie vorliegt.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>[...] Weiterhin verbleiben Unsicherheiten aufgrund fehlender vergleichender Daten für die Wirksamkeit von Gilteritinib bei Patienten mit > 1 Vortherapie und bei der Weiterführung der Therapie nach einer HSZT.</p>
<p>S. 63f. Tabelle 29, SUE</p>	<p><u>Auf Basis des Sicherheitsprofils von Gilteritinib gegenüber der Chemotherapie kann ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden</u></p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung zur Sicherheit (Tabelle 29 der Nutzenbewertung) (G-BA, 2020) sieht der G-BA einen Vorteil von Gilteritinib bei den UE CTCAE Grad > 3 sowie bei den UE, die zu einem Therapieabbruch führten. Bei hohem Verzerrungspotential zeigten sich dagegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Gilteritinib bei den SUE. Wesentliche Unsicherheiten in den Effekten bestehen aus Sicht des G-BA aufgrund der sehr kurzen Beobachtungszeit im Kontrollarm und den frühen Zensierungen sowie dem offenen Studiendesign. Es liegen zudem gemäß G-BA keine Daten vor, die eine vergleichende Bewertung der Langzeitsicherheit von Gilteritinib ermöglichen.</p> <p>Astellas möchte den G-BA hierbei um die Berücksichtigung von zwei Aspekte bitten:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Daten zur vergleichenden Bewertung der Langzeitsicherheit

In Anbetracht des vorliegenden Indikationsgebietes ist die Bewertung der Langzeitsicherheit von Gilteritinib von untergeordneter Bedeutung. Dies wird auch durch die Daten der ADMIRAL Studie belegt. Patienten mit rr AML, die mit Gilteritinib behandelt wurden, hatten im Median eine Überlebensdauer von 9,3 Monaten. Unter Behandlung mit Chemotherapie betrug die Überlebensdauer im Median 5,6 Monate. Nach 12 Monaten war nur noch ein geringer Anteil der Patienten (16,7%) unter Chemotherapie am Leben.

Die Schwere der Erkrankung und die vergleichsweise sehr kurze restliche Überlebenszeit der rr AML Patienten zeigen somit klar, dass bei der patientenorientierten Diskussion des Sicherheitsprofils der Vergleichssubstanzen statt der Langzeitsicherheit vielmehr die Sicherheit in der kurzen Frist von Bedeutung ist. Folglich empfiehlt sich eine Fokussierung auf UE im Rahmen der Behandlungs- bzw. Expositionszeiten. Eine entsprechende Darstellung der ADMIRAL Sicherheitsdaten wurde im New England Journal of Medicine veröffentlicht (Perl et al., 2019). Im Supplementary Appendix dieser Veröffentlichung wurden in Tabelle S7, hier Tabelle 9, die Rate an Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) nach Adjustierung auf die Anzahl an Patientenjahren im Gilteritinib-Arm über alle erfassten UE dargestellt (Perl, 2019).

Tabelle 9:

Table S7. Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) Adjusted by Patient-Year With an Incidence of ≥ 1 Event Per Patient-Year in Any Treatment Arm

TEAEs, events (events/per patient year)	Gilteritinib 120 mg/day (121.7 patient years)		Salvage Chemotherapy (11.9 patient years)	
	All	Drug-related	All	Drug-related
Anemia	481 (3.95)	152 (1.25)	80 (6.72)	54 (4.54)
Thrombocytopenia	298 (2.45)	131 (1.08)	42 (3.53)	27 (2.27)
Decreased platelet count	256 (2.10)	88 (0.72)	76 (6.39)	42 (3.53)
Increased aspartate aminotransferase	251 (2.06)	153 (1.26)	21 (1.76)	9 (0.76)
Increased alanine aminotransferase	247 (2.03)	149 (1.22)	20 (1.68)	10 (0.84)
Febrile neutropenia	184 (1.51)	47 (0.39)	52 (4.37)	21 (1.76)
Hypokalemia	183 (1.50)	16 (0.13)	49 (4.12)	10 (0.84)
Pyrexia	179 (1.47)	21 (0.17)	59 (4.96)	11 (0.92)
Decreased neutrophil count	167 (1.37)	66 (0.54)	28 (2.35)	17 (1.43)
Diarrhea	136 (1.12)	39 (0.32)	37 (3.11)	13 (1.09)
Decreased white blood cell count	128 (1.05)	101 (0.83)	27 (2.27)	20 (1.68)
Nausea	122 (1.00)	40 (0.33)	41 (3.45)	26 (2.18)
Hypocalcemia	110 (0.90)	12 (0.10)	14 (1.18)	11 (0.92)
Neutropenia	109 (0.90)	38 (0.31)	19 (1.60)	10 (0.84)
Fatigue	102 (0.84)	34 (0.28)	18 (1.51)	8 (0.67)
Cough	98 (0.81)	11 (0.09)	13 (1.09)	6 (0.05)
Constipation	94 (0.77)	23 (0.19)	18 (1.51)	8 (0.67)
Headache	92 (0.76)	25 (0.21)	18 (1.51)	7 (0.59)
Vomiting	80 (0.66)	17 (0.14)	16 (1.34)	10 (0.84)
Peripheral edema	77 (0.63)	8 (0.07)	19 (1.60)	5 (0.42)
Stomatitis	45 (0.37)	9 (0.07)	20 (1.68)	3 (0.25)
Abdominal pain	44 (0.36)	9 (0.07)	17 (1.43)	3 (0.25)
Pain in extremity	44 (0.36)	4 (0.03)	12 (1.01)	4 (0.34)
Back pain	33 (0.27)	2 (0.02)	13 (1.09)	2 (0.17)
Allergic transfusion reaction	17 (0.14)	0	13 (1.09)	1 (0.08)
Leukopenia	5 (0.04)	3 (0.02)	17 (1.43)	8 (0.67)

Die in Tabelle 9 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die Ereignisraten (alle TEAE) unter Gilteritinib fast durchgehend niedriger sind als im Chemotherapie-Arm. Bei

Betrachtung der drug-related TEAE, also der TEAE, die in Zusammenhang mit der verabreichten Behandlung stehen können, ergeben sich sogar noch niedrigere Raten an Ereignissen/Patientenjahre (E/PY) im Gilteritinib-Arm gegenüber der Chemotherapie. Sehr deutliche Unterschiede ergeben sich bei den für das vorliegende Anwendungsgebiet besonders relevanten SUE Anämie (1,25 E/PY vs. 4,54 E/PY), Thrombozytopenie (1,08 E/PY vs. 2,27 E/PY) und febrile Neutropenie (0,39 E/PY vs. 1,76 E/PY). Diese Daten zeigen in Ergänzung zu den bereits mit dem Dossier vorgelegten expositionszeitadjustierten Analysen klar den Stellenwert der Gilteritinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie bezüglich der Nutzendimension Sicherheit und rechtfertigen darüber hinaus auch die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens.

1) Konsistenz des Sicherheitsvorteils von Gilteritinib innerhalb der ersten 30 Tage

Neben der Betrachtung der nach Expositionszeit adjustierten Nebenwirkungen besteht angesichts der sehr unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen die Möglichkeit einer Fokussierung der Betrachtung auf die ersten 30 Tage der Studie. Dies hat den Vorteil, dass insbesondere der Zeitraum für die Nutzenbewertung herangezogen wird, in dem umfassende Daten für die Bewertung der Sicherheit im Gilteritinib- und Chemotherapie-Arm vorhanden sind. Seitens der EMA wurde diese Analyse im Rahmen der 90 Tage Fragen angefordert (Astellas Pharma, 2019d).

Die entsprechenden Daten auf Basis der MedDRA System Organ Classes und der Preferred Terms sind in den Tabellen 10 (Low Dose Chemotherapy Group) und 11 (High Dose Chemotherapy Group) dargestellt. Für beide Gruppen zeigen sich konsistente Vorteile für die Endpunkte TEAE, UE vom Grad ≥ 3 und SUE. So liegen in den ersten 30 Tagen in der Gruppe der Patienten, die eine niedrigdosierte Chemotherapie erhalten haben die TEAE bei Gilteritinib vs. Chemotherapie bei 19,86 vs. 57,55 E/PY; die \geq Grad 3 Nebenwirkungen bei 5,56 vs. 18,40 E/PY und die SUE bei 1,68 vs. 5,19 E/PY (Tabelle 10). Die entsprechenden Resultate der Patienten, die eine hochdosierte Chemotherapie erhalten haben, liegen bei 18,91 vs. 175,23 E/PY für die TEAE, für die \geq Grad 3 Nebenwirkungen bei 4,84 vs. 54,99 E/PY und für die SUE bei 1,38 vs. 6,13 E/PY (Tabelle 11).

Tabelle 10:

Table 1 TEAEs, ≥ Grade 3 TEAEs, and SAEs in the First 30 Days of Therapy in ≥ 10 % of Patients (Gilteritinib Arm) – Low-Dose Chemotherapy Group – 2215-CL-0301 Safety Analysis Set

MedDRA (v19.1) System Organ Class Preferred Term	Gilteritinib						Chemotherapy					
	TEAEs		≥ Grade 3		SAEs		TEAEs		≥ Grade 3		SAEs	
	N = 97	PY = 47.0 E (E/PY)	N = 97	PY = 47.0 E (E/PY)	N = 97	PY = 47.0 E (E/PY)	N = 41	PY = 53.3 E (E/PY)	N = 41	PY = 53.3 E (E/PY)	N = 41	PY = 53.3 E (E/PY)
Overall, n (%)	94 (96.9)	933 (19.86)	75 (77.3)	261 (5.56)	42 (43.3)	79 (1.68)	37 (90.2)	366 (57.55)	31 (75.6)	117 (18.40)	18 (43.9)	33 (5.19)
Blood and lymphatic system disorders												
Anaemia	30 (30.9)	50 (1.06)	24 (24.7)	32 (0.68)	0	0	13 (31.7)	19 (2.99)	9 (22.0)	10 (1.57)	0	0
Febrile	26 (26.8)	29 (0.62)	25 (25.8)	28 (0.60)	16 (16.5)	18 (0.38)	5 (12.2)	7 (1.10)	5 (12.2)	7 (1.10)	3 (7.3)	4 (0.63)
Neutropenia												
Thrombocytopenia	21 (21.6)	36 (0.77)	20 (20.6)	32 (0.68)	1 (1.0)	1 (0.02)	5 (12.2)	11 (1.73)	5 (12.2)	11 (1.73)	0	0
Gastrointestinal disorders												
Constipation	13 (13.4)	13 (0.28)	1 (1.0)	1 (0.02)	0	0	5 (12.2)	6 (0.94)	0	1 (0.02)	0	0
Nausea	10 (10.3)	11 (0.23)	0	0	0	0	7 (17.1)	9 (1.42)	0	0	0	0
Diarrhoea	12 (12.4)	15 (0.32)	0	0	0	0	2 (4.9)	2 (0.31)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions												
Fatigue	14 (14.4)	15 (0.32)	2 (2.1)	2 (0.04)	0	0	6 (14.6)	7 (1.10)	1 (2.4)	1 (0.16)	1 (2.4)	0
Pyrexia	11 (11.3)	17 (0.36)	0	0	2 (2.1)	2 (0.04)	7 (17.1)	11 (1.73)	0	0	1 (2.4)	1 (0.16)
Oedema peripheral	12 (12.4)	13 (0.28)	0	0	0	0	3 (7.3)	4 (0.63)	0	0	0	0
Investigations												
AST increased	28 (28.9)	45 (0.96)	8 (8.2)	8 (0.17)	3 (3.1)	3 (0.06)	6 (14.6)	8 (1.26)	0	0	0	0
Platelet count decreased	17 (17.5)	25 (0.53)	14 (14.4)	18 (0.38)	0	0	12 (29.3)	19 (2.99)	12 (29.3)	16 (2.52)	0	0
ALT increased	22 (22.7)	37 (0.79)	5 (5.2)	5 (0.11)	3 (3.1)	3 (0.06)	3 (7.3)	4 (0.63)	1 (2.4)	1 (0.16)	0	0
Neutrophil count decreased	15 (15.5)	29 (0.62)	14 (14.4)	21 (0.45)	0	0	4 (9.8)	8 (1.26)	4 (9.8)	5 (0.79)	0	0
WBC decreased	11 (11.3)	26 (0.55)	11 (11.3)	15 (0.32)	0	0	5 (12.2)	6 (0.94)	5 (12.2)	6 (0.94)	0	0
Blood AP increased	15 (15.5)	15 (0.32)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders												
Hyponatraemia	11 (11.3)	21 (0.45)	6 (6.2)	7 (0.15)	0	0	3 (7.3)	4 (0.63)	2 (4.9)	2 (0.31)	0	0

ALT: alanine aminotransferase; AP: alkaline phosphatase; AST: aspartate aminotransferase; E: number of events; PY: patient-year; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event; WBC: white blood cell count.

Sources: ISS/SCS Adhoc [13.4.3.2.55.6.1], ISS/SCS Adhoc [13.4.4.2.55.6.1], ISS/SCS Adhoc [13.4.7.2.55.6.1], ISS/SCS Adhoc [13.4.17.2.55.6.1], ISS/SCS Adhoc [13.4.22.2.55.6.1], ISS/SCS Adhoc [13.4.28.2.55.6.1], ISS/SCS Adhoc [13.4.29.2.55.6.1]

Tabelle 11:

Table 2 TEAEs, ≥ Grade 3 TEAEs, and SAEs in the First 30 Days of Therapy in ≥ 10 % of Patients (Gilteritinib Arm) – High-Dose Chemotherapy Group – 2215-CL-0301 Safety Analysis Set

MedDRA (v19.1) System Organ Class Preferred Term	Gilteritinib						Chemotherapy					
	TEAEs		≥ Grade 3		SAEs		TEAEs		≥ Grade 3		SAEs	
	N = 149	PY = 74.7 E (E/PY)	N = 149	PY = 74.7 E (E/PY)	N = 149	PY = 74.7 E (E/PY)	N = 68	PY = 5.5 E (E/PY)	N = 68	PY = 5.5 E (E/PY)	N = 68	PY = 5.5 E (E/PY)
Overall	143 (96.0)	1413 (18.91)	111 (74.5)	362 (4.84)	53 (35.6)	103 (1.38)	68 (100.0)	972 (175.23)	59 (86.8)	305 (54.99)	12 (17.6)	34 (6.13)
Blood and lymphatic system disorders												
Anaemia	52 (34.9)	96 (1.28)	36 (24.2)	48 (0.64)	2 (1.3)	2 (0.03)	23 (33.8)	52 (9.37)	21 (30.9)	30 (5.41)	0	0
Febrile neutropenia	26 (17.4)	35 (0.47)	26 (17.4)	35 (0.47)	18 (12.1)	24 (0.32)	30 (44.1)	31 (5.59)	30 (44.1)	31 (5.59)	4 (5.9)	4 (0.72)
Thrombocytopenia	25 (16.8)	54 (0.72)	23 (15.4)	41 (0.55)	2 (1.3)	2 (0.03)	12 (17.6)	52 (9.37)	12 (17.6)	16 (2.88)	0	0
Gastrointestinal disorders												
Nausea	23 (15.4)	24 (0.32)	0	0	0	0	26 (38.2)	28 (5.05)	0	0	0	0
Constipation	29 (19.5)	34 (0.45)	0	0	0	0	10 (14.7)	10 (1.80)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions												
Pyrexia	25 (16.8)	31 (0.41)	2 (1.3)	3 (0.04)	9 (6.0)	9 (0.12)	21 (30.9)	38 (6.85)	4 (5.9)	5 (0.90)	0	0
Fatigue	22 (14.8)	23 (0.31)	0	0	0	0	6 (8.8)	8 (1.44)	1 (1.5)	1 (0.18)	0	0
Investigations												
ALT increased	37 (24.8)	47 (0.63)	10 (6.7)	10 (0.13)	3 (2.0)	3 (0.04)	5 (7.4)	12 (2.16)	4 (5.9)	4 (0.72)	0	0
AST increased	31 (20.8)	48 (0.64)	11 (7.4)	11 (0.15)	2 (1.3)	2 (0.03)	5 (7.4)	10 (1.80)	2 (2.9)	2 (0.36)	0	0
Platelet count decreased	29 (19.5)	71 (0.95)	26 (17.4)	53 (0.71)	2 (1.3)	3 (0.04)	15 (22.1)	50 (9.01)	14 (20.6)	41 (7.39)	0	0
Neutrophil count decreased	20 (13.4)	41 (0.55)	20 (13.4)	37 (0.50)	4 (2.7)	6 (0.08)	8 (11.8)	15 (2.70)	8 (11.8)	13 (2.34)	0	0
Blood AP increased	18 (12.1)	22 (0.29)	1 (0.7)	1 (0.01)	0	0	2 (2.9)	2 (0.36)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders												
Hypokalaemia	19 (12.8)	29 (0.39)	3 (2.0)	4 (0.05)	0	0	22 (32.4)	30 (5.41)	7 (10.3)	8 (1.44)	0	0
Nervous system disorders												
Headache	17 (11.4)	20 (0.27)	0	0	2 (1.3)	2 (0.03)	12 (17.6)	13 (2.34)	0	0	0	0
Dizziness	16 (10.7)	16 (0.21)	0	0	0	0	2 (2.9)	2 (0.36)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders												
Cough	18 (12.1)	19 (0.25)	1 (0.7)	1 (0.01)	1 (0.7)	1 (0.01)	5 (7.4)	6 (1.08)	0	0	0	0

ALT: alanine aminotransferase; AP: alkaline phosphatase; AST: aspartate aminotransferase; E: number of events; PY: patient-year; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event; WBC: white blood cell count.

[Footnotes continued on next page](#)

Vorgeschlagene Änderung:

In der Nutzendimension Sicherheit zeigen sich konsistente Vorteile von Gilteritinib. Insbesondere in der zeitadjustierten Betrachtung (E/PY) der TEAE, in der Betrachtung der ‚drug-related‘ TEAE und in der zusätzlich relevanten Betrachtung der ersten 30 Tage nach Studienbeginn zeigt sich der deutliche und konsistente Vorteil von Gilteritinib in der Dimension Sicherheit. Dies

Nebenwirkungen

Zusammenfassend lassen sich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 2 Monate der Therapie ableiten. Des Weiteren erschwert die hohe Anzahl an Zensierungen die Interpretation der Ergebnisse. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen

	<p><i>unterstützt die bereits mit dem Nutzendossier eingereichten expositionszeitadjustierten Analysen. Folglich ist der Zusatznutzen von Gilteritinib gegenüber Chemotherapie auf Basis des Sicherheitsprofils als beträchtlich einzustufen.</i></p>	<p>können auf Basis der Daten nicht getroffen werden. Insgesamt können auf Basis der vorliegenden Daten keine validen Aussagen zu den Nebenwirkungen von Gilteritinib im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie getroffen werden. In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich somit weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Gilteritinib feststellen.</p>
<p>S. 46 Tabelle 24, S. 63 Zeile 5f</p>	<p><u>Anmerkung des G-BA zum Endpunkt SUE:</u></p> <p>1) Es ist unklar, welche Zensierungsgründe beim Endpunkt SUE vorlagen</p> <p>2) Es ist unklar, ob neu in der Langzeitnachbeobachtung aufgetretene SUE von Gilteritinib in den UE Analysen berücksichtigt wurden</p> <p>Ad 1: Der Hauptgrund der Zensierungen bei den SUEs war, dass die Behandlung gestoppt wurde. Für 34 von 42 Gilteritinib Patienten sowie für 75 von 76 Chemotherapie-Patienten war als Grund das Behandlungsende angegeben (Tabelle 12).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In den Ereigniszeitanalysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Gilteritinib. Zu beachten ist, dass der Median der Zeit bis zum Ereignis im Kontrollarm insbesondere durch die vielen frühen Zensierungen bedingt ist, weshalb die Daten zu den SUE sehr hohe Unsicherheiten aufweisen. [...]</p>

Tabelle 12:

Actual Treatment for Period 01	Censor 1=Censore 0=Event	Event or Censoring Description	Frequency Count
ASP2215	0	EVENT	204
ASP2215	1	CENSOR: End of Study	8
ASP2215	1	CENSOR: End of Treatment + 30 days	34
Chemotherapy	0	EVENT	33
Chemotherapy	1	CENSOR: Death	1
Chemotherapy	1	CENSOR: End of Treatment + 30 days	75

Die Gründe im Einzelnen sind der folgenden Tabelle 13 zu entnehmen:

Tabelle 13:

Event	Reason for Discontinuation	Chemotherapy (N=76)		ASP2215 (N= 42)	
		n	%	n	%
CENSOR: Death	<u>Withdrawal By Subject</u>	1	1.3%	0	0.0%
CENSOR: End of Study /Data Cut-Off	<u>No Discontinuation</u>	0	0.0%	7	16.7%
CENSOR: End of Study /Data Cut-Off	<u>Disease Relapse</u>	0	0.0%	1	2.4%
CENSOR: End of Treatment + 30 days	<u>Adverse Event</u>	2	2.6%	3	7.1%
CENSOR: End of Treatment + 30 days	<u>Completed</u>	16	21.1%	0	0.0%
CENSOR: End of Treatment + 30 days	<u>Death</u>	0	0.0%	1	2.4%
CENSOR: End of Treatment + 30 days	<u>Disease Relapse</u>	2	2.6%	10	23.8%
CENSOR: End of Treatment + 30 days	<u>Lack Of Efficacy</u>	24	31.6%	9	21.4%
CENSOR: End of Treatment + 30 days	<u>Other</u>	3	3.9%	2	4.8%
CENSOR: End of Treatment + 30 days	<u>Physician Decision</u>	10	13.2%	4	9.5%
CENSOR: End of Treatment + 30 days	<u>Progressive Disease</u>	11	14.5%	5	11.9%
CENSOR: End of Treatment + 30 days	<u>Withdrawal By Subject</u>	7	9.2%	0	0.0%

Ad 2: In den Analysen der SUE von Gilteritinib wurden keine SUE berücksichtigt, die in der Langzeitnachbeobachtung neu aufgetreten sind. Es wurden nur SUE, die nach Einnahme der ersten Dosis und innerhalb der 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis aufgetreten sind, dargestellt.

<p>S. 26, Tabelle 7, Zeile 6ff</p>	<p><u>Anmerkung des G-BA zur Operationalisierung der Remissionsendpunkte:</u></p> <p>1) In der Protokolländerung vom 20.09.2017 wurde spezifiziert, dass bei Befund einer Blastenzahl im Knochenmark $\leq 5\%$ und bei Vorhandensein von Auerstäbchen eine partielle Remission (PR) klassifiziert wird. Welcher Ansprechategorie wurde dieser Befund vor der Protokolländerung zugeordnet?</p> <p>Wie wurde eine extramedulläre Erkrankung in der ADMIRAL Studie eingestuft?<i>Ad 1:</i> Bei Patienten mit Auerstäbchen und einer Blastenzahl von $\leq 5\%$ im Aspirat des Knochenmarks wurde eine PR klassifiziert. Sowohl die Interims- als auch die finale Analyse basieren auf dieser PR Definition.</p> <p><i>Ad 2:</i> Die extramedulläre Erkrankung wurde auf einem separaten eCRf dokumentiert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>S. 21 Tabelle 2.3.1 S. 26 Tabelle 7</p>	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p>Klinische Relevanz des Morbiditätsendpunktes Komplette Remission (CR, CRh, CRc)</p> <p>Da die allogene Stammzelltransplantation die einzige kurative Behandlungsoption für primär refraktäre Patienten ist und diese sofort nach Erreichen einer CR durchgeführt werden sollte (Dohner et al., 2017), steht die Patientenrelevanz dieses Parameters außer Frage.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Wie vom G-BA in seiner Stellungnahme dargestellt, ist [„eine CR bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen.“]

So werden in verschiedenen Leitlinien und Empfehlungen das Erreichen einer zweiten CR und der Stellenwert einer allogenen Stammzelltransplantation für eine für rr AML Patienten wichtige Langzeitremission dargestellt.

Als Rezidivtherapie empfiehlt die aktuelle Onkopedia Leitlinie der DGHO vom Oktober 2019: „Bei fitten Patienten, die im Rezidiv mit kurativer Intention behandelt werden sollen, ist die allogene Stammzelltransplantation weiterhin das einzige Verfahren mit der Möglichkeit einer Langzeitremission. Außerhalb von Studien gilt die Re-Induktion mit dem Ziel der Erlangung einer zweiten CR als beste Voraussetzung für eine Langzeitremission nach allogener SZT“ (DGHO, 2019).

So konnten Patienten, die in der ADMIRAL-Studie unter Gilteritinib oder Chemotherapie mindestens eine CR (z.T. auch CRc oder PR) erreichten, laut Entscheidung des Prüfzentrums allogene transplantiert werden.

Ebenfalls empfohlen wird Patienten in zweiter CR die allogene Stammzelltransplantation in den europäischen ELN Empfehlungen 2017 (Dohner et al., 2017).

In der ADMIRAL Studie konnten mehr Gilteritinib-Patienten (26%) aufgrund des verbesserten Ansprechens im Vergleich zu den Chemotherapie-Patienten (15%) allogene transplantiert werden.

So haben 63,5 % der Patienten im Gilteritinib-Arm, respektive 57,9 % der Patienten des Chemotherapie-Armes eine CRc vor der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) erreicht (Tabelle 14).

Tabelle 14:

Table 35 Summary of transplantation rate post randomization (ITT) (Study 2215-CL-0301)

Parameter Category/Statistics	Gilteritinib (n = 247)	Chemotherapy (n = 124)
Transplantation Rate, n (%) [95 % CI]†	63 (25.5) [20.2, 31.4]	19 (15.3) [9.5, 22.9]
Treatment difference % [95% Exact CI]‡ Unstratified 2-sided P-value§	10.2 [1.2, 19.1] 0.0333	

† Using exact method based on binomial distribution; ‡ Treatment difference = gilteritinib - chemotherapy. The 95% CIs were asymptotic confidence limits using the normal approximation to the binomial distribution; § Based on 2-sided Fisher's exact test.

Tabelle 15:

Table 36 Best Overall Response Prior to HSCT (Study 2215-CL-0301)

BOR, n (%)	Gilteritinib (N = 63)	Chemotherapy (N = 19)
CRc	40 (63.5)	11 (57.9)
PR	14 (22.2)	1 (5.3)
NR or NE	9 (14.3)	7 (36.8)

BOR: best overall response; CRc: composite complete remission; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; NE: not evaluable; NR: no response; PR: partial response. Source: Adhoc Table D60RAPP.OC.36.

Referenz EPAR (EMA, 2019).

	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Aufgrund der hohen Relevanz der CR bezüglich der Entscheidung zur Durchführung einer potenziell kurativen HSZT ist der Endpunkt CR als patientenrelevant einzustufen.</i></p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p>Der Endpunkt vollständige Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung.</p> <p>Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie ADMIRAL wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten werden zudem als nicht valide eingestuft, davon einer deutlichen Verzerrung aufgrund fehlender Werte, insbesondere im Kontrollarm, ausgegangen werden muss.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Remission werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt.</p>
<p>S. 46, Zeile 6</p>	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p>Angaben zur tatsächlichen Beobachtungsdauer für UE in beiden Studienarmen liegen nicht vor</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer in beiden Therapiearmen relevante Abweichungen in der Beobachtungszeit,</p>

	Die tatsächliche Beobachtungsdauer für UE umfasst in beiden Studienarmen die Expositionsdauer plus einen Zeitraum von 30 Tagen. Die vorgelegten Analysen basieren somit auf der Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) Periode.	weshalb die Ergebnisse mit Unsicherheiten verbunden sind. Das Hauptproblem ist die kurze Behandlungszeit im Kontrollarm, die zu zahlreichen frühen Zensierungen im Kontrollarm führt.
S. 38, Tabelle 15 S. 46, Zeile 7ff	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p>Unterschied zwischen Expositionsdauer und der Anzahl an Tagen mit einer Dosis</p> <p>Die Definitionen „Expositionszeit“ und „Anzahl der Dosierungstage“ sind im Abschnitt 6.4 des SAP der ADMIRAL-Studie zu finden (Astellas Pharma Global Development, 2018).</p> <p>Die Anzahl der Dosierungstage umfasst nur Tage, an denen ein Patient die Studienmedikation eingenommen hat. Die Expositionszeit hingegen beinhaltet auch Einnahmeunterbrechungen und geplante Einnahmepausen in den einzelnen Behandlungsregimen (z. B. Azacitidin: 7 Tage Einnahme und 21 Tage keine Einnahme bei einem 28 Tage Zyklus).</p> <p>Durch diese unterschiedlichen Berechnungen ist die Differenz zwischen der „Anzahl der Dosierungstage“ und der „Expositionszeit“ zu erklären.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
S. 59, Zeile 41f	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p>Umstände und Gründe für eine HSZT</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Rate der hämatopoetischen Stammzell-transplantationen</i></p>

	<p>Die speziellen Gründe für eine HSZT wurden in der Studie nicht erfasst. Die Entscheidung für eine HSZT oblag dem behandelnden Arzt. Gemäß Leitlinien (DGHO, 2019) sind hier der Gesundheitszustand des Patienten, das allgemeine Transplantationsrisiko sowie Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. Im Studienprotokoll war definiert, dass sich Patienten nach individueller Beurteilung der jeweiligen behandelnden Institution einer HSZT unterziehen können.</p>	<p>Aussagen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten von Gilteritinib lassen sich anhand dieses Endpunktes, aufgrund fehlender Informationen zu den Bedingungen bzw. Gründen für oder gegen die Durchführung einer HSZT sowie aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung in den Behandlungsarmen nicht ableiten.</p>
<p>S. 35, Tabelle 12, Fußnote 1</p>	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p>Es ist unklar, ob die Randomisierungssequenz in der Studie ADMIRAL adäquat erzeugt wurde. Angaben zum Verfahren zur Generierung der Randomisierungssequenz liegen nicht vor.</p> <p>Die Generierung der Randomisierungssequenz basiert auf einer standardisierten Arbeitsanweisung (SOP) von Astellas, welche die Anforderungen der ICH 9-Guideline (statistical principles for clinical trials) erfüllt. Der Statistiker der Studie initiierte die Anforderung der Generierung eines Randomisierungscode beim Dienstleister, der für das IRT System beauftragt wurde (ALMAC Clinical Technologies) und spezifizierte die Anforderungen basierend auf dem Studiendesign (z.B. Fallzahl, Ratio der Randomisierung, Stratifizierungsfaktoren etc.). Der IRT Dienstleister entwickelte den Randomisierungsplan basierend auf der o.g. Anforderung. Schein-Randomisierungscode wurden vom Studienstatistiker vor der Erstellung der finalen Randomisierungssequenz überprüft, um einer Kontrolle zu</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>genügen. Zusätzlich wurde der finale Randomisierungsplan durch einen unabhängigen Statistiker vor der Implementierung im IRT System begutachtet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Die Randomisierungssequenz in der Studie ADMIRAL wurde nach der ICH 9-Guideline (statistical principles for clinical trials) adäquat erzeugt.</i></p>	<p>Der Einschluss der insgesamt 371 Patienten in die Studie ADMIRAL erfolgte im Parallelgruppendesign (2:1) wobei 247 Patienten in den Gilteritinib-Arm und 124 Patienten in den Salvage-Chemotherapie-Arm randomisiert wurden.</p>
<p>S. 27, 3. Zeile von unten</p>	<p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p>Entspricht der Bezugszeitraum der Antworten für die zwei Items des FACT-Leu Schwindel und Mundschleimhautentzündung 7 Tage?</p> <p>Der Zeitraum entspricht der Periode von 7 Tagen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität wurden in der Studie ADMIRAL der Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) eingesetzt. Analog zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität war die Rücklaufquote für den FACT-Leu in der Kontrollgruppe so gering und der Unterschied in beiden Therapiearmen damit so groß, dass daraus keine validen Ergebnisse abgeleitet werden können. Somit kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Lebensqualität hergeleitet werden.</p>

Literaturverzeichnis

- ASTELLAS PHARMA 2019a. Data on File 1: Unterstützende Daten zur schriftlichen Stellungnahme.
- ASTELLAS PHARMA 2019b. Data on File 2: Unterstützende Daten zur schriftlichen Stellungnahme.
- ASTELLAS PHARMA 2019c. Data on File 3: Unterstützende Daten zur schriftlichen Stellungnahme.
- ASTELLAS PHARMA 2019d. Data on File 4: Unterstützende Daten zur schriftlichen Stellungnahme.
- ASTELLAS PHARMA GLOBAL DEVELOPMENT 2018. Statistical Analysis Plan, Final Version 3.0, ISN 2215-CL-0301.
- DGHO. 2019. Onkopedia Leitlinien Akute Myeloische Leukämie. Available: www.onkopedia.com [Accessed 17.03.2010].
- DIAS, S., WELTON, N.J., SUTTON, A.J. & ADES, A.E. 2014. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011; last updated April 2014;. Available: <http://www.nicedsu.org.uk> [Accessed 20.3.2020].
- DOHNER, H., ESTEY, E., GRIMWADE, D., AMADORI, S., APPELBAUM, F. R., BUCHNER, T., DOMBRET, H., EBERT, B. L., FENAUX, P., LARSON, R. A., LEVINE, R. L., LO-COCO, F., NAOE, T., NIEDERWIESER, D., OSSENKOPPELE, G. J., SANZ, M., SIERRA, J., TALLMAN, M. S., TIEN, H. F., WEI, A. H., LOWENBERG, B. & BLOOMFIELD, C. D. 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129, 424-447.
- EMA. 2019. Assessment Report XOSPATA. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xospata> [Accessed 17.03.2020].
- G-BA. 2020. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 11 VerfO Wirkstoff: Gilteritinib. Available: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/509/#nutzenbewertung> [Accessed 21.03.2020].
- KANTARJIAN, H. M., DINARDO, C. D., NOGUERAS-GONZALEZ, G. M., KADIA, T. M., JABBOUR, E., BUESO-RAMOS, C. E., O'BRIEN, S. M., KONOPLEVA, M., JAIN, N. B., DAVER, N. G., SHPALL, E. J., CHAMPLIN, R. E., SIMKINS, A., GARCIA-MANERO, G., KEATING, M. J., HUANG, X., CORTES, J. E., PIERCE, S. A., RAVANDI, F. & FREIREICH, E. J. 2018. Results of second salvage therapy in 673 adults with acute myelogenous leukemia treated at a single institution since 2000. *Cancer*, 124, 2534-2540.
- PERL, A. E. 2019. Supplementary Appendix to Original Article "Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML". *N Engl J Med* 2019, 1-26.
- PERL, A. E., MARTINELLI, G., CORTES, J. E., NEUBAUER, A., BERMAN, E., PAOLINI, S., MONTESINOS, P., BAER, M. R., LARSON, R. A., USTUN, C., FABBIANO, F., ERBA, H. P., DI STASI, A., STUART, R., OLIN, R., KASNER, M., CICERI, F., CHOU, W. C., PODOLTSEV, N., RECHER, C., YOKOYAMA, H., HOSONO, N., YOON, S. S., LEE, J. H., PARDEE, T., FATHI, A. T., LIU, C., HASABOU, N., LIU, X., BAHCECI, E. &

- LEVIS, M. J. 2019. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*, 381, 1728-1740.
- RAVANDI, F. 2013. Relapsed acute myeloid leukemia: Why is there no standard of care? *Best Practice and clinical Oncology*.
- ROBOZ, G. J., ROSENBLAT, T., ARELLANO, M., GOBBI, M., ALTMAN, J. K., MONTESINOS, P., O'CONNELL, C., SOLOMON, S. R., PIGNEUX, A., VEY, N., HILLS, R., JACOBSEN, T. F., GIANELLA-BORRADORI, A., FOSS, O., VETRHUSAND, S. & GILES, F. J. 2014. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 32, 1919-26.
- SCHLENK, R. F., FRECH, P., WEBER, D., BROSSART, P., HORST, H. A., KRAEMER, D., HELD, G., RINGHOFFER, M., BURCHARDT, A., KOBBE, G., GOTZE, K., NACHBAUR, D., FISCHER, T., LUBBERT, M., SALIH, H. R., SALWENDER, H., WULF, G., KOLLER, E., WATTAD, M., FIEDLER, W., KREMERS, S., KIRCHEN, H., HERTENSTEIN, B., PASCHKA, P., GAIDZIK, V. I., TELEANU, V., HEUSER, M., THOL, F., DOHNER, K., KRAUTER, J., GANSER, A., DOHNER, H. & THE GERMAN-AUSTRIAN, A. 2017. Impact of pretreatment characteristics and salvage strategy on outcome in patients with relapsed acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 31, 1217-1220.
- TORRES, C. 2019. A Tipping Point Method to Evaluate Sensitivity to Potential Violations in Missing Data Assumptions. Available: 4) <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=2ahUKEwi6n8-4sajoAhVDN0wKHf5zCwwQFjADegQIAhAB&url=https%3A%2F%2Fww2.amstat.org%2Fmeetings%2Fbiop%2F2019%2Fonlineprogram%2FViewPresentation.cfm%3Ffile%3D301002.pdf&usq=AOvVaw2wOW2BqBSOzFsBf-ilFPw5> [Accessed 21.03.2020].
- YANG, Y. 2014. Sensitivity Analysis in Multiple Imputation for Missing Data. Available: <https://support.sas.com/resources/papers/proceedings14/SAS270-2014.pdf>; .
- ZEICHNER, S. B., GLEASON, S., ANTUN, A. G., LANGSTON, A., HEFFNER, L. T., KOTA, V. K., GADDH, M. & ARELLANO, M. 2015. Survival of Patients Diagnosed with Primary Refractory and Relapsed Acute Myeloid Leukemia from 2008-2012: A Single Institution Experience. *Blood*, 126, 4955-4955.

5.2 Stellungnahme der Abbvie Deutschland GmbH & Co KG

Datum	16. März 2020
Stellungnahme zu	Gilteritinib (XOSPATA®)
Stellungnahme von	Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von XOSPATA® (Gilteritinib) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), welches als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation, seit dem 24.10.2019 zugelassen ist. AbbVie erforscht den Wirkstoff Venetoclax in dem Anwendungsgebiet der AML. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Gilteritinib auch AbbVie.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Gilteritinib erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie ADMIRAL, die Gilteritinib mit einer Salvage-Chemotherapie vergleicht. Die G-BA Geschäftsstelle sieht in der Zusammenfassung der Nutzenbewertung positive Effekte beim Gesamtüberleben sowie positive und negative Effekte bei den Nebenwirkungen. Ein Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden gilt nach § 35a SGB V als belegt.</p> <p>AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung zu dem folgenden Thema Stellung nehmen:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

§ 1 Einbezug aller patientenrelevanter Endpunkte

§ 2 AbbVie ist der Ansicht, dass alle patientenrelevanten Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten. Daher sollten auch die Endpunkte Ereignisfreies Überleben (EFS), Leukämiefreies Überleben (LFS) und die Remissionsraten (CR, CRh und CRc) berücksichtigt werden. Durch die Einbeziehung aller Endpunkte kann ein umfassendes Bild zum Wirkstoff Gilteritinib dargestellt werden.

§ 3 Remissionsraten sind patientenrelevant

AbbVie stimmt dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) zu, dass die Endpunkte vollständige Remission (CR) und vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) sowie der Endpunkt CRc, bei dem es sich um einen aus CR, CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten (CRp) und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) zusammengesetzten Endpunkt handelt, aufgrund der klinischen Bedeutung als patientenrelevant zu bewerten sind und betont folgende Punkte:

Das Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR, welche die Voraussetzung für einen möglichen kurativen Therapieausgang darstellt (1).

Eine länger andauernde Zeit in Remission geht mit einer anhaltenden Blastenreduktion und damit mit weniger krankheitsbedingten maßgeblich beeinträchtigenden und belastenden Symptomen wie Fatigue, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Angst und Depression, Blutungen und Infektionen einher (1-6). AML-Patienten profitieren von einer verlängerten therapiefreien Phase – durch das Hinauszögern oder Vermeiden einer belastenden Chemotherapie oder Stammzelltransplantation (SZT) (7, 8).

Eine direkte Verbesserung dieser belastenden Symptome steht somit in direkter Beziehung mit der Therapieantwort, die objektiv durch die

Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Morbidität

Remission

Der Endpunkt vollständige Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie ADMIRAL wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten werden zudem als nicht valide eingestuft, davon einer deutlichen Verzerrung aufgrund fehlender Werte, insbesondere im Kontrollarm, ausgegangen werden muss. Die Ergebnisse zum Endpunkt Remission werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Remissionsraten erfasst wird. Daher sind die Remissionsraten relevant für die Therapieentscheidung und stellen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet einen wichtigen Prognosefaktor dar (1, 9).	

Literaturverzeichnis

1. Röllig C, Beelen D, et al. Onkopedia Leitlinie - Akute Myeloische Leukämie (AML) Oktober 2019. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@_@guideline/html/index.html. [Zugriffsdatum: 10.03.2020].
2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood cancer journal. 2016;6:e441-e.
3. Brandts C, Kim A, et al. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. Kompetenznetz Leukämien 2018. Verfügbar unter: <http://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/filemanager/akute-myeloische-leukaemie.pdf>. [Zugriffsdatum: 10.03.2020].
4. Kayastha N, Wolf S, et al. The impact of remission status on patients' experiences with acute myeloid leukemia (AML): an exploratory analysis of longitudinal patient-reported outcomes data. Supportive Care in Cancer. 2018;26(5):1437-45.
5. Cheng M, Smith B, et al. A Single Center Survey of Health-Related Quality of Life among Acute Myeloid Leukemia Survivors in First Complete Remission. Journal of palliative medicine. 2017;20(11):1267-73.
6. Oliva EN, Salek S, et al. Impact of AML on Patients' Lives: The Value of HM-PRO Measurements. Blood. 2018;132(Supplement 1):5900.
7. Pandya B, Hadfield A, et al. Quality of life of acute myeloid leukemia patients in a real-world setting. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):e18525-e.
8. Korol E, Wang S, et al. Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. Oncology Therapy. 2017;5(1):1-16.
9. Bloomfield C, Estey E, et al. Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? Blood Reviews. 2018;32(5):416-25.

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	23. März 2020
Stellungnahme zu	Gilteritinib / XOSPATA®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Novartis Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine Neoplasie der Myelopoese mit variabler Beteiligung myeloischer Zelllinien. Vor der Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel führte der natürliche Verlauf der AML 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tode [1]. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [2, 3]. Therapieentscheidungen werden nach dem einzelnen Patienten und seiner Krankheitsbiologie ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Patienten kurativ.</p> <p>Die Bewertung von Gilteritinib erfolgte gemäß Zulassungsstatus für folgende Indikation:</p> <p><i>Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.</i></p> <p>Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Grundlage der Bewertung sind die beiden Studien ADMIRAL und CHRYSALIS.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Novartis Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Studie ADMIRAL wurde der Endpunkt leukämiefreies Überleben (LFS) betrachtet, der vom pharmazeutischen Unternehmer als patientenrelevant eingestuft wird [4].</p> <p>Patienten, für die LFS erhoben wird, müssen zuvor entweder eine komplette Remission (CR) oder eine komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Erholung bzw. mit inkompletter Erholung ausschließlich der Thrombozyten (CRi, CRp) erreicht haben. CR und CRi/CRp werden dabei als CRc zusammengefasst (zusammengefasste CR, oder engl. composite CR).</p> <p>Vom ereignisfreien Überleben (EFS) unterscheidet sich das leukämiefreie Überleben dadurch, dass es enger gefasst ist und nur Patienten betrachtet, die bereits eine CRc erreicht haben. In das EFS fließt dagegen auch ein, welcher Anteil der Patienten überhaupt eine CRc erreicht haben, was darin zum Ausdruck kommt, dass (Re-)Induktionsversagen ebenso als Ereignis gezählt wird wie Rezidiv oder Tod.</p> <p>Nach Einschätzung des IQWiG bleibt der Endpunkt LFS in der Nutzenbewertung unberücksichtigt. Dies wird damit begründet, dass sich auf Grundlage des zusammengesetzten Endpunktes keine validen Aussagen zu patientenrelevanten Effekten ableiten lassen.</p> <p>Aus Sicht von Novartis stellt das leukämiefreie Überleben im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch einen patientenrelevanten Endpunkt dar und sollte deshalb Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden. Dies wird folgendermaßen begründet:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *Novartis Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Patienten in CRi ist die Leukämie morphologisch/ hämatologisch nicht mehr nachweisbar, d.h. die Blasten im Knochenmark sind unter 5%, die für leukämischen Blasten typischen Auer-Stäbchen sind nicht nachweisbar, es sind keine zirkulierenden Blasten im peripheren Blut nachweisbar, und es ist keine extramedulläre Leukämie nachweisbar. An das Blutbild werden dabei keine Anforderungen gestellt, d.h. der Patient kann weiterhin Zytopenien und damit verbundene Symptome haben. Allerdings ist davon auszugehen, dass bei einer CRi die Zytopenien und die damit verbundenen Symptome weniger ausgeprägt sind als bei Persistenz oder Wiederauftreten der Leukämie [5]. Bei der hier verwendeten Definition der CR nach Cheson et al. ist auch eine Transfusionsfreiheit von Erythrozyten inbegriffen, so dass auch Anämiesymptome (bspw. Abgeschlagenheit) nicht bestehen. Bei einer CRp besteht nur noch eine Thrombozytopenie, während sich die Neutrophilen erholt haben. Entsprechend sind die durch Zytopenien verursachten Symptome noch weiter eingeschränkt [5].</p> <p>Bei Patienten mit CR ist wie bei der CRi die Leukämie morphologisch/ hämatologisch ebenfalls nicht mehr nachweisbar, allerdings kommt bei der echten CR (true CR) hinzu, dass sich auch das Blutbild weitgehend erholt hat. Dies schließt Neutrophilenwerte von >1 G/L und Thrombozytenwerte von >100 G/L ein, so dass infektiöse und Blutungskomplikationen und die damit verbundenen Symptome deutlich vermindert sind. Damit verbunden ist auch, dass gar nicht oder weniger transfundiert werden muss und somit weniger Arzt-/ Krankenhausbesuche notwendig sind.</p>	

Stellungnehmer: *Novartis Pharma GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Demnach sind bei allen Patienten die durch die leukämischen Blasten selbst verursachten Symptome abwesend und es besteht Transfusionsfreiheit von roten Blutzellen. Demzufolge sind auch die durch Zytopenien verursachten Symptome wie Abgeschlagenheit (bei Anämie), Blutungen (bei Thrombozytopenie), Krankheitsgefühl, Fieber und andere Symptome (bei Infektionen) stark vermindert. Auch die psychologische Komponente sollte berücksichtigt werden, da Patienten, die eine Remission erreichen und keinen Rückfall erlitten haben, in einer psychisch viel leichter zu ertragenden Situation sind als Patienten, die einen Rückfall erleiden. Ein Rückfall der Leukämie wird von den Patienten oft als ein schwerer Schicksalsschlag empfunden [6, 7].</p> <p>Die Annahme des IQWiG, dass das leukämiefreie Überleben nur für Patienten relevant sein könnte, bei denen ein kurativer, nicht jedoch ein palliativer Ansatz verfolgt wird, ist aus unserer Sicht nicht ohne weiteres nachvollziehbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Grenzen zwischen palliativer und kurativer Intention während der Therapie im Einzelfall nicht immer klar gezogen werden können. So können manchen Patienten ggf. doch noch einer kurativen Stammzelltransplantation unterzogen werden, bei denen dies initial nicht absehbar war.</p> <p>Letztlich ist aus Sicht von Novartis das leukämiefreie Überleben ein patientenrelevanter Endpunkt und sollte Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden, da mit ihm eine Minderung der Symptomlast und einer Verbesserung der physischen und psychischen Lebensqualität einhergeht.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Southam CM, Craver LF, Dargeon HW, Burchenal JH. A study of the natural history of acute leukemia with special reference to the duration of the disease and the occurrence of remissions. *Cancer*. 1951;4(1):39-59.
2. DGHO Onkopedia Leitlinien. Akute Myeloische Leukämie (AML). Stand: Oktober 2019 [abgerufen am 23.03.2020]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Gilteritinib. 2020 [abgerufen am 23.03.2020]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3452/2019-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Gilteritinib_D-503.pdf.
5. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9.
6. Othus M, van Putten W, Lowenberg B, Petersdorf SH, Nand S, Erba H, et al. Relationship between event-free survival and overall survival in acute myeloid leukemia: a report from SWOG, HOVON/SAKK, and MRC/NCRI. *Haematologica*. 2016;101(7):e284-6.
7. Brandts C, Kim A, Serve H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen. Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. Kompetenznetz Leukämien. 2018 [abgerufen am 23.03.2020]. Abrufbar unter: <http://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/filemanager/akute-myeloische-leukaemie.pdf>.

5.4 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	23. März 2020
Stellungnahme zu	Gilteritinib / XOSPATA™
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.21ff	<p>Anmerkung: Gemäß G-BA Bewertung vom 2.3.2020 wurden die Endpunkte ereignisfreies Überleben (EFS) und leukämiefreies Überleben (LFS) als nicht patientenrelevant für die Nutzenbewertung kategorisiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Celgene ist der Ansicht, dass die genannten Endpunkte EFS sowie LFS im vorliegenden Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie (AML) patientenrelevant sind. Insbesondere bei einer Erkrankung wie AML, die mit einer äußerst ungünstigen Prognose verbunden ist und für Patienten in der Regel mit schwerwiegenden Symptomen einhergeht (1, 2), haben diese Endpunkte einen hohen Stellenwert.</p> <p>EFS sowie LFS dienen dazu, die Effektivität und letztlich den Wert einer Therapie für den Patienten zu messen.</p> <p>Ereignisfreies Überleben (EFS)</p> <p>Die europäische Leitlinie des European Leukemia Net (ELN) empfiehlt EFS als Endpunkt in klinischen Studien (1). Dieser besitzt den Vorteil, dass er direkt Aufschluss über die Effektivität einer</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie liefert, indem er - anders als der Endpunkt „Gesamtüberleben“ - nicht durch Folgetherapien oder Cross-Over Ereignisse im Rahmen von klinischen Studien beeinflusst werden kann (3).</p> <p>Das EFS wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ausgenommen Rezidiv nach partieller Remission (PR)), Therapieversagen oder Tod jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe des Studienmedikaments, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Da das Ereignis Tod bzw. das Gesamtüberleben per se als patientenrelevant zu betrachten ist, soll im folgenden Abschnitt dargelegt werden, dass auch die anderen beiden Ereignisse des Kombinationsendpunktes EFS (das <i>Auftreten eines Rezidivs</i> und das <i>Therapieversagen</i>), als patientenrelevant zu betrachten sind.</p> <p><i>Patientenrelevanz des Endpunktes: Auftreten eines Rezidivs</i></p> <p>Über die Bestimmung der Blastenwerte in Blut und Knochenmark erfolgt die objektive und zeitnahe Feststellung eines hämatologischen Rezidivs (1). Ein Blastenanstieg, ein Kriterium des Rezidivs, ist aufgrund des akuten Verlaufs der Erkrankung mit einer deutlichen Verschlechterung der Blutbildung beim Patienten verbunden. Der Patient nimmt dies in Folge unter anderem über eine erhöhte Infektionsrate, Blutungskomplikationen und eine</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anämiesymptomatik wahr (4). Bei einer konventionellen Therapie bleiben den Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML im Median nur drei bis sechs Monate bis zum Tod (5-7), mit Best-Supportive-Care (BSC) nur etwa zwei bis drei Monate (8, 9).</p> <p>Der Patient ist beim Auftreten eines Rezidivs akut mit einem lebensbedrohlichen Fortschreiten der Erkrankung konfrontiert. Dadurch entsteht für den Patienten eine enorme psychische Belastung. Zusätzlich zieht ein Rezidiv immer eine Indikation zur Therapieeinleitung nach sich, sofern die Erkrankung nicht unmittelbar zum Tode führen soll. Gemäß der aktuellen Leitlinien zur Therapie einer rezidivierten AML werden intensive Salvage-Chemotherapien mit anschließender allogener Stammzelltransplantation empfohlen, falls der Allgemeinzustand des Patienten dies zulässt. Patienten, die nicht für eine intensive Salvage-Therapie geeignet sind, können mit hypomethylierenden Substanzen behandelt werden (1, 2). Für Patienten mit AML ist das Auftreten eines Rezidivs ein relevantes Ereignis, da sich direkt eine weitere Therapie anschließt, die mit weiteren erheblichen Belastungen verbunden ist.</p> <p>In Übereinstimmung mit den genannten Punkten, zeigte sich in einer Analyse von patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsassoziierten Lebensqualität bei Patienten mit rezidivierender oder sekundärer AML eine schwerere</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptombelastung, eine ausgeprägtere Notlage und eine niedrigere Lebensqualität als bei Patienten mit <i>de novo</i> AML (10).</p> <p><i>Patientenrelevanz des Endpunktes: Therapieversagen</i></p> <p>Im Umkehrschluss zur Relevanz des Versagens nach einem initialen Ansprechen auf die Therapie in Form einer vollständigen Remission (CR), vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh) oder vollständigen Remission mit unvollständiger Wiederherstellung der Thrombozyten (CRp) bzw. vollständigen Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) ist das Nicht-Erreichen einer dieser Ansprechparameter für den Patienten belastend, da dies möglicherweise eine neue Therapie nach sich zieht oder die Erkrankung nicht vollständig zurückgedrängt werden konnte.</p> <p>Zusammenfassend sind neben dem patientenrelevanten Endpunkt Tod auch die weiteren Komponenten des EFS - Auftreten eines Rezidivs und Therapieversagen - direkt patientenrelevant. Folglich ist der gesamte Kombinationsendpunkt als patientenrelevant zu bewerten.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leukämiefreies Überleben (LFS) Das LFS war definiert als Zeit ab der ersten CRc bis zum Auftreten eines Rezidivs (außer Rezidiv nach PR) oder Tod (für Patienten, die CRc erreichten). Patienten, für die nicht bekannt war, ob sie ein Rezidiv erlitten hatten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten rezidivfreien Studienvsiste, zensiert.</p> <p>Da das Rezidiv bereits einen patientenrelevanten Bestandteil des EFS darstellt, ist auch hier im Folgeschluss die Patientenrelevanz des LFS gegeben. Zusätzlich ist der Endpunkt Gesamtüberleben, der ebenfalls über das LFS abgebildet wird, per se patientenrelevant.</p> <p>Zusammenfassend sind beide Komponenten <i>Auftreten eines Rezidivs</i> sowie der <i>Tod</i> des LFS per se patientenrelevant und somit ist der Endpunkt LFS ebenfalls als patientenrelevant zu betrachten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
2. Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Niederwieser D, Passweg J, et al. Leitlinie der DGHO - Akute Myeloische Leukämie (AML) 2019 [cited 2020 5. März]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>.
3. Bloomfield CD, Estey E, Pleyer L, Schuh AC, Stein EM, Tallman MS, et al. Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? *Blood Rev*. 2018;32(5):416-25.
4. Tomaszewski EL, Fickley CE, Maddux L, Krupnick R, Bahceci E, Paty J, et al. The Patient Perspective on Living with Acute Myeloid Leukemia. *Oncol Ther*. 2016;4(2):225-38.
5. Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, Lancet JE, Craig MD, Vey N, et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(9):1025-36.
6. Roboz GJ, Rosenblat T, Arellano M, Gobbi M, Altman JK, Montesinos P, et al. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1919-26.
7. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, Schiller G, Jagasia M, Stuart R, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2492-9.
8. Nanah R, McCullough K, Hogan W, Begna K, Patnaik M, Elliott M, et al. Outcome of elderly patients after failure to hypomethylating agents given as frontline therapy for acute myeloid leukemia: Single institution experience. *American journal of hematology*. 2017;92(9):866-71.
9. Sarkozy C, Gardin C, Gachard N, Merabet F, Turlure P, Malfuson JV, et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *American journal of hematology*. 2013;88(9):758-64.
10. Kayastha N, Wolf SP, Locke SC, Samsa GP, El-Jawahri A, LeBlanc TW. The impact of remission status on patients' experiences with acute myeloid leukemia (AML): an exploratory analysis of longitudinal patient-reported outcomes data. *Support Care Cancer*. 2018;26(5):1437-45.

5.5 Stellungnahme der Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.03.2020
Stellungnahme zu	Gilteritinib (XOSPATA®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. März 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Gilteritinib (XOSPATA®) von Astellas Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Gilteritinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.</p> <p>Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisierten Phase III-Studie mit einem Vergleich zur Salvage-Chemotherapie. In einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle positive Effekte beim Gesamtüberleben sowie positive und negative Effekte bei Nebenwirkungen. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Hersteller stuft das Ausmaß des Zusatznutzens im Dossier, u.a. auch unter Berücksichtigung der großen Vorteile bei der Remission, als erheblich ein.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA die relevanten Endpunkte mit positiven Effekten nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich insb. um den Endpunkt vollständige</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Remission</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remission (CR), der nach Auffassung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden. Der Ausschluss des Endpunktes ist aus Sicht des vfa unverhältnismäßig und widerspricht zugleich der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diesen Studienendpunkt als bewertungsrelevant und nut-zentrend einstuft.</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Der Endpunkt vollständige Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie ADMIRAL wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten werden zudem als nicht valide eingestuft, da von einer deutlichen Verzerrung aufgrund fehlender Werte, insbesondere im Kontrollarm, ausgegangen werden muss. Die Ergebnisse zum Endpunkt Remission werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literatur:

-

5.6 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	23. März 2020
Stellungnahme zu	Gilteritinib
Stellungnahme von	<i>DGHO, Charité</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Gilteritinib (Xospata™) ist das fünfte Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML) und das zweite Verfahren in der Subgruppe der Patienten mit Nachweis einer FLT3-Mutation. Gilteritinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Gilteritinib</i></p> <table border="1" data-bbox="165 874 1339 1058"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Basis der frühen Nutzenbewertung von Gilteritinib bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer AML und FLT3-Mutationen ist ADMIRAL, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. 	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA											
	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
keine	-	beträchtlich	Hinweis	-	-												

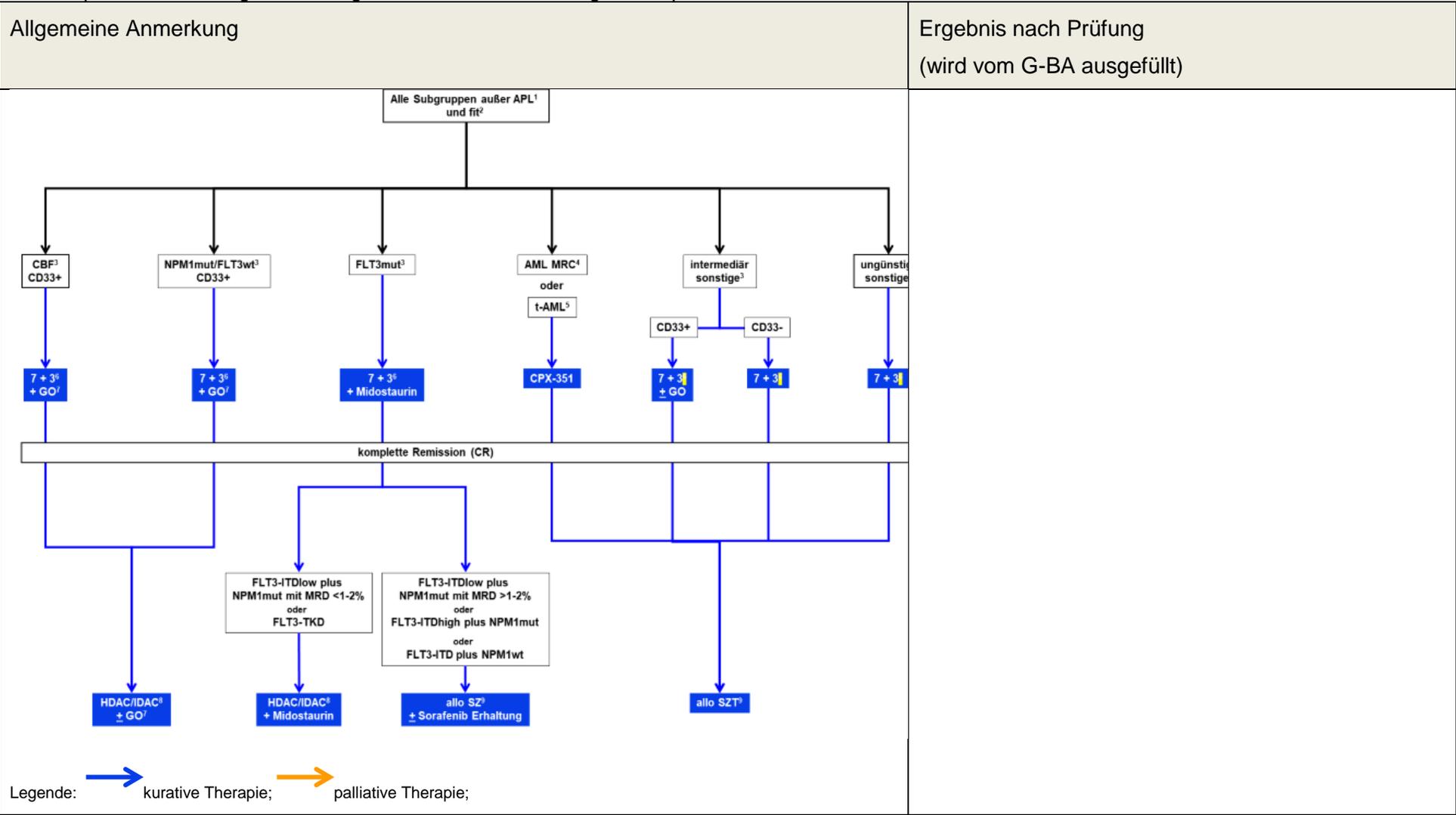
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit dem Einsatz hoch oder niedrig dosierter Chemotherapie entspricht dem Vorgehen in Deutschland und ist als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) geeignet. • Gilteritinib führt gegenüber der Standardchemotherapie zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen und zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens. Die Überlebensrate nach 2 Jahren ist nicht erhöht. • Die Rate des Auftretens schwerer Nebenwirkungen ist in den beiden Studienarmen insgesamt gleich, bezogen auf die Therapiedauer im Gilteritinib-Arm niedriger als unter Chemotherapie. • Daten zur Lebensqualität sind aufgrund der sehr kurzen Behandlungsdauer im Kontrollarm methodisch schwer auswertbar. In der klinischen Beobachtung werden Faktoren wie die ambulante Durchführung einer oralen Therapie, Transfusionsunabhängigkeit und die Vermeidung belastender Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen von den Patienten als Gewinn an Lebensqualität erlebt. <p>Gilteritinib ist einer Standardchemotherapie bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer, FLT3mut AML überlegen und eröffnet die Chance zur Erhöhung der Rate langfristiger Heilungen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1]. Therapieentscheidungen werden an der Krankheitsbiologie und dem chronologischen sowie biologischen Alter des Patienten und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet [2, 3]. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv behandelten Patienten kurativ, unabhängig vom Alter.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Vor der Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel führte der natürliche Verlauf der AML 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tode [3]. Erst nach Einführung von Daunorubicin und Cytarabin wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht. Zwischen 1980 und 2006 zeigten dann die Ergebnisse aus randomisierten Studien einen Anstieg der mittleren Remissionsraten bei Patienten unter 60 Jahren von 66 auf 72% und einen Anstieg anhaltender Remissionen nach 4-5 Jahren von 17% auf 34%. Bei den über 60-Jährigen betrug der Anstieg 42% auf 51% Remissionen und 11% auf 15% anhaltende Remissionen [4]. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Ein aktueller Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [2].</p> <p>Abbildung 1: Therapie – Algorithmus der AML [2]</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>¹ APL – Akute Promyelozytäre Leukämie ausgeschlossen</p> <p>² fit für intensive Therapie, Orientierung am ECOG Status und Komorbidität</p> <p>³ siehe Tabelle 3</p> <p>⁴ AML MRC – AML mit myelodysplastischen Veränderungen (Myelodysplasia – Related Changes)</p> <p>⁵ t-AML – therapieassoziierte AML</p> <p>⁶ 7+3 – Therapieschema mit Ara-C an 7 Tagen, Daunorubicin an 3 Tagen</p> <p>⁷ GO – Gemtuzumab Ozogamicin</p> <p>⁸ 7+3 – HDAC – hochdosiertes Ara-C; IDAC – intermediär dosiertes Ara-C;</p> <p>⁹ allo SZT – allogene Stammzelltransplantation</p> <p>Bei fitten Patienten, die im Rezidiv mit kurativer Intention behandelt werden sollen, ist die allogene Stammzelltransplantation weiterhin das einzige Verfahren mit der Möglichkeit einer Langzeitremission. Außerhalb von Studien gilt die Re-Induktion mit dem Ziel der Erlangung einer zweiten CR als beste Voraussetzung für eine Langzeitremission nach allogener SZT.</p> <p>Eine Vielzahl neuer, zielgerichteter Moleküle befindet sich in der klinischen Erprobung. Einen Überblick gibt Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Zulassungsstatus von neuen, gezielten Arzneimitteln bei der AML</p> <table border="1" data-bbox="163 1169 1339 1399"> <thead> <tr> <th>Arzneimittel</th> <th>Wirkprinzip</th> <th>Indikation</th> <th>FDA</th> <th>EMA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enasidenib</td> <td>IDH2-Inhibitor</td> <td>• Rezidiv, Refraktärität</td> <td>8/2017</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Gemtuzumab Ozogamicin</td> <td>Konjugierter CD33-Antikörper</td> <td>• Primärtherapie CD33-positiver AML in Kombination mit Chemotherapie bei fitten Patienten</td> <td>9/2017</td> <td>4/2018</td> </tr> </tbody> </table>	Arzneimittel	Wirkprinzip	Indikation	FDA	EMA	Enasidenib	IDH2-Inhibitor	• Rezidiv, Refraktärität	8/2017	-	Gemtuzumab Ozogamicin	Konjugierter CD33-Antikörper	• Primärtherapie CD33-positiver AML in Kombination mit Chemotherapie bei fitten Patienten	9/2017	4/2018	
Arzneimittel	Wirkprinzip	Indikation	FDA	EMA												
Enasidenib	IDH2-Inhibitor	• Rezidiv, Refraktärität	8/2017	-												
Gemtuzumab Ozogamicin	Konjugierter CD33-Antikörper	• Primärtherapie CD33-positiver AML in Kombination mit Chemotherapie bei fitten Patienten	9/2017	4/2018												

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
		<ul style="list-style-type: none"> • Primärtherapie unfitter CD33-positiver AML-Patienten • Rezidivtherapie unfitter CD33-positiver AML-Patienten 		-											
Gilteritinib	FLT3-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv, Refraktärität 	11/2018	10/2019											
Glasdegib	Hegdehog-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 75 Jahre, nicht für intensive Chemotherapie geeignet 	5/2019	-											
Ivodesinib	IDH1-Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 75 Jahre, nicht für intensive Chemotherapie geeignet • Rezidiv, Refraktärität 	7/2018	-											
<p>Zu den prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen bei der AML gehört die interne Tandemduplikation im <i>FLT3</i>-Gen (FLT3 ITD). Deren Nachweis und Quantifizierung (Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient $< 0,5$) gehören heute zum diagnostischen Standard bei Patienten mit AML. Gilteritinib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor der zweiten Generation. Er hemmt FLT3-ITD, FLT3-TKD (Typ-I-Inhibitor) und zusätzlich u.a. ALK und AXL. Daten randomisierter Studien zu Gilteritinib sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 3: Gilteritinib bei der Akuten Myeloischen Leukämie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten- gruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CR Rate²</th> <th>EFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> </table>								Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR Rate ²	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CR Rate ²	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Perl, 2019 [5]	FLT3 ITD FLT3 TKD D835 FLT3 TKD I836	Rezidivchemotherapie	Gilteritinib	371	10,5 vs 21,1 ⁶	0,7 vs 2,8 0,79 ⁷ n. s. ⁸	5,6 vs 9,3 0,64 p < 0,001		
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² CR Rate – Rate kompletter Remissionen; ⁴ EFÜ – ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren, in %; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde Gilteritinib von der FDA im November 2018, von der EMA im Oktober 2019 zugelassen.</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Gilteritinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag ist folgender Vergleich sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemotherapie hoher Intensivität - Chemotherapie niedriger Intensivität. <p>Dieses Vorgehen entspricht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Dort waren die unter 4.2. genannten Regime zugelassen, die jeweilige Wahl oblag dem behandelnden Arzt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Begründung:</p> <p>Als Salvage-Chemotherapie standen a) Chemotherapie mit geringer Intensität (Niedrig dosiertes Cytarabin (LoDAC)oder Azacitidin) sowie b) Chemotherapie mit hoher Intensität (MEC-Induktionstherapie (Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin) oder FLAG-IDA-Induktionstherapie (Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin)) zur Auswahl. [...] Die in der Studie ADMIRAL eingesetzten Salvage-Chemotherapie-Regime entsprechen laut Stellungnahmen von medizinischen Experten dem deutschen Versorgungskontext und werden nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse überwiegend mit einer palliativen Therapieintention durchgeführt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist ADMIRAL, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 10/2015 und 2/2018. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. In die Studie wurden 371 Patienten mit rezidivierender oder</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>refraktärer AML und Nachweis einer FLT3 Mutation aufgenommen. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Gilteritinib-Arms. Die Therapie im Vergleichsarm teilte sich folgendermaßen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemotherapie hoher Intensität <ul style="list-style-type: none"> o FLAG-IDA 42 Patienten (34%) o MEC 33 Patienten (27%) - Chemotherapie niedriger Intensität <ul style="list-style-type: none"> o Niedrig dosiertes Cytarabin 17 Patienten (14%) o Azacitidin 32 Patienten (26%) <p>246 der 247 Patienten im Gilteritinib-, und 109 der 124 Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten die zugeteilte Therapie.</p> <p>Datenschnitt für das Dossier war der 17. September 2018. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].</p>	<p>Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pivotalen multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie ADMIRAL (2215-CL-0301) vor. In die Studie wurden Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation eingeschlossen, welche nach einer Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär waren. [...]</p> <p>Der Einschluss der insgesamt 371 Patienten in die Studie ADMIRAL erfolgte im Parallelgruppendesign (2:1) wobei 247 Patienten in den Gilteritinib-Arm und 124 Patienten in den Salvage-Chemotherapie-Arm randomisiert wurden. Im Interventions-Arm erhielten 246 Patienten Gilteritinib (120 mg) während 109 Patienten im Kontrollarm eine Salvage-Chemotherapie erhielten. [...]</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse dieser finalen Analyse vom 17. September 2018 herangezogen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit und das ereignisfreie Überleben (EFÜ) sind sinnvolle primäre Endpunkte bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Gilteritinib führt zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 3,7 Monaten mit einem Hazard Ratio von 0,64. Die Überlebensrate nach 18 Monaten liegt im Gilteritinib-Arm deutlich höher als im Kontrollarm, nach 24 Monaten konvergieren die Kurven. Leider fehlen im Dossier die Daten zur Rate der Patienten, die eine nachfolgende allogene Stammzelltransplantation erhielten. Nach Angaben der Vollpublikation [5] wurden im Gilteritinib-Arm 63 Patienten (26%) und im Kontroll-Arm 19 Patienten (15%) allogene Stammzelltransplantiert. Diese Patienten waren in der Auswertung nicht zensiert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Die Behandlung mit Gilteritinib führte im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR) = 0,64; 95 %-KI [0,49; 0,83], p-Wert= 0,0007). Die mediane Überlebenszeit liegt für Gilteritinib bei 9,3 [7,7; 10,7] Monaten im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie mit 5,6 [4,7; 7,3] Monaten, womit sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 3,7 Monate ergibt.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Rate der hämatopoetischen Stammzell-transplantationen</i></p> <p>Bezüglich der Rate der hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Gilteritinib vor. Eine HSZT erhielten 25,5 % der Patienten im Gilteritinib-Arm und 15,3 % der Patienten im Salvage-Chemotherapie-Arm. Hierbei wurden sowohl HSZT während der Studienperiode (im Gilteritinib-Arm), als auch HSZT als Folgetherapien (hauptsächlich nach Salvage-Chemotherapie) berücksichtigt. Aussagen zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten von Gilteritinib lassen sich anhand dieses Endpunktes,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		aufgrund fehlender Informationen zu den Bedingungen bzw. Gründen für oder gegen die Durchführung einer HSZT sowie aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung in den Behandlungsarmen nicht ableiten. Da es sich um einen relevanten klinischen Parameter handelt, wird der Endpunktergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Es wird keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</p> <p>Das ereignisfreie Überleben (EFÜ) bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung ein. Sowohl Rezidiv als auch primäres Therapieversagen sind für Patienten relevante Ereignisse, da sie eine Verlängerung und Intensivierung der Chemotherapie nach sich ziehen und darüber hinaus im Therapieverlauf eine allogene Blutstammzelltransplantation mit potentiell zusätzlichen Nebenwirkungen erforderlich machen können. Gilteritinib führt zu einer deutlichen, aber nicht statistisch signifikanten Verlängerung der medianen ereignisfreien Überlebenszeit.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Rate kompletter Remissionen liegt im Gilteritinib-Arm mit 21,1% signifikant höher als im Kontrollarm mit 10,5%.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Remission</i></p> <p>Der Endpunkt vollständige Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie ADMIRAL wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten werden zudem als nicht valide eingestuft, davon einer deutlichen Verzerrung aufgrund fehlender Werte, insbesondere im Kontrollarm, ausgegangen werden muss. Die Ergebnisse zum Endpunkt Remission werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebögen EQ-5D VAS, Brief Fatigue Inventory (BFI), FACIT-Dys-SF und FACT-Leu erhoben. Der Aufwand zur Erhebung von PRO ist hoch. Allerdings lag die Rücklaufquote im Kontrollarm aufgrund des raschen Krankheitsprogresses nur bei 10-13%. Damit ist ein valider Vergleich zwischen den beiden Studienarmen nicht möglich.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Patientenberichtete Endpunkte</i></p> <p>Zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte zur Bewertung der Morbidität wurden in der Studie ADMIRAL die Fragebögen Brief Fatigue Inventory (BFI), Items zu leukämiespezifischen Symptomen, der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short-Form (FACIT-Dys-SF) und die Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS) eingesetzt. [...] Aufgrund des sehr hohen Anteils fehlender Daten und dem großen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen sind die Ergebnisse dieser Endpunkte nicht valide und für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität wurden in der Studie ADMIRAL der Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (FACT-Leu) eingesetzt. Analog zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität war die Rücklaufquote für den FACT-Leu in der Kontrollgruppe so gering und der Unterschied in beiden Therapiearmen damit so groß, dass daraus keine validen Ergebnisse abgeleitet werden können.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 war in beiden Armen hoch (95,9 vs 86,2%). Im Gilteritinib-Arm traten am häufigsten febrile Neutropenie (45,9%), Anämie (40,7%) und Thrombozytopenie (22,8%) auf.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Gilteritinib in den Ereigniszeitanalysen vor. Der Unterschied ist mit einer medianen Dauer bis zum ersten Ereignis von 0,3 Monaten im Gilteritinib-Arm und 0,2 Monaten im Kontrollarm sehr gering und wird im Ausmaß als nicht hinreichend relevant bewertet.</p>
	<p>5. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. Eine Auswertung der Parameter zu Lebensqualität und PRO wird aufgrund der geringen Rücklaufquote im Kontrollarm nicht durchgeführt. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>s. auch Kommentierung von 4.3.2.3.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Bei Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) besteht ein großer ungedeckter, medizinischer Bedarf. Ziel der Therapie in dieser Behandlungssituation ist das Erreichen einer Remission mit dem Ziel einer allogenen Stammzelltransplantation in kurativer Intention oder einer Verlängerung der Überlebenszeit mit guter Lebensqualität. Intensive Chemotherapie erreicht nur bei weniger als der Hälfte aller</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Gilteritinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten eine komplette Remission, wenig intensivierte Chemotherapie führt nur zu einer geringen Verlängerung der Überlebenszeit.</p> <p>Nach Midostaurin ist Gilteritinib ein weiterer Multikinase-Inhibitor, der bei Patienten mit FLT3-Mutation eingesetzt werden kann. Gilteritinib führt zur Steigerung der Rate kompletter Remissionen und zur Verlängerung der medianen Überlebenszeit. In ADMIRAL führt Gilteritinib nicht zur langfristigen Erhöhung der Überlebensrate nach >2 Jahren.</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Nebenwirkungen ist unter Gilteritinib hoch, jedoch nicht höher als unter den im randomisierten Vergleich eingesetzten Standard-Therapien. Die Nebenwirkungen entsprechen dem Muster antileukämisch wirksamer Arzneimittel, die Nebenwirkungen sind vor allem hämatologisch. Die Rate belastender Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen ist niedrig. Darüber hinaus ist die Therapie mit Gilteritinib oral verfügbar und damit weniger invasiv als die im randomisierten Vergleich eingesetzten Standard-Therapien.</p> <p>Zusammenfassend verbessert Gilteritinib gegenüber einer Standardchemotherapie signifikant die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer AML mit FLT3-Mutationen und eröffnet die Chance zur Erhöhung der Rate langfristiger Heilungen.</p>	<p>liegen aus der Studie ADMIRAL Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Behandlung mit Gilteritinib führte im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben, was als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer gewertet wird. Vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patienten im Anwendungsgebiet, die sich auch in der vorliegenden Studie ADMIRAL durch kurze Überlebenszeiten zeigt, wird das Ausmaß des Effektes von Gilteritinib auf die Überlebenszeit als eine beträchtliche Verbesserung gewertet. [...] Für die Nebenwirkungen lassen sich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm nur auf Basis der Ereigniszeitanalysen vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 2 Monate der Therapie ableiten. Zusätzlich erschwert die hohe Anzahl an Zensurierungen die Interpretation der Ergebnisse. Vergleichende Aussagen zu längerfristig auftretenden Nebenwirkungen können auf Basis der Daten nicht getroffen werden. In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich somit keine Vor- oder Nachteile für Gilteritinib feststellen.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA fest, dass in der Behandlung von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation für Gilteritinib ein beträchtlicher</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Campus Virchow

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusatznutzen im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie vorliegt.

Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
2. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, April 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@_@view/html/index.html
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129:424-447, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)
4. Kuykendall A, Duployez N, Boissel N et al.: Acute Myeloid Leukemia: the good, the bad, and the ugly. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 23:555-573, 2018. DOI: [10.1200/EDBK_199519](https://doi.org/10.1200/EDBK_199519)
5. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE et al.: Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3*-Mutated AML. *N Engl J Med* 381:1728-1740, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1902688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902688)

--

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Gilteritinib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. April 2020
von 11:59 Uhr bis 12:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Holtmann
Frau Dr. Wrisch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Frau Dr. Burzik
Herr Dr. Hatz
Frau Hösch
Herr Ruof

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Glogger
Frau Dr. Lorenz

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Bullinger

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Maier
Frau Dr. Zuber

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, bevor ich mit der offiziellen Anhörung beginne, muss ich zunächst fragen: Frau Dr. Burzik, sind Sie per Telefon zugeschaltet? – Keine Rückmeldung. Frau Hörsch? – Herr Ruof? – Herr Prof. Bullinger? – Keine Rückmeldung. Dann frage ich noch mal: Herr Prof. Bullinger, sind Sie da? – Herr Ruof? – Frau Hörsch?

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Lars Bullinger von der Charité.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Dann haben wir Sie, Herr Prof. Bullinger. Dann frage ich noch mal: Herr Ruof? Frau Hörsch? Frau Dr. Burzik? – Wir versuchen, mit der Anhörung zu beginnen, wobei es ganz hübsch wäre, wenn vom pharmazeutischen Unternehmer ein paar Leute da wären. Sonst macht das wenig Sinn. Ich begrüße Sie ganz herzlich zu unserem Anhörungsverfahren. Die ersten beiden haben gut funktioniert. Deshalb weiß ich nicht, woran es jetzt liegt. Gilteritinib Orphan, Basis der heutigen Anhörung: Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. März 2020. Stellung genommen dazu haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Astellas Pharma GmbH, die DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, des Weiteren Charité, Medizinische Klinik, Hämatologie und Onkologie und Tumورimmunologie, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Celgene GmbH, Novartis Pharma GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Jetzt versuchen wir noch einmal, die Anwesenheit festzustellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Astellas, müssten da sein: Frau Dr. Burzik – nicht da –, Herr Dr. Hatz – auch nicht da – Ja, ich höre Sie jetzt. – Jetzt haben wir also Frau Dr. Burzik, Herrn Dr. Hatz, Frau Hörsch, Herrn Ruof. Herr Bullinger hat sich eben schon gemeldet. Herr Wörmann hat uns gerade geholfen; er kennt die Technik besser. Dann müssten Frau Glogger und Frau Dr. Lorenz von Celgene da sein, ja, Frau Holtmann und Frau Dr. Wrisch von AbbVie, ja, Herr Dr. Maier und Frau Dr. Zuber von Novartis, ja, und Herr Rasch vom vfa ist immer noch da. Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt. – Ist noch jemand zugeschaltet, den wir nicht gehört haben? – Keiner. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einleitend zur Dossierbewertung vom 2. März Stellung zu nehmen und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Bitte jeweils den Namen nennen, bevor Sie das Wort ergreifen, weil wir, wie üblich, wieder ein Wortprotokoll führen. Wer möchte beginnen? – Herr Ruof, bitte.

Herr Ruof (Astellas Pharma): Vielen Dank für diese einleitenden Worte. Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Verehrte Damen und Herren! Vielen Dank auch an Sie für diese Möglichkeit, heute mit diesem neuen und für uns alle noch ungewohnten Setting für den Wirkstoff Gilteritinib in der Behandlung der rezidierten und refraktären akuten myeloischen Leukämie mit einer FLT-3-Mutation Stellung nehmen zu dürfen. Bevor wir auf das Gilteritinib im Detail eingehen, möchte ich die Gelegenheit nutzen, das Team von Astellas, das heute hier in München versammelt, aber virtuell im Moment in Berlin präsent ist, kurz vorzustellen. Zu meiner Linken sitzt Herr Maximilian Hatz, zu meiner Rechten Frau Silvia Hörsch; beide sind aus der Abteilung für Market Access und mit dem Dossier zutiefst vertraut. Mir gegenüber sitzt Frau Christiane Burzik; sie ist aus der Abteilung Medizin und für die medizinischen Belange des Produktes zuständig. Mein Name ist Jörg Ruof, ich unterstütze die Astellas als externer Berater und bin für die Astellas vor allem im Bereich der Nutzenbewertung tätig.

Zu dem Produkt: Wir sind überzeugt, dass Gilteritinib für die Patienten in der rezidierten und refraktären AML mit einer FLT3-Mutation, einer sehr schwerwiegenden Erkrankung mit außerordentlich schlechter Prognose, einen erheblichen Mehrwert durch die deutliche Verlängerung des Überlebens bei einem gesamthaft positiven Sicherheitsprofil bietet. Das Krankheitsbild der AML ist dem G-BA bereits durch mehrere vorangehende Verfahren bekannt. Während sich die bisherigen drei G-BA-Verfahren zu AML alle auf die neu diagnostizierte AML fokussierten, umfassen die Zulassung von Gilteritinib und die dazugehörige Studie schwerstkranken vortherapierte Patienten mit einem rezidiert refraktären Verlauf. Hinzu kommt, dass die bei nur circa einem Drittel der AML-Patienten auftretende FLT3-Mutation als weiterer prognostisch ungünstiger Faktor gilt. Die mediane Lebenserwartung dieser Patienten liegt unter einem halben Jahr. Durch die Gabe von Gilteritinib anstatt der Chemotherapie kann die Lebenserwartung um 66 %, also zwei Drittel, von 5,6 auf 9,3 Monate gesteigert werden. Die Datengrundlage hierfür bildet die Studie ADMIRAL. Diese wurde als randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie konzipiert und erlaubt somit aus unserer Sicht zweifelsfrei eine Quantifizierung des bedeutenden Zusatznutzens für die Patienten. Diese hohe Evidenzbasis entspricht dabei genau dem, was sich der G-BA gerade auch für die sogenannten Orphan Diseases immer wünscht bzw. fordert.

Die in der Stellungnahme des G-BA genannten Kritikpunkte erachten wir vor dem Hintergrund der Seltenheit des Erkrankungsbildes, der infausten Prognose der Patienten, der sehr guten Evidenzlage und den positiven Effekten sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei der Sicherheit für nachrangig. Wir sind darauf in der Stellungnahme im Detail eingegangen und möchten hier nur so viel erwähnen: Zum Ersten: Hinsichtlich der vom G-BA erwähnten unklaren Verzerrung beim Endpunkt Gesamtüberleben haben wir in der Stellungnahme nochmals die diesbezügliche Diskussion mit der EMA in mehreren Schritten aufgearbeitet. Unseres Erachtens liegt hier kein Anhalt für eine Verzerrung vor.

Dann zu den Therapielinien – der zweite Punkt: Patienten in einer noch späteren Therapielinie hätten aus unserer Sicht eine noch schlechtere Prognose und noch weniger Therapieoptionen. Wir gehen zunächst davon aus, dass das spezifisch für die rezidiert refraktäre Situation zugelassene Gilteritinib künftig bei diesen Patienten in der rezidiert refraktären Erstlinientherapie Standard sein wird. Zum anderen ist bei Patienten, die Gilteritinib aus welchen Gründen auch immer nicht sofort nach dem ersten Rezidiv oder nach dem ersten Therapieversagen erhalten haben, bei einem Zweitrezidiv sicherlich in jedem Falle von einem deutlichen Vorteil auszugehen.

Zum dritten Punkt, zur Sicherheit: Die Vorteile bei den UEs > Grad 3 und bei den UEs, die zu einem Therapieabbruch führen, wurden vom G-BA in seiner Bewertung anerkannt. Es bleiben die Serious Adverse Events. Die Beobachtungszeiten der Vergleichsgruppe sind kurz. Dessen sind wir uns bewusst. Das wurde auch mit der EMA diskutiert, und letztendlich zeigt die Gesamtzahl der zeitadjustierten Serious Adverse Events, wie im *New England Journal of Medicine* dargestellt, einen Vorteil von Gilteritinib. Das heißt, das Erstereignis tritt unter Gilteritinib gegebenenfalls etwas früher auf, aber die Gesamtzahl der zeitadjustierten SUEs ist unter Gilteritinib geringer als unter Chemotherapie. Dies gemeinsam mit den Vorteilen bei den UEs > Grad 3 und den UEs, die zum Therapieabbruch führen, hat uns veranlasst, im Dossier einen Zusatznutzen in der Dimension Safety zu beanspruchen.

Zusammenfassend ist es uns wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen, dass diese Anmerkungen aus der Nutzenbewertung aus unserer Sicht allesamt nachrangig einzuschätzen sind. Im Vordergrund der Betrachtung heute sollte der deutliche und

umfangreich quantifizierbare Zusatznutzen von Gilteritinib sowohl bezüglich des Überlebens als auch im Bereich der Safety bei den vortherapierten und schwerkranken Patienten mit rezidiert refraktärer FLT3-positiver AML stehen. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die virtuelle Diskussion heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ruof, für diese Einführung. Wir werden das virtuell auch ordnungsgemäß durchführen. Erste Frage an Herrn Bullinger oder Herrn Wörmann oder beide: Herr Ruof hat gerade die kurze Expositionszeit angesprochen. Es stellt sich die Frage, ob aufgrund dieser kurzen Expositionszeit auf der Basis der Studie ADMIRAL überhaupt vergleichende Aussagen für das Langzeitsicherheitsprofil möglich sind; ich glaube nein. Wie schätzen Sie die Bedeutung von Aussagen zur Langzeitsicherheit in Bezug auf den Wirkstoff und die Indikation ein? – Erste Frage. Zweite Frage: Vergleichende Daten liegen nur für Patienten mit einer Vortherapie vor. Vor diesem Hintergrund: Wie schätzen Sie die Evidenz hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit mehr als einer Vortherapie ein? Die hat man in diesem praktisch fortgeschrittenen Stadium relativ häufig. Das richtet sich jetzt an Herrn Bullinger und Herrn Wörmann. Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Herr Wörmann, möchten Sie starten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Sie im Bild, Herr Bullinger.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Okay, gut. – Die Kollegen von der Firma haben sehr schön zusammengefasst, dass das eine Patientenkohorte ist, die durch eine ausgeprägt schlechte Prognose im Rezidiv gekennzeichnet ist. Die Patienten leben meistens nicht länger als ein halbes Jahr. Unter dem Gesichtspunkt ist es natürlich schwierig, Langzeitdaten zu generieren. Auf der anderen Seite: Vom Umgang mit der Substanz unterscheidet sich Gilteritinib im Nebenwirkungsprofil unwesentlich von den anderen Kinaseinhibitoren, für die es sehr gute Langzeitdaten gibt. Es ist in der Verträglichkeit sehr gut, adjustiert auf die Dauer der Einnahme macht es deutlich weniger Nebenwirkungen als klassische Chemotherapeutika. Von daher sehe ich, wie gesagt, keine Probleme im Hinblick auf Langzeittoxizität. Da wird es wahrscheinlich auch bald neue Daten geben, wo Gilteritinib unter anderem zum Beispiel auch in der Erhaltungstherapie nach einer Stammzelltransplantation weiter eingesetzt wird, wo die Datenlage sehr gut ist. Auch aus den Patienten, die da bislang behandelt wurden, hat sich jetzt kein neuer Aspekt ergeben, der gegen Gilteritinib oder für erhöhte Unsicherheiten sprechen würde.

Im Hinblick auf die Behandlung von Patienten, die schon mehrere Vortherapien hatten, würden wir Gilteritinib genauso als eher sicherer als eine konventionelle andere Therapie einstufen, zumal man bei den Patienten wirklich keine Option hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Bullinger. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wichtig ist die Einordnung. Das Erste ist: Für uns ist eigentlich die AML die Mutter der personalisierten Medizin. Sie haben das vor allem beim nichtklarzelligen Lungenkarzinom erlebt. Wir haben das schon zehn Jahre vorher bei der AML erlebt. Wir können die AML heute in sehr klar klinisch differente, genetisch definierte Subgruppen unterscheiden. Der einzige Nachteil gegenüber dem Lungenkarzinom ist, dass es bisher kaum Medikamente gegeben hat, die dafür helfen, außer bei der akuten Promyelozytenleukämie mit dem Midostaurin bei der FLT3-mutierten AML, was Sie schon diskutiert haben. Das heißt, eigentlich warten wir seit Jahren auf Substanzen wie Gilteritinib oder ähnliche, die uns spezifisch bei bestimmten Subgruppen helfen.

Das Problem ist hier trotzdem – und da sind wir, glaube ich, ein wenig diskrepant zu der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers –: Es gibt einen klaren Vorteil von Gilteritinib gegenüber Chemotherapie bei den Remissionen, höhere Remissionsraten. Wir haben ein längeres Überleben – das ist von fünf auf neun Monate verlängert –, aber die Langzeitüberlebensrate ist bisher nicht erhöht. Das ist ein wenig erstaunlich; wir hätten eigentlich gehofft, dass es mehr Patienten gibt, die man auch mit dieser Therapie in eine allogene Stammzelltransplantationsmöglichkeit hineinbringt und würden dort einen kurativen Ansatz sehen. Das heißt, dann würden wir gerne auch längere Daten sehen wollen, um zu schauen, ob man nicht doch auf ein höheres kuratives Potenzial eingeht.

Deshalb zu Ihrer Frage, Herr Hecken: Die Toxizität dieser Substanz ist nicht unerwartet, vor allem hämatologisch, und das ist Akuttoxizität. Langzeittoxizität sehen wir bisher bei diesen Substanzen nicht, das heißt nicht, dass sie nicht auftritt. Da aber auch diese Patienten nur neun Monate im Median leben, ist es nicht das dominierende Problem dabei. Das heißt, unser Punkt hier ist: Ja, wir haben Vorteile in der Remissionsrate, längeres Überleben, und die Patienten können ambulant behandelt werden. Wenn man sich die Vergleichstherapien anschaut, die eingesetzt wurden: Das sind bei mehr als der Hälfte der Patienten Hochdosischemotherapien. Einzelschemata, das in der Studie eingesetzt wurde, ist FLAG-Ida. Das ist eine mehrwöchige stationäre Behandlung, die auch in Deutschland praktiziert wird. Wenn Patienten in der eher palliativen Situation sind, ist eine orale Therapie eine sehr attraktive Alternative. Wir haben Luft nach oben, und die Luft nach oben ist, diese Präparate als Bridging früh einzusetzen, um mehr kuratives Potenzial herauszuholen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Gibt es Fragen? Wen haben wir? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zu dem Thema eine Vortherapie oder mehrere Vortherapien. Wie würden Sie vor dem Hintergrund die Ergebnisse der Studie CHRYSALIS zum Endpunkt Gesamtüberleben einordnen? Wir haben schon gehört, dass Sie Gilteritinib auch bei mehr als einer Vortherapie einsetzen würden. Da würde mich interessieren, wie viele Patienten das ungefähr sind. Ist die Gruppe im Vergleich zur Zweitlinie eher gering, oder wie stellt sich das in der Praxis dar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? Herr Bullinger oder Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Bullinger möchte.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bullinger, Sie sind einstimmig gewählt. Bitte.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Man muss sagen, weil wir jetzt in der Erstlinientherapie mit Midostaurin schon den ersten Kinaseinhibitor zum Einsatz bringen können, ist die Zahl der Patienten, die überleben, schon mal größer geworden, vor allem auch, dass wir mehr Patienten einer allogenen Transplantation zuführen können. Dementsprechend ist auch die Zahl der Patienten, die nach einer FLT3-positiven AML rezidivieren können, unter dem Strich größer geworden, ebenso die Anzahl der Patienten, die zum Teil Midostaurin erst in der Zweitlinie bekommen hat, sodass man da auch einen größeren Anteil an Patienten hat, die in fortgeschrittenen Therapielinien Gilteritinib bekommen werden. Aber nichtsdestotrotz ist die Anzahl an der Gesamtzahl der Leukämiepatienten eher klein, weil die Prognose so schlecht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bullinger. – Herr Jantschak Nachfrage.

Herr Dr. Jantschak: Um noch einmal auf die einarmige Studie CHRYSALIS zurückzukommen: Sie würden hier trotzdem nicht in Teilpopulationen aufteilen wollen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bullinger.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Teilpopulationen meinen Sie inwiefern? Entschuldigung, da stehe ich gerade auf dem Schlauch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Eine Vortherapie oder mehr als eine Vortherapie, weil aus der Studie ADMIRAL nur vergleichende Daten für eine Vortherapie vorliegen.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Ich würde da keinen Unterschied machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zu der Safety. Wir haben hier die interessante Situation, dass wir Nachteile bei den SUEs haben, wie groß die auch sein mögen, und Vorteile bei schweren UEs und Abbruch wegen UEs, wenn auch nicht in großem Ausmaß, also eine gegenläufige Effektrichtung. Herr Prof. Wörmann hat eben im Nebensatz darauf hingewiesen, dass ein Merkmal von Gilteritinib wäre, dass eine ambulante Behandlung möglich wäre und eines der, denke ich, zahlenmäßig häufigsten Kriterien für die Einordnung als SUE ist meiner Kenntnis nach die Hospitalisierung. Jetzt ist meine Frage: Könnte die Tatsache, dass die Patienten in einem Arm mehrheitlich ambulant behandelt wurden – wenn das so war –, und im anderen Arm mehrheitlich ohnehin schon hospitalisiert waren, möglicherweise einen Einfluss darauf gehabt haben, wie häufig das Kriterium Hospitalisierung für die Einordnung als SUE infrage kam?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Herr Dr. Hatz.

Herr Dr. Hatz (Astellas Pharma): Wir haben uns diesen Punkt auch näher angesehen, aber festgestellt, dass es im Vergleich von Gilteritinib und dem Chemotherapie-Arm keinen nennenswerten Unterschied bezüglich der Hospitalisierungen gab. Man kann nicht daraus schlussfolgern, dass das der Treiber der SUE gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof, bitte.

Herr Ruof (Astellas Pharma): Wir denken, Frau Müller, der Treiber hinter diesen SUEs, ist zum einen die febrile Neutropenie und die Lebertransaminasen. Die ALT und AST sind etwa bei 3,4 % der Patienten erhöht. Das sind die Treiber hinter den SUEs.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Darf ich noch einmal nachfragen? Diese Ereignisse haben dann wozu geführt? Bleibende Behinderung, Hospitalisierung usw. sind Kriterien für die Einordnung als SUE. Ich könnte mir zum Beispiel vorstellen, dass Febrile zu einer Hospitalisierung führt; sonst wäre es kein SUE, sonst wäre es ein schweres UE, aber da haben wir die gegenläufige Effektrichtung. So ganz erklären kann ich mir das noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU antworten?

Herr Dr. Hatz (Astellas Pharma): Hierzu sei vielleicht noch Folgendes gesagt: Eine ganz entscheidende Frage ist die Frage der Betrachtungsebene, auch die Frage des Modells, das herangezogen wird. Momentan fokussieren wir hier auf die Ereigniszeitanalysen, wie in der Nutzenbewertung des G-BA dargestellt. Die Ereigniszeitanalysen sind sicher eine Methode, um sich diesen Punkt anzusehen, allerdings haben wir einen ganz entscheidenden Nachteil. Es ist so, dass es bei der Sicherheit auch auf die Anzahl an Ereignissen insgesamt ankommt. Möchte man die Last korrekt erfassen, muss man sich alle Ereignisse anschauen. Das ist etwas, was die Ereigniszeitanalyse nicht macht. Das heißt, sobald ein Patient ein Ereignis erlitten hat, werden weitere zu diesem Patienten nicht mehr erfasst. Möchte man sich also die Gesamtlast ansehen, muss man eine andere Darstellungsweise wählen. So eine ist zum Beispiel auch im *New England Journal of Medicine* publiziert worden. Hier wurden die Gesamtereignisse aufgenommen und mit der Expositionszeit in den verschiedenen Armen gewichtet. Hier zeigt sich insgesamt bei den SUEs, dass sich, wenn man diese Betrachtung heranzieht, sogar Vorteile ergeben. Das ist ein ganz wichtiger Punkt.

Noch einmal konkret zu Ihrer Frage: Sie haben die Neutropenien angesprochen, aber es gibt auch die Transaminaseerhöhungen. Wenn man sich also die Betrachtungen im *New England Journal of Medicine* ansieht, dann bleiben eigentlich nur noch die Transaminaseerhöhungen übrig, die tatsächlich den Unterschied erklären könnten. Über die Gesamtanzahl an SUEs hinweg betrachtet, sieht man sogar Vorteile für Gilteritinib, und das hat letztlich zu unserer Einschätzung geführt, dass das Sicherheitsprofil insgesamt als vorteilhaft zu bewerten ist und dementsprechend auch für den Zusatznutzen genutzt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Hatz. – Frau Müller, ist das okay? – Dann würde ich jetzt an Herrn Eyding weitergeben. – Wir suchen die Frau Müller.

Herr Eyding: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Es ist Ihnen wahrscheinlich nicht entgangen, dass im Kontrollarm der ADMIRAL-Studie 12 % oder 15 Patienten die Behandlung nicht angetreten haben, weil sie die Behandlung nicht haben wollten, und die Behandlung ist auch insgesamt sehr kurz. Gibt es irgendwelche Erklärungen dafür, dass das so viele Patienten nicht machen wollten? Kann das an der Zusammensetzung, der Art, der geplanten Dauer der Kontrolltherapie liegen, dass das nicht gemacht worden ist? Das ist eine Frage an die Experten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Bullinger oder Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht anfangen. Der kritische Punkt, das haben Sie im Kontrollarm gesehen, ist, dass es eine Therapie nach Vorgabe der Ärzte war, was möglich ist. Es ist schon eine schwierige Situation für Patienten in einer aller Voraussicht nach palliativen Situation, sich für eine hochdosierte Therapie mit stationärem Aufenthalt zu entscheiden. Da gibt es sicher eine Reihe von Patienten, die an der Studie teilnehmen, weil sie hoffen, in dem Verum-Arm randomisiert zu werden. Das ist eine schwierige ethische Frage. Es geht nicht ohne den Arm, aber die Diskrepanz ist für Patienten dramatisch, sich zwischen Oraltherapie und einem mehrwöchigen stationären Aufenthalt bei sehr begrenzter Lebenserwartung zu entscheiden. Deshalb wundert es mich nicht, dass so viele Patienten bei so einem massiv diskrepanten Vergleichsarm den Arm nicht angetreten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Bullinger.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Ja, dem kann ich zustimmen. Das sehe ich genauso, aber umso beeindruckender ist es, dass trotzdem der Überlebensvorteil so groß ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Meine Frage ist beantwortet, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Bullinger und Herrn Wörmann, und zwar bezüglich des Wirkstoffs Midostaurin, der in der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Da interessiert mich: Welchen Stellenwert hat der Wirkstoff in der klinischen Versorgung? Und: Haben Sie Erfahrung mit Patienten, die mit Midostaurin, was auch ein FLT3-Inhibitor ist, vorbehandelt sind? Sprechen die genauso gut auf das Gilteritinib an wie FLT3-naive Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Bullinger.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Vielleicht kann ich etwas dazu sagen. Wir waren sogar an der Zulassungsstudie für Midostaurin, der RATIFY-Studie, in Ulm beteiligt. Wir haben sehr viel Erfahrung mit Midostaurin und dementsprechend auch viele Midostaurin-vorbehandelte Patienten, die jetzt praktisch neue Kinaseinhibitoren bekommen. Das Wirkprinzip zwischen Midostaurin und Gilteritinib ist unterschiedlich; Midostaurin ist Erstgeneration, bindet breiter, bedeutet auch mehr Kinasen. Das Gilteritinib bindet spezifischer an FLT3, ITD und ITKD. Dementsprechend sieht man auch Wirkungen bei Patienten, die mit Midostaurin vorbehandelt worden sind. Das war auch kein Ausschlussgrund in der ADMIRAL-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bullinger. – Ergänzung, Herr Wörmann, oder ist das okay, kann man das so stehen lassen?

Herr Ruof (Astellas Pharma): Darf ich noch etwas ergänzend sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Ruof (Astellas Pharma): Im *New England Journal* sind sehr schön die Subgruppentests dafür gemacht worden und previous FLT3-Inhibitor. Das Hazard Ratio ist vom Punktschätzer praktisch identisch mit dem ohne vorheriges Midostaurus- oder Sorafinib-Usage. Also, einmal ist der Punktschätzer 0,7 und einmal 0,62. Das zeigt schon, was Herr Bullinger gesagt hat, dass es unterschiedliche Ansätze am FLT3-Rezeptor sind.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Herr Ruof. – Herr Bullinger noch mal.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Was das auch unterstreicht, ist, dass das Midostaurin als Einzelsubstanz bei der FLT3-mutierten AML im Vergleich zu Gilteritinib keine signifikante Wirkung hatte. Das spricht dafür oder das unterstützt es auch, dass das Wirkprinzip ein anderes ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Frau Göppel und Frau Jacobs. Zunächst Frau Göppel.

Frau Göppel: Wir hätten eine Frage zu APL. Sehen Sie die Patienten von der Zulassung umfasst? In den Leitlinien wird empfohlen, dass die Patienten mit APL, das heißt mit der akuten Promyelozytenleukämie auch mit Gilteritinib behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Herr Wörmann, wollen Sie oder soll ich etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie dürfen. Ich nehme an, wir sagen genau dasselbe.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Die akute Promyelozytenleukämie ist eine Subform der AML, die als erste Tumorerkrankung generell mit einer zielgerichteten Therapie mit hochdosiertem Vitamin A in Kombination mit Arsentrioxid oder einer milden Chemotherapie geheilt werden konnte. Die Patienten haben häufig FLT3-Aberationen. Große Analysen zeigen, dass FLT3 wahrscheinlich in der Kohorte prognostisch ungünstig ist, wobei die Kohorte hier häufig geheilt werden kann. Aber in der Rezidivsituation und da dann sicherlich häufig in fortgeschrittenen Therapielinien – – Da ist zum Beispiel jetzt eine Gruppe, bei der man sicher häufig drei oder vier Vortherapien hat. Wenn dort alles andere versagt hat, würden wir dann auch Gilteritinib einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Burzik vom pU.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Herr Wörmann wollte noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, Herr Wörmann und dann Frau Burzik.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht noch die Ergänzung, dass es vom Muster klar ist: Die akute Promyelozytenleukämie in Deutschland hat eine Heilungsrate von über 90 %. Das ist die mit Abstand best prognostische AML und hat einen sehr hohen Versorgungsstandard. Die Patienten, die dann noch rezidivieren, sind, wie Herr Bullinger gesagt hat, genauso zu behandeln wie andere auch, weil dann FLT3 wahrscheinlich der entscheidende negative prognostische Marker für diese Patienten ist. Dann sind wir dankbar, diese Therapie zur Verfügung zu haben. Aber es ist von der Art der AML eine relativ unterschiedliche Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Burzik vom pU.

Frau Dr. Burzik (Astellas Pharma): Die Indikation umfasst nicht die APL, wollte ich gern noch ergänzen. Die ADMIRAL-Studie hatte dies als Ausschlusskriterium dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Göppel.

Frau Göppel: Vielen Dank, ich habe keine weitere Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Jacobs, dann Frau Holtkamp, dann Herr Mejda.

Frau Jacobs: Ich möchte noch mal auf die Evidenz zu den Effekten von Gilteritinib auf die Patientenpopulation mit mehr als einer Vortherapie zurückkommen. Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Konkret geht es um die eingereichte Netzwerk-Metaanalyse zum Gesamtüberleben. Laut Ihren Beschreibungen gingen in die Netzwerk-Metaanalyse zum einen die kontrollierten Daten der ADMIRAL-Studie ein, zweitens die unkontrollierten Daten zu Gilteritinib aus der CHRYSALIS-Studie und dann Daten des Chemotherapien-Arms einer weiteren AML-Studie, der Studie von Roboz et al. aus dem Jahre 2014. Während die ADMIRAL-Studie nur Patienten mit nur einer Vortherapie einschloss,

untersuchten die anderen beiden Studien auch Patienten mit einem, zwei oder mehr als zwei Armen AML-Vortherapien.

In der Netzwerk-Metaanalyse, die Sie jetzt vorgelegt haben, haben Sie Effektschätzer für Gilteritinib im Vergleich zur Chemotherapie bei Patienten mit zwei, drei oder mehr Vortherapien berechnet. Verstehen wir das richtig, dass damit die Netzwerk-Metaanalyse nicht nur auf relativen Effekten basiert, die aus randomisiert kontrollierten Vergleichen gemessen wurden, weil für die Patientenpopulation mit zwei oder mehr als zwei Vortherapien quasi keine direkt kontrollierten Vergleiche in das Netzwerk eingingen? Wir deuten Ihre Netzwerkgeometrie und Ihre Beschreibung so, dass stattdessen Daten zu relativen Effekten in die Analyse eingingen, die sich auf den Vergleich der hinsichtlich der Vortherapien unterschiedlichen Patientensubgruppen beziehen, und aus diesen kontrollierten Studien bzw. aus den Betrachtungen einzelner Studienarme stammen. Haben wir das so richtig verstanden, und, wenn Ja: Wie schätzen Sie diese Aussagesicherheit Ihrer berechneten Effektschätzer ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Jacobs. – Wer möchte für den pU? – Herr Ruof, bitte.

Herr Ruof (Astellas Pharma): Zunächst einmal ist die zweitrefraktäre und rezidivierende Linie – – Das sind sich ändernde Therapiestandards. Durch die Verfügbarkeit neuer zielgerechterer Verfahren ändern sich die Therapiestandards. Das ist zunächst einmal ein positiver Effekt für die Patienten, und der Vergleich mit historischen Daten ist vor dem Hintergrund zum einen immer herausfordernd, zum anderen auch etwas nachrangig zu beurteilen, weil sich die Therapiestandards verändern. Was wir nachgereicht haben – die Netzwerk-Metaanalyse – sind genau die Daten, die Sie jetzt geschildert haben. Das sind bis auf die ADMIRAL-Studie keine randomisierten Daten. Das Netzwerk ist auch nicht ein indirekter Vergleich mit einem Brückenkomparator á la Bucher, sondern es ist ein Netzwerk, wie wir es in der Abbildung 3 unserer Stellungnahme dargestellt haben, wo letztendlich in der Mitte die ADMIRAL-Studie ist, dann aber ein Arm der ADMIRAL-Studie mit den Roboz-Daten und der andere Arm der ADMIRAL-Studie mit der CHRYSALIS-Studie verglichen wird. Wir denken, dass sind zusammen mit der Cox-Regressionsanalyse hilfreiche ergänzende Informationen, die wir noch geliefert haben. Insgesamt denken wir, dass das von der Evidenzstärke her sicher so gut, wenn nicht besser einzuschätzen ist als der naive Vergleich CHRYSALIS- versus ADMIRAL-Studie, der seitens des G-BA primär vorgenommen wurde. – Herr Hatz würde das noch kurz ergänzen.

Herr Dr. Hatz (Astellas Pharma): Ich kann mich meinem Kollegen, Herrn Ruof, insgesamt nur anschließen. Grundsätzlich ist es so, dass es sich um eine Evidenz handelt, die nochmals klarmacht, in welcher Größenordnung wir die neuen Effekte tatsächlich zu erwarten haben, vor allem, wenn man in Abhängigkeit der Anzahl an Vortherapien auf das Hazard Ratio fokussiert. Da sieht man in der Netzwerk-Metaanalyse, dass sich das Hazard Ratio in einem ähnlichen Bereich bewegt wie in der ADMIRAL-Studie. Ganz wichtig ist auch die eben erwähnte Cox-Regression, die Folgendes gemacht hat: Da wurden einmal die Patienten aus der ADMIRAL-Studie aus dem Gilteritinib-Arm und die Patienten aus dem 120-mg-Arm der CHRYSALIS-Studie hinzugezogen. In dieser Analyse zeigt sich sehr klar, dass die Anzahl an AML-Vortherapien keinen Effekt auf das OS hat. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das ist eine Evidenz, die sehr klarmacht, dass man auch hier mit einem ähnlichen Effekt zu rechnen hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hatz, für diese Ergänzung. – Frau Jacobs, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Jacobs: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung, dann Herr Mejda.

Frau Holtkamp: Ich habe eine Rückfrage an Herrn Wörmann. Sie haben hervorgehoben, dass das mediane Gesamtüberleben besser ist, aber die Überlebensrate nach zwei Jahren nicht und haben das als „erstaunlich“ bezeichnet. Mich würde interessieren, wie Sie sich das erklären. Ich vermute vielleicht einen Effekt der allogenen Stammzelltransplantation. Sie sagten, es wäre sozusagen positiv zu werten, wenn mehr transplantiert werden können. Aber könnte es auch nicht andersherum sein? Also, müssen mehr transplantiert werden, weil es nicht so gut wirkt bzw. gibt es vielleicht eine Menge anderer Faktoren, die darauf einen Einfluss haben, sodass dieser Endpunkt gar nicht zu werten ist? Für sich genommen ist die Substanz sicherlich nicht kurativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Wörmann, Sie sind direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, Frau Holtkamp. – Ich glaube, Sie haben genau die Fragen zusammengefasst, die wir uns auch stellen. In Zukunft nehmen wir Sie auf mit die DGHO-Stellungnahme. – Der kritische Punkt ist genau, wie Sie sagen: Wir gehen auch davon aus, dass in dieser Situation der Erkrankung im Rezidiv wahrscheinlich Gilteritinib nicht kurativ ist. Wir sehen allerdings schon bei dem jetzigen Kurvenverlauf, dass es ein Plateau bei 15 bis 20 % zu geben scheint. Das ist nicht besser als im Kontrollarm; trotzdem ist es ein auffälliges Plateau. Wir würden uns grundsätzlich bei dieser Situation erhoffen, auch durch die Kinaseinhibitoren, denn das betrifft ja nicht nur die Kinaseinhibitoren, es betrifft dieselbe Diskussion, die wir bei den Car-T-Zellen geführt haben, bei diesen Patienten, die durch eine Monotherapie wahrscheinlich nur palliativ zu behandeln sind, dass wir diese in kurative Optionen hineinbringen. Das wäre eben eine Form der allogenen Transplantation, mit welchem Spender auch immer. Das, was Sie jetzt bezüglich einer definitiven Antwort fragen, warum es nicht mehr Patienten gab, ist relativ spekulativ. Es ist eine multizentrische internationale Studie. Der Versorgungsstandard ist sehr unterschiedlich. Nicht in allen Ländern ist der Versorgungsstandard für die allogene Transplantation so gut, wie er in Deutschland mit einer erfolgreichen Spendersuche bei über 80 % ist. Ich kann nur spekulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bullinger, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Ich kann alles unterstützen, was Herr Wörmann gesagt hat. Andere Länder transplantieren nicht so viel. Wahrscheinlich muss man schauen, dass man mehr der Transplantation zuführt. Es gab eine nicht randomisierte Landmark-Analyse für die transplantierten Patienten. Da zeichnet sich ab, dass die Rezidivrate verringert werden kann, wenn man das Gilteritinib im Anschluss an die Transplantation weiter gibt. Wir hoffen, dass man so langfristig das Gesamtüberleben für die Kohorte steigern kann. In der Kohorte, die nach 60 Tagen nach der Transplantation das Gilteritinib wieder gestartet hat, scheint sich ein Plateau eher zwischen 30, 40 Prozent Gesamtüberleben abzuzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben, der Unterschied für die, die Gilteritinib weiter bekommen haben,

war bei 16 Monaten im Vergleich zu acht Monaten, bei denen, die nach der Transplantation kein Gilteritinib bekommen haben. Ich glaube, da muss man einfach noch mehr dazulernen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bullinger. – Frau Holtkamp.

Frau Holtkamp: Ich würde das dann so verstehen, dass Sie da doch gewisse Unsicherheiten sehen, weil es viele andere Faktoren gibt, die eine Rolle spielen. Zum anderen entnehme ich Ihren Worten, dass Sie das grundsätzlich schon für einen positiven Effekt halten, wenn mehr Patienten allogene transplantiert werden können. Ist das richtig?

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Korrekt, ja.

Frau Holtkamp: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So okay? – Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin der gleichen Meinung. Im Moment gehen wir davon aus, dass die allogene Stammzelltransplantation in dieser Situation weiterhin die einzige kurative Option ist. Insofern ist es das, was wir anstreben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Mejda und danach Herrn Jantschak. – Bitte schön.

Herr Mejda: Danke schön. – Unsere Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie beschreiben in Ihrer Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben, welche den hohen Anteil an randomisierten, aber nicht behandelten Patienten im Chemotherapie-Arm adressieren soll. Da benutzen Sie eine Tippingpointanalyse, um die beobachteten Werte der nicht behandelten Patienten durch alternative Werte zu ersetzen. Sie erklären weiterhin, die Tippingpointanalyse erfolge durch multiple Imputationen anhand eines Sensitivitätsparameters. In der Regel ist die multiple Imputation ein erster wichtiger Schritt innerhalb der Tippingpointanalyse. Die resultierenden imputierten Werte werden im Anschluss um einen Sensitivitätsparameter von den beobachteten Werten verschoben, bis der sogenannte Tippingpoint erreicht ist, das heißt, der beobachtete Effekt durch Einbezug der imputierten Werte an Signifikanz verliert. Wir konnten innerhalb der Stellungnahme jedoch nicht identifizieren, auf Grundlage welcher Variablen Sie welche spezifischen fehlenden Werte im Rahmen der multiplen Imputation imputiert haben. Könnten Sie uns daher Ihr Imputationsmodell bitte eingehender erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für die Frage. Wer macht das? – Herr Ruof? Oder wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Hatz, bitte.

Herr Dr. Hatz (Astellas Pharma): Grundsätzlich haben Sie recht. Das Modell funktioniert so, dass hier andere Werte angenommen werden. Letztendlich ist das Thema, das vorliegt, dass einige Patienten ihre Therapie trotz Randomisierung nicht bekommen haben. Die Frage, die hinter dem Modell steht, ist: Wie wäre der OS-Effekt gewesen, wenn diese Patienten ihre Therapie erhalten hätten? Was man letztlich macht, ist – und das ist auch in unserer Stellungnahme so dargestellt –: Man vergleicht erst mal diese zwei Gruppen. Man sieht, die Treated versus die non-Treated-Patienten im Chemotherapie-Arm haben ein unterschiedlich langes medianes OS zu erwarten. Man nimmt dann das mediane OS, das für die behandelten Patienten im Chemotherapie-Arm beobachtet werden kann, für die Patienten an, die nicht behandelt wurden. Das heißt, man behandelt sie so, als wären sie tatsächlich behandelt worden. Wenn man das macht, stellt man fest, dass das Hazard Ratio am Ende genauso oder in sehr ähnlicher Größenordnung ausfällt wie das Hazard Ratio auf Ebene der Gesamtstudie.

Dadurch kann man sehr klar erkennen, dass die Nichtbehandlung dieser Patienten auf das Gesamt-OS keinen Effekt hat. Also, die Schlussfolgerung ist: Das OS ist äußerst robust, obwohl einige Patienten ihre Behandlung nicht erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hatz. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Danke schön für Ihre Antwort. – Dazu eine Rückfrage: Verstehen wir es richtig, dass Sie demnach keine multiplen Imputationen, sondern eine singuläre Imputation auf Grundlage der mediaten Datenlage vorgenommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hatz.

Herr Dr. Hatz (Astellas Pharma): Das ist exakt die korrekte Annahme. Hier wird ein anderes medianes OS eingesetzt, und dann wird das tatsächlich noch einmal hochgerechnet, um den OS-Effekt zu untersuchen, der, wie gesagt, entsprechend robust ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hatz. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank. – Herr Jantschak bitte, KBV.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, Herrn Wörmann und Herrn Bullinger, und zwar zu den eingesetzten Salvage-Chemotherapien in der ADMIRAL-Studie. Dort hatten, wie ich das entnommen habe, 60 % eine intensivierete Chemotherapie und 40 % eine Therapie mit reduzierter Dosis bekommen. Da wollte ich nachfragen, ob dieser Anteil für die Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet repräsentativ ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer möchte? – Herr Bullinger.

Herr Prof. Dr. Bullinger (Charité Berlin): Ich kann gerne starten. Das ist komplett repräsentativ. Sie sehen, das Altersspektrum geht bis zu 80-Jährigen. Die kann man nicht intensiv behandeln, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei der AML um die 70 Jahre liegt. Das heißt, der Schnitt der ADMIRAL-Studie lag um die 60 Jahre. Das erklärt auch, warum darin jetzt mehr jüngere, fitte Patienten waren und dementsprechend ist der Anteil an intensiven Therapien in dem Kollektiv eher etwas höher als das, was wir in der täglichen Praxis sehen. Aber in dem Altersspektrum in der ADMIRAL-Studie ist das genau das Therapiespektrum, das wir auch in der Klinik einsetzen. MEC und FLAG-Ida sind die beiden klassischen Salvage-Chemotherapieprotokolle für die Situation, und Lordos, Ara-C oder eine demethylierende Substanz wäre unser Standard für die älteren Patienten. Das spiegelt die klinische Praxis eins zu eins wider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie haben genickt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. – Im Grunde bin ich derselben Meinung. Ich glaube, der wichtige Punkt ist, dass vielleicht in der Versorgung der Anteil aggressiver Therapien etwas kleiner ist. Das macht aber dann den Unterschied im Vergleich für die Remissionsraten noch deutlicher, wobei man bei den weniger aggressiven Lordos, Ara-C oder Cytarabin, Azacitidin weniger Remissionen erwarten würde. Es würde den Unterschied zugunsten von Gilteritinib noch deutlicher machen, wenn man sich die Versorgung anschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht jetzt die letzte Dreiviertelstunde zusammenzufassen. Wer möchte das machen? – Herr Ruof wieder. – Bitte schön, Herr Ruof.

Herr Ruof (Astellas Pharma): Nur ganz kurz: Vielen Dank für die sehr gute Diskussion. Ich denke, wir haben die wichtigsten Punkte, die wir in der Stellungnahme adressiert haben, eben noch einmal besprochen, zum einen die Frage der Safety und der Konsistenz des Sicherheitsprofils, wo wir davon ausgehen, dass ein insgesamt positives konsistentes Sicherheitsprofil vorliegt. Wir haben die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse zwischen erst- und zweitrefraktär rezidivierender Linie diskutiert. Da haben wir von den Klinikern sehr deutlich verstanden, dass hier im Wesentlichen nichts zu differenzieren ist. Methodische Detaildiskussionen haben wir angeführt und auch in der Stellungnahme beigelegt. Die dritte Frage war die Robustheit des OS-Effektes, ob das durch diese Patienten verzerrt ist, die randomisiert, aber nicht therapiert wurden. Wir haben die Tippingpointanalyse kurz andiskutiert. Wir haben auch in der Stellungnahme die Kasuistiken der Einzelpatienten sowie die vergleichbaren Baseline-Charakteristika zwischen den randomisiert Behandelten und den randomisiert nicht Behandelten dargestellt.

Insgesamt sind das aus unserer Sicht alles eher nachrangige Aspekte. Im Vordergrund sollte die deutliche Überlebenszeitverlängerung dieser Population stehen, weshalb wir von einem erheblichen Zusatznutzen ausgehen. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Ruof, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Danke an die, die Fragen gestellt haben. Wir werden selbstverständlich in Ergänzung der Dossierbewertung in unsere Bewertungen einbeziehen, was hier erörtert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:50 Uhr