

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Gilteritinib (D-503)**

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 Hösch? – Herr Ruof? – Herr Prof. Bullinger? – Keine Rückmeldung. Dann frage ich noch mal: Herr Prof. Bullinger, sind Sie da? – Herr Ruof? – Frau Hösch?

**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 Hösch? 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 Tumorimmunologie, 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 Hösch, 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 einfühend 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 Hösch; 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 vortherafierte Patienten mit einem rezidiviert 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 rezidiviert refraktäre Situation zugelassene Gilteritinib künftig bei diesen Patienten in der rezidiviert 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 vortherafierten und schwerkranken Patienten mit rezidiviert 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 auf-

grund 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 fortgeschritteneren 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 Patientengruppe 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 Patientengruppe 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 zielgerichteter 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 nachgefragt 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 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 intensiviertere 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 ein 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