

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur 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: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin**

Dossierbewertung vom 2. Januar 2019

Datum des Amendments: 19. Februar 2019

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Anzahl an Patienten, die nach Erreichen eines CR/CRi weder eine Konsolidierungstherapie noch eine Stammzelltransplantation erhalten haben .....	7
4.2 Folgetherapien während der Nachbeobachtungsphase .....	8
4.3 Ereignisfreies Überleben .....	8
4.4 Sicherheit.....	12
Referenzen .....	15

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Postinduktionstherapien in der Studie CLTR0310-301.....	7
Tabelle 2:	Folgetherapien während der Nachbeobachtungsphase $\geq 5\%$ in einem der Studienarme in Studie CLTR0310-301 .....	8
Tabelle 3:	Beschreibung des Endpunkts "Ereignisfreies Überleben" .....	8
Tabelle 4:	Ergebnisse zum Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" in der Studie CLTR0310-301 .....	11
Tabelle 5:	Unerwünschte Ereignisse, für die vom pU Hazard Ratios berechnet wurden .....	13

## Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
CPX-351	Liposomales Daunorubicin und Cytarabin
CR	Komplettes Ansprechen
CRi	Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung
EFS	Ereignisfreies Überleben
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
n/N	Anzahl
PP	Per Protocol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SZT	Stammzelltransplantation
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 Hintergrund

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin 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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 5. September 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie CLTR0310-301 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

## 2 Fragestellung

### **Anzahl an Patienten, die nach Erreichen eines CR/CRi weder eine Konsolidierungstherapie noch eine Stammzelltransplantation erhalten haben**

Im Herstellerdossier und im Studienbericht wurden keine Angaben zur tatsächlichen Anzahl an Patienten identifiziert, die nach Erreichen eines CR/CRi weder eine Konsolidierungstherapie noch eine Stammzelltransplantation (SZT) erhalten haben. Es konnte lediglich geschlussfolgert werden, auf wie viele Patienten dies anhand der Angaben im Studienbericht mindestens zutreffen musste.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU diese Angaben nachgeliefert.

Nach der mündlichen Stellungnahme hat der Unterausschuss Arzneimittel eine ergänzende Darstellung und Berücksichtigung dieser Angaben beauftragt.

### **Folgetherapien während der Nachbeobachtungsphase**

Im Herstellerdossier und im Studienbericht wurden keine Angaben zu Folgetherapien während der Nachbeobachtungsphase identifiziert.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU diese Angaben nachgeliefert.

Nach der mündlichen Stellungnahme hat der Unterausschuss Arzneimittel eine ergänzende Darstellung und Berücksichtigung dieser Angaben beauftragt.

### **Ereignisfreies Überleben**

In der am 2. Januar 2019 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Liposomales Daunorubicin und Cytarabin" wurden Ergebnisse zum Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" (EFS) nicht dargestellt.

In der mündlichen Stellungnahme wurde der pU aufgefordert, Angaben bezüglich der Anzahl an Ereignissen je Einzelkomponente des Endpunktes sowie Angaben zu Anzahl und Gründe für die Zensierung von Patienten für diesen Endpunkt nachzuliefern.

Nach der mündlichen Stellungnahme hat der Unterausschuss Arzneimittel eine ergänzende Bewertung dieses Endpunktes unter Berücksichtigung der nachzuliefernden Daten beauftragt.

### **Sicherheit**

In der relevanten Zulassungsstudie CLTR0310-301 unterschied sich die Beobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse (UE) deutlich zwischen Interventions- und Kontrollarm. Im Herstellerdossier sowie im Studienbericht wurden keine Ereigniszeitanalysen berichtet, die jedoch bei Vorliegen unterschiedlicher Beobachtungszeiten eine geeignete Analyseform darstellen können.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Ereigniszeitanalysen (Hazard Ratios [HR]) vom pU nachgeliefert.

Vor diesem Hintergrund hat der Unterausschuss Arzneimittel eine ergänzende Bewertung der genannten eingereichten Daten beauftragt.

## **3 Liste der verwendeten Quellen**

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (CPX-351) wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23. Januar 2019 [1]
- Ergänzende Daten und Erklärungen (vom 7. Februar 2019) zu Tabelle 15 der Stellungnahme vom 23. Januar 2019 [2]
- Mündliche Anhörung vom 11. Februar 2019 [3]
- Ergänzende Daten und Erklärungen (vom 18. Februar 2019) zur mündlichen Anhörung [4]
- Herstellerdossier zu CPX-351 [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie CLTR0310-301 [6]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Anzahl an Patienten, die nach Erreichen eines CR/CRi weder eine Konsolidierungstherapie noch eine Stammzelltransplantation erhalten haben

Die in der Studie eingesetzten Postinduktionstherapien für die Sicherheitspopulation können Tabelle 1 entnommen werden. Die ITT-Population umfasst im Kontrollarm 5 Personen mehr als die Sicherheitspopulation. Diese Personen haben sofort nach Randomisierung ihr Einverständnis widerrufen und haben keine Studienmedikation erhalten.

Laut Studienprotokoll mussten sich Patienten auf eine absolute Anzahl an Neutrophile  $> 500/\mu\text{l}$  und eine Thrombozytenzahl  $> 50.000/\mu\text{l}$  erholt haben, um die erste oder zweite Konsolidierungstherapie erhalten zu können.

Von den 9 Patienten im Interventionsarm, die nach CR/CRi weder eine konsolidierende Chemotherapie noch eine SZT erhalten haben, wiesen 8 Personen eine Thrombozytenzahl  $\leq 50.000/\mu\text{l}$  auf, 2 dieser Personen wiesen zusätzlich eine Anzahl an Neutrophile  $< 500/\mu\text{l}$  auf. Eine Person überschritt beide Schwellenwerte. Von den 8 Patienten im Kontrollarm, die weder eine konsolidierende Chemotherapie noch eine SZT erhalten haben, wiesen 4 Personen eine Thrombozytenzahl  $\leq 50.000/\mu\text{l}$  auf und 6 Personen wiesen eine Anzahl an Neutrophile  $< 500/\mu\text{l}$  auf. 3 Personen unterschritten beide Schwellenwerte, eine Person überschritt beide Schwellenwerte.

Von den 16 Patienten im Interventionsarm, die nach CR/CRi ausschließlich eine SZT erhalten haben, unterschritten 12 Personen mindestens einen der genannten Schwellenwerte; 4 Personen überschritten beide Schwellenwerte. Von den 12 Patienten, die nach CR/CRi ausschließlich eine SZT erhalten haben, unterschritten 7 mindestens einen der Schwellenwerte. 4 Personen überschritten beide Schwellenwerte. Für eine Person liegen keine Informationen vor.

Tabelle 1: Postinduktionstherapien in der Studie CLTR0310-301 (Sicherheitspopulation)

Studie CLTR0310-301	CPX-351 (N = 153)		Cytarabin und Daunorubicin (N = 151)	
	CR/CRi (N = 73) n (%)	kein CR/CRi (N = 80) n (%)	CR/CRi (N = 52) n (%)	kein CR/CRi (N = 99) n (%)
Ausschließlich konsolidierende Chemotherapie	24 (32,9)	1 (1,3)	20 (38,5)	0
Konsolidierende Chemotherapie + SZT	24 (32,9)	0	12 (23,1)	0
Ausschließlich SZT	16 (21,9)	12 (15,0)	12 (23,1)	14 (14,1)
Weder Konsolidierende Chemotherapie noch SZT	9 (12,3)	67 (83,8)	8 (15,4)	85 (85,9)

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; SZT: Stammzelltransplantation.

## 4.2 Folgetherapien während der Nachbeobachtungsphase

Die in der ITT-Population während der Nachbeobachtungsphase bei mind. 5 % der Patienten in einem der Studienarme eingesetzten Folgetherapien können Tabelle 2 entnommen werden.

*Tabelle 2: Folgetherapien während der Nachbeobachtungsphase  $\geq$  5 % in einem der Studienarme in Studie CLTR0310-301 (ITT-Population)*

Studie CLTR0310-301	CPX-351 (N = 153) n (%)	Cytarabin und Daunorubicin (N = 156) n (%)
<b>Anti-leukämische Therapie</b>	<b>116 (76)</b>	<b>107 (69)</b>
Allogene Transplantation	52 (34)	37 (24)
Blut und zugehörige Produkte	45 (29)	31 (20)
Chemotherapie	109 (71)	101 (65)
Azacitidin	12 (8)	11 (7)
Busulfan	24 (16)	22 (14)
Cladribin	12 (8)	13 (8)
Cyclophosphamid	9 (6)	10 (6)
Cytarabin	42 (27)	62 (40)
Decitabin	27 (18)	25 (16)
Fludarabin	56 (37)	42 (27)
Prüfpräparat	11 (7)	13 (8)
Melphalan	15 (10)	5 (3)
Mitoxantron	8 (5)	18 (12)
Andere	26 (17)	15 (10)
Hydroxycarbamid	18 (12)	6 (4)
Strahlentherapie	10 (7)	6 (4)
Alle anderen therapeutischen Produkte	10 (7)	6 (4)

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin.

## 4.3 Ereignisfreies Überleben

### Charakterisierung des Endpunktes "Ereignisfreies Überleben"

Tabelle 3 enthält die wesentliche Charakterisierung des Endpunktes EFS inklusive der Informationen, die aus dem Stellungnahmeverfahren resultieren. Eine Charakterisierung der Einzelkomponenten dieses Endpunktes kann der Nutzenbewertung entnommen werden.

*Tabelle 3: Beschreibung des Endpunktes "Ereignisfreies Überleben"*

Morbidity	
Endpunkt	Ereignisfreies Überleben (EFS)
<b>Operationalisierung</b>	<p>Ereignisfreies Überleben ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod aus jedwedem Grund,</li> <li>• Rezidiv nach bestätigtem CR oder CRi,</li> <li>• Versagen der Induktionstherapie (persistierende Erkrankung).</li> </ul> <p>Die Bewertung des Versagens der Induktionstherapie erfolgte nach Verabreichung der Induktionstherapie(n). Wenn ein Patient zwei Induktionstherapien erhielt und gemäß beiden Bewertungen kein CR oder CRi erreichte, so wurde er zum Zeitpunkt der Untersuchung nach der zweiten Induktionstherapie als Ereignis gewertet (Versagen der Induktionstherapie).</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>Patienten, für die nach Baseline keine Untersuchung des Knochenmarks zur Einschätzung des Ansprechens durchgeführt wurde, wurden zum Zeitpunkt des letzten Blutbildes als Ereignisse gewertet (Versagen der Induktionstherapie).</p> <p>Patienten, die nach Induktionstherapie ein CR oder CRi erreicht haben, aber anschließend weder eine konsolidierende Chemotherapie noch eine SZT erhalten haben, wurden nicht als Induktionsversager gewertet. Diese Patienten konnten im weiteren Verlauf der Studie die Ereignisse Rezidiv oder Tod aufweisen und so in den Endpunkt eingehen oder, wenn keines der Ereignisse eintrat, zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert werden.</p> <p>Patienten, die zwar kein CR oder CRi erreicht haben, aber eine SZT erhalten haben, wurden als Induktionsversager gewertet.</p> <p>Die Nachbeobachtung für das ereignisfreie Überleben wurde zum Zeitpunkt einer Salvage-Therapie oder einer nicht protokollkonformen antileukämischen Behandlung (für eine persistierende Erkrankung) abgebrochen.</p> <p>Patienten, die keines der Einzelereignisse erlitten, wurden zum letzten Datum zensiert, für das bekannt war, dass sie noch lebten. In einem Addendum zum statistischen Analyseplan (vom 08.02.2016), das nach dem Datenschnitt für den vorliegenden Studienbericht erstellt wurde, erfolgte diesbezüglich eine Konkretisierung. Demnach wird für Patienten ohne erfassten Vitalstatus während der Nachbeobachtungsphase das Datum zu Behandlungsende oder das Datum, an dem eine nicht protokollkonforme Anti-Leukämie-Therapie eingeleitet wurde, je nachdem was später zutrifft, als letzter Kontakt gewertet. Patienten wurden zum Zeitpunkt der Primäranalyse (nach 236 Todesfällen) zensiert, wenn sie zu diesem Zeitpunkt oder danach nachgewiesenermaßen noch lebten.</p> <p>Eine ausführlichere Operationalisierung der Einzelkomponenten dieses Endpunkts kann der Nutzenbewertung entnommen werden.</p> <p><b>Auswertungspopulation</b> Die Auswertung erfolgte anhand der ITT-Population.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Aus den Informationen der schriftlichen Stellungnahme geht allerdings hervor, dass für den Endpunkt EFS nach Verabreichung einer SZT keine weitere Nachbeobachtung stattgefunden haben soll. Das geht aus den Studienunterlagen nicht eindeutig hervor.</p> <p><b>Validität</b> Die Kriterien zur Bewertung des Endpunkts EFS entsprechen den Kriterien einer internationalen Expertengruppe des „European LeukemiaNet“ [7]. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass Patienten zum Zeitpunkt einer Salvage-Therapie oder einer nicht protokollkonformen antileukämischen Behandlung für den Endpunkt EFS zensiert wurden. Die Zensierung erfolgt nicht unabhängig vom betrachteten Endpunkt, da nicht auszuschließen ist, dass Patienten mit einer schlechteren Prognose und einem höheren Risiko ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, Salvage-Therapien erhalten. Dieses Vorgehen stellt eine informative Zensierung dar und birgt das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Der Endpunkt EFS erfasst in der vorliegenden Operationalisierung jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit das Versagen des kurativen Therapieansatzes und damit des Heilungsversuchs. Dies ist folgendermaßen begründet: Zum einen stehen für Patienten nach Induktionsversagen weitere therapeutische Optionen zur Verfügung, durchaus auch mit potentiell kurativem Ansatz. 116 Patienten im Interventionsarm (75,8 %) und 107 Patienten im Kontrollarm (68,6 %) erhielten antileukämische Therapien in der Nachbeobachtungsphase, wobei davon auch</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>SZT umfasst sind. 109 Patienten im Interventionsarm (71,2 %) und 101 Patienten im Kontrollarm (64,7 %) wurden mit verschiedenen antileukämischen Zytostatika weiterbehandelt.</p> <p>Darüber hinaus erhielten Patienten, die kein CR oder CRi erreichten und somit als Induktionsversager in die Analyse eingegangen sind, teilweise eine SZT mit potentiell kurativem Therapieanspruch (Interventionsarm: n=12 (15,0 %); Kontrollarm: n=14 (14,1 %)). Im Gegensatz dazu sind teilweise Patienten, die zwar ein CR oder CRi erreicht haben, aber anschließend weder eine konsolidierende Chemotherapie noch eine SZT erhalten haben, nicht als Induktionsversager in die Analyse eingegangen (Interventionsarm: n=9 (12,3 %); Kontrollarm: n=8 (15,4 %)).</p> <p>Es ist darüber hinaus unklar, inwiefern dem Erreichen eines CRi beim Endpunkt EFS der gleiche Stellenwert beizumessen ist wie dem Erreichen eines CR. Das Erreichen eines CRi könnte auch als Ereignis (Induktionsversagen) gewertet werden.</p> <p>Bei Patienten kann ein Versagen auf die Induktionstherapie oder ein Versagen auf die Konsolidierungstherapie auftreten. In der vorliegenden Operationalisierung werden Patienten, bei denen ein Versagen auf die Konsolidierungstherapie auftritt, d. h. die nach Konsolidierung kein CR/CRi aufweisen, als Rezidive gewertet.</p> <p>Des Weiteren ergeben sich Verzerrungen für die Ereigniszeitanalyse durch die Festlegung, zu welchem Zeitpunkt Patienten als Ereignisse in die Analyse eingegangen sind. Patienten, für die keine Untersuchung des Knochenmarks zur Einschätzung des Ansprechens nach Baseline durchgeführt wurde, wurden zum Zeitpunkt des letzten Blutbilds als Induktionsversager gewertet. Patienten, die ebenfalls kein CR oder CRi erreichten, für die aber eine oder mehrere Untersuchungen des Knochenmarks durchgeführt wurden, gingen erst zu späteren Zeitpunkten als Induktionsversager in die Analyse ein (gegebenenfalls erst nach Durchführung einer zweiten Induktionstherapie).</p>

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; EFS: Ereignisfreies Überleben; ITT: Intention-to-treat; SZT: Stammzelltransplantation.

### **Statistische Methoden für den Endpunkt "Ereignisfreies Überleben"**

Die in der Nutzenbewertung beschriebenen Analysen für sekundäre zeitabhängige Endpunkte gelten auch für den Endpunkt EFS.

Zudem wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, für die Patienten zum Zeitpunkt des Erhalts einer SZT zensiert wurden. Die statistischen Analysen entsprechen denen der primären Analyse dieses Endpunkts.

### **Ergebnisse des Endpunkts "Ereignisfreies Überleben"**

Für den Endpunkt EFS zeigt sich ein signifikanter Vorteil für den Interventionsarm (HR: 0,74; 95%-KI: [0,58; 0,96]), siehe Tabelle 4 und Abbildung 1.

Die Sensitivitätsanalyse, für die zum Zeitpunkt einer SZT zensiert wurde (HR: 0,74; 95%-KI: [0,56; 0,97]), die Analyse auf Basis der PP-Population (HR: 0,71; 95%-KI: [0,54; 0,92]) und die Analyse auf Basis der PP-Population mit Zensierung zum Zeitpunkt einer SZT (HR: 0,70; 95%-KI: [0,53; 0,94]) zeigen ebenfalls einen signifikanten Vorteil für den Interventionsarm.

Der Vorteil zugunsten des Interventionsarms im medianen ereignisfreien Überleben liegt bei 1,22 Monaten.

Informationen darüber, wie viele Patienten aus welchen Gründen zensiert wurden, liegen nicht vor.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt "Ereignisfreies Überleben" in der Studie CLTR0310-301

Studie CLTR0310-301	CPX-351 (N = 153)	Cytarabin und Daunorubicin (N = 156)
<b>Ereignisfreies Überleben</b>		
Ereignisse, n (%)	121 (79,1)	143 (91,7)
Induktionsversagen <sup>1)</sup>	67 (43,8)	89 (57,1)
Rezidiv	24 (15,7)	15 (9,6)
Tod	30 (19,6)	39 (25,0)
Zensierungen <sup>2)</sup> , n (%)	32 (20,9)	13 (8,3)
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.
Ereignisfreies Überleben (in Monaten), Median [95%-KI]	2,53 [2,07; 4,99]	1,31 [1,08; 1,64]
HR (95%-KI) <sup>3)</sup>	0,74 [0,58; 0,96]	
p-Wert einseitig <sup>4)</sup>	0,011	

<sup>1)</sup> Vom pU in den nachgereichten Unterlagen als "Progression" bezeichnet.

<sup>2)</sup> In den vom pU nachgereichten Unterlagen ist beschrieben, dass "Patienten, die am Leben waren und von denen nicht bekannt ist, dass sie eines dieser Ereignisse hatten, [...] an dem Tag zensiert [wurden], an dem sie zuletzt in der Studie untersucht wurden (d. h., Patienten, die keine studiendefinierten Behandlungen mehr erhielten und möglicherweise eine Stammzelltransplantation oder Salvage-Therapie erhalten haben)." Informationen darüber, wie viele Patienten aus welchen Gründen zensiert wurden, liegen nicht vor.

<sup>3)</sup> Gemäß schriftlicher Stellungnahme wurden für die Berechnung des HR für den Endpunkt "Gesamtüberleben" die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung als Adjustierungsfaktoren berücksichtigt. Insofern ist davon auszugehen, dass dies auch auf die Berechnung des HR für den Endpunkt EFS zutrifft.

<sup>4)</sup> P-Wert basiert auf Log-Rank-Test stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Alter und AML-Typ)

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; EFS: Ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

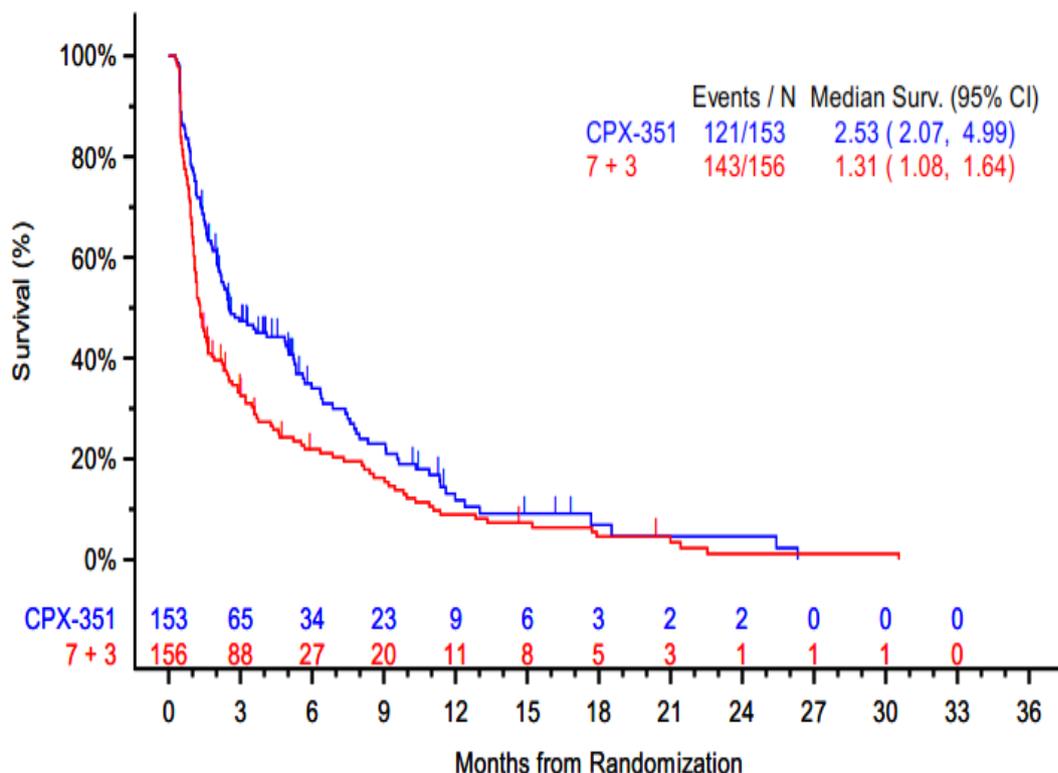


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Ereignisfreien Überlebens

### Methodische Anmerkungen zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben

Bei hohem Verzerrungspotential – dieses ergibt sich aus den Ausführungen zum Verzerrungspotential auf Studienebene in der Nutzenbewertung und zusätzlich aus den in Tabelle 3 genannten Limitationen – zeigt sich für den Endpunkt EFS ein signifikanter Vorteil für den Interventionsarm.

Aufgrund der in Tabelle 3 genannten Gründe erfasst der Endpunkt EFS in der vorliegenden Operationalisierung jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit das Versagen des kurativen Therapieansatzes und damit des Heilungsversuchs.

## 4.4 Sicherheit

### Charakterisierung der Endpunktkategorie "Sicherheit"

Die Operationalisierung der Endpunktkategorie "Sicherheit" kann der Nutzenbewertung entnommen werden.

### Statistische Methoden für die Endpunktkategorie "Sicherheit"

Zur Ermittlung der zweiseitigen p-Werte wurden Log-Rank-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Alter; AML-Typ) durchgeführt. Für die Berechnung der HR wurde ebenfalls nach Alter und AML-Typ stratifiziert.

## Ergebnisse der Endpunktkategorie "Sicherheit"

Die Ereigniszeitanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigt einen signifikanten Nachteil für den Interventionsarm (HR: 1,40; 95%-KI: [1,01; 1,93];  $p = 0,041$ ). Für alle anderen Ereignisse, für die HR nachberechnet und vorgelegt wurden, zeigen sich auf Basis der 95%-Konfidenzintervalle keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm. Auf Basis des p-Werts zeigt sich ein Unterschied für "Gastrointestinale Ereignisse" zugunsten des Interventionsarms (HR: 0,79; 95%-KI: [0,62; 1,01];  $p = 0,041$ ). Die Ergebnisse können Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse, für die vom pU Hazard Ratios berechnet wurden

Studie CLTR0310-301	CPX-351 (N = 153) <i>Dauer (Tage), Median [95%-KI] n (%)</i>	Cytarabin und Daunorubicin (N = 151) <i>Dauer (Tage), Median [95%-KI] n (%)</i>	HR [95%-KI] <sup>1)</sup> p-Wert zweiseitig <sup>2)</sup>
SUE	83,0 [58,0; 124,0] 90 (59)	NR [99,0; -] 65 (43)	1,40 [1,01; 1,93] 0,041
UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	9,0 [9,0; 11,0] 141 (92)	9,0 [9,0; 10,0] 137 (91)	0,96 [0,75; 1,22] 0,710
<b>UE von besonderem Interesse</b>			
<i>Infektionen</i> <sup>3)</sup>			
UE	9,0 [9,0; 11,0] 142 (93)	9,0 [8,0; 10,0] 140 (93)	0,96 [0,76; 1,22] 0,726
UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	12,0 [10,0; 14,0] 128 (84)	11,0 [9,0; 13,0] 130 (86)	0,94 [0,73; 1,20] 0,592
<i>Blutungsereignisse</i> <sup>3)</sup>			
UE	18,0 [15,0; 21,0] 114 (75)	22,0 [13,0; 40,0] 90 (60)	1,20 [0,91; 1,60] 0,194
UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	NR [-; -] 18 (12)	NR [-; -] 13 (9)	1,33 [0,65; 2,73] 0,436
<i>Kardiale Ereignisse</i> <sup>3)</sup>			
UE	153,0 [36,0; -] 75 (49)	NR [34,0; -] 72 (48)	1,01 [0,73; 1,40] 0,970
UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	NR [-; -] 24 (16)	NR [-; -] 27 (18)	0,85 [0,48; 1,48] 0,562
<i>Gastrointestinale Ereignisse</i> <sup>4)</sup>			
UE	5,0 [4,0; 6,0] 140 (92)	4,0 [4,0; 5,0] 144 (95)	0,79 [0,62; 1,01] 0,041
UE des CTCAE-Grades $\geq 3$	NR [-; -] 23 (15)	NR [-; -] 25 (17)	0,85 [0,48; 1,51] 0,571

<sup>1)</sup> Hazard Ratio wurde berechnet mit dem 7 + 3 Kontrollarm als Referenzgruppe und stratifiziert nach Alter und AML-Typ.

<sup>2)</sup> P-Wert basiert auf Log-Rank-Test stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Alter und AML-Typ).

<sup>3)</sup> Laut schriftlicher Stellungnahme wurden Preferred Terms von Infektionen, Blutungen und kardialen Ereignissen neu klassifiziert. Es ist ebenfalls angegeben, dass die Zusammenstellung der neuen Klassifikation für die spezifischen UE seitens des Sponsors vor Öffnung der Daten vorgenommen wurde. Das Dokument, in dem die Neuklassifikation beschrieben wird, ist auf den 28.01.2016 datiert. Dieses Datum liegt nach dem Datenschnitt für den vorliegenden Studienbericht (31.12.2015) und vor dem Datum der Fertigstellung des Studienberichts (24.02.2017).

<sup>4)</sup> Laut schriftlicher Stellungnahme wurde für die spezifischen gastrointestinalen Ereignisse hingegen die Definition nach MedDRA beibehalten, da sich die Preferred Terms der "Gastrointestinalen Ereignisse" nicht über einzelne Systemorganklassen verteilen.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NR: not reached (nicht erreicht); pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

### **Methodische Anmerkungen zur Endpunktkategorie "Sicherheit"**

Bei hohem Verzerrungspotential – dieses ergibt sich aus den Ausführungen zum Verzerrungspotential in der Nutzenbewertung – zeigt sich für SUE ein signifikanter Nachteil im Interventionsarm. Für andere UE, für die HR nachberechnet und vorgelegt wurden, zeigen sich auf Basis der 95%-Konfidenzintervalle keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollarm. Auf Basis des p-Werts zeigt sich ein Unterschied für "Gastrointestinale Ereignisse" zugunsten des Interventionsarms.

Der pU argumentiert, dass die höhere Rate an SUE und die kürzere Zeit bis zum Auftreten eines SUE darauf zurückzuführen seien, dass Patienten des Interventionsarms während der Konsolidierung häufig ambulant behandelt wurden, wohingegen im Kontrollarm nahezu ausschließlich stationär behandelt wurde. Dem Studienbericht ist zu entnehmen, dass ungefähr die Hälfte der Patienten des Interventionsarms die Konsolidierungstherapie ambulant in einer Infusionsklinik erhielt, wohingegen nahezu alle Patienten des Kontrollarms die Konsolidierungstherapie als stationäre Patienten erhielten. Im Rahmen der Stellungnahme gibt der pU an, dass im Interventionsarm 51 % der Patienten in der ersten Konsolidierung und 61 % in der zweiten Konsolidierung ambulant behandelt wurden. Für den Kontrollarm treffe dies auf 6 % in der ersten Konsolidierung bzw. 0 % in der zweiten Konsolidierung zu. Aus diesem Grund sei es im Interventionsarm vermehrt zu Krankenhauseinweisungen gekommen, die als SUE gewertet wurden.

Unter Berücksichtigung der medianen Dauer bis zum Auftreten eines SUE ist nicht auszuschließen, dass das abweichende Behandlungssetting (ambulant vs. stationär) zwischen Interventions- und Kontrollarm zu einer Verzerrung der Anzahl an SUE und der Dauer bis zum Auftreten eines SUE geführt haben kann. Allerdings ist unklar, wie viele Ereignisse und welche Zeitdauer möglicherweise darauf zurückzuführen sind. Hinzu kommt, dass nachdem ca. die Hälfte der Studienpopulation eingeschlossen war, die Berichtspflicht für SUE verändert wurde. Es wurde ein Absatz entfernt, der zuvor vorsah, dass Hospitalisierungen, die aus einer unkomplizierten febrilen Neutropenie, einem Blutungsereignis Grad 1 bis 3 (mit oder ohne Thrombozytentransfusion) oder einer Krankheitsprogression resultierten, nicht als SUE gelistet werden müssen. Ebenso wurde ein Absatz entfernt, der besagt, dass Hospitalisierungen für Routineprozeduren, Untersuchungen und die Verabreichung einer Chemotherapie nicht als SUE berücksichtigt werden sollten.

Auf Basis der vorgelegten Daten ist ebenfalls nicht eindeutig nachvollziehbar, auf welche Ereignisse die kürzere Dauer bis zum Auftreten eines SUE im Interventionsarm zurückzuführen ist. Auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms wurden keine HR nachgeliefert.

## Referenzen

- [1] **Jazz Pharmaceuticals.** Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin. 23.01.2019.
- [2] **Jazz Pharmaceuticals.** Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; Ergänzende Daten und Erklärungen zu Tabelle 15 der Stellungnahme vom 23.1.2019. 07.02.2019.
- [3] **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Daunorubicin Cytarabin am 11. Februar 2019. Berlin (GER): G-BA.
- [4] **Jazz Pharmaceuticals.** Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; Ergänzende Daten und Erklärungen zur mündlichen Anhörung vom 11.2.2019. 18.02.2019.
- [5] **Jazz Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (VYXEOS); Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC). 2018.
- [6] **Jazz Pharmaceuticals.** Phase III, multicenter, randomized, trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus cytarabine and daunorubicin in patients 60-75 years of age with untreated high risk (secondary) AML: study CLTR0310-301; clinical study report. 2017.
- [7] **Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129:424-47.