Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Gilteritinib (XOSPATA™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 16
4.2 Methodik ... 21
4.2.1 Fragestellung ... 21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 22
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 28
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 63
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 75
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 76
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Mortalität – RCT ... 77
4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie Morbidität – RCT ... 83
4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT . 113
4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie Sicherheit – RCT ... 118

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 174
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 187
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 193
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 193
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 193
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 194
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 194
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 194
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 197
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 197
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 197
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 197
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 198
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 198
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 199
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 200
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 200
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 200
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 200
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 200
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 201
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 201
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 202
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 202
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 203
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 210
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 210
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 210
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 210
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 210
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 211
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 212
4.7 Referenzliste ... 212
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 216
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 220
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 222
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 224
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 228

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 249
Anhang 4-G : Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen 270

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität ... 18
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Sicherheit ... 19
Tabelle 4-3: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 22
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika ... 29
Tabelle 4-5: Übersicht der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ... 31
Tabelle 4-6: Übersicht der Remissionskriterien gemäß der AML-Expertengruppe im European LeukemiaNet (ELN) ... 33
Tabelle 4-7: Übersicht der Analysesets ... 49
Tabelle 4-8: Subgruppenmerkmale in der Studie ADMIRAL ... 55
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
Tabelle 4-16: Anzahl der Patienten in den Therapiearmen über den Studienverlauf ... 72
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben (OS) ... 77
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 ... 79
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes Ereignisfreies Überleben (EFS) ... 83
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 84
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes Leukämiefreies Überleben (LFS) 87
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Leukämiefreies Überleben (LFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Leukämiefreies Überleben (LFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 89
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes Remission 90
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Rate der vollständigen Remission (CR-R) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 92
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh-R) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 93
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Rate der zusammengesetzten, vollständigen Remission (CRc-R) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 94
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Brief Fatigue Inventory (BFI) 95
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Brief Fatigue Inventory (BFI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten des BFI in der ITT-Population der Analyse zum 17.09.2018 97
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Brief Fatigue Inventory aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 98
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes FACIT-Dys-SF 103
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACIT-Dys-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten des FACIT-Dys-SF in der ITT-Population der Analyse zum 17.09.2018 104
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Funktionelle Bewertung von Therapien chronischer Erkrankungen - Dyspnoe-Kurzformen (FACIT-Dys-SF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 105
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung 106
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten bei Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung in der ITT-Population der Analyse zum 17.09.2018 108

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 109
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes EQ-5D VAS 110
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS in der ITT-Population der Analyse zum 17.09.2018 111
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 112
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes FACT-Leu 113
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-Leu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätserhebung durch den FACT-Leu in der ITT-Population 115
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 116
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse (UE) 118
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 – expositionsadjustierte Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios) 121
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 – Gesamtinzidenzraten und Time to Event-Analysen 122
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 – Gesamtinzidenzraten und Time to Event-Analysen 137
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 – Gesamtinzidenzraten und Time to Event-Analysen 156
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 – Gesamtinzidenzraten und Time to Event-Analysen 167
Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt der Studie ADMIRAL (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018 175

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) und die Subgruppe Baseline ECOG PS (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018 177

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Rate der vollständigen Remission (CR-R) und die Subgruppe Zytogenetischer Risikostatus (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018 178

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Rate der zusammengesetzten, vollständigen Remission (CRc-R) und die Subgruppen Salvage-Chemotherapie und Zytogenetischer Risikostatus (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018 179

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) und die Subgruppen Region, zentraler FLT3-Mutationstyp, vorausgewählte Salvage-Chemotherapie, vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 180

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und die Subgruppe vorausgewählte Salvage-Chemotherapie (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 182

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) und die Subgruppe Zytogenetischer Risikostatus (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 183

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE und die Subgruppe Region (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 184

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Kreatinphosphokinase und die Subgruppe Baseline ECOG PS (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 185

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Lebertransaminase und die Subgruppe zentraler FLT3-Mutationstyp (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 .. 186

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 194

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 195

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 195

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 196

Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 196

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 198

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 198

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 199

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 200
Tabelle 4-79: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 204
Tabelle 4-80: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Sicherheit 205
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 210
Tabelle 4-82: Liste der eingeschlossenen Studien 212
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADMIRAL 228
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADMIRAL 250
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018 270
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse: Restricted Mean Survival Time für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) der Analyse zum 17.09.2018 270

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018 80

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm (mITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018 81

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot des Ereignisfreien Überlebens (EFS) nach Behandlungsarm (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018 86

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot des Leukämiefreien Überlebens (LFS) nach Behandlungsarm (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018 89

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot der Unerwünschten Ereignisse (UE) nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 127

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 127

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUE) nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 128

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot der UE mit CTCAE Grad 5 nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 128

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot der Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 129

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 129

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Herzversagen – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 130

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Perikarditis/Perikarderguss – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 130

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Arrhythmie durch QT-Verlängerung – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 131

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Kreatinphosphokinase – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 131

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Lebertransaminase – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 132

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Differenzierungssyndrom – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 132
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Plattenepithelkarzinom – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 133
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – GI Obstruktion – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 133
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – GI Perforation – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 134
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – GI Blutung – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 134
Abbildung 4-23: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie ADMIRAL 248

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BCR-ABL1	Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homologue 1
BFI	Brief Fatigue Inventory
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CR	Vollständige Remission
CRc	Zusammengesetzte, vollständige Remission
CRc-R	Rate der zusammengesetzten, vollständigen Remission
CRh	Vollständige Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung
CRh-R	Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung
CRi	Vollständigen Remission mit unvollständiger hämatologischer Wiederherstellung
CRp	Vollständige Remission mit unvollständiger Wiederherstellung der Thrombozyten
CR-R	Vollständige Remissionsrate
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score
eCRF	Electronic Case Report Form
EFS	Ereignisfreies Überleben
EG	Europäische Gemeinschaft
Einschl.	Einschließlich
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database®
EQ-5D-5L	EuroQol Group-5 Dimension-5 Level Instrument
etc.	Et cetera

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
EuroQol	European Quality of Life
FACIT-Dys-SF	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia
FAS	Full Analysis Set
FLAG-IDA	Fludarabin, Cytarabin, G-CSF mit Idarubicin Kombinationstherapie
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase 3
FLT3 CDx	LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
gem.	Gemäß
ggf.	Gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
GvHD	Graft versus Host Disease
Halbs.	Halbsatz
h	Stunde
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzellentransplantation
ICH	International Committee on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
inkl.	Inklusive
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktive Response Technology
ITD	Interne Tandemduplikation
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IWG	International Working Group
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
l	Liter
LFS	Leukämiefreies Überleben

Abkürzung	Bedeutung
LLN	Lower Limit of Normal
LoDAC	Low-dose Cytarabine
m²	Quadratmeter
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion Protein
Max	Maximum
MCID	Minimal Clinical Important Difference
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MEC	Mitoxantron, Etoposid und Cytarabin Kombinationstherapie
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
Min	Minimum
Mind.	Mindestens
mITT	Modified Intention to Treat
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl analysierter Studienteilnehmer
NA	Nicht auswertbares Ansprechen
n. a.	Nicht zutreffend
n. b.	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
NR	No Remission
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
Pgp	P-glycoprotein
PPS	Per Protocol Set
PR	Partielle Remission
PRES	Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Term
QTcF	Fridericia-korrigiertes QT Intervall
RAS	Response Analysis Set

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
s.c.	Subcutan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
vsl.	Voraussichtlich
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µg	Mikrogramm

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Gilteritinib ist ein Arzneimittel zur medikamentösen Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3)-Mutation.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Gilteritinib (Xospata™) anhand der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte zu quantifizieren. Die Bewertung erfolgt für die Zulassungspopulation unter Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener Subgruppenanalysen. Gilteritinib ist seitens der European Medicines Agency (EMA) als Therapie für die Behandlung seltener Erkrankungen zugelassen (Orphan Designation). Entsprechend wird dem Dossier die in der Zulassungsstudie ADMIRAL verwendete Vergleichstherapie, Salvage-Chemotherapie (Azacitidin, niedrig dosiertes Cytarabin (LoDAC), Mitoxantron mit Etoposid und Cytarabin (MEC) und Fludarabin mit Idarubicin, hoch dosiertem Cytarabin und Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor (FLAG-IDA)), zugrunde gelegt (Tabelle 4-14). Ergänzend erfolgt zudem für das Gesamtüberleben eine Darstellung der Studie ADMIRAL unter Ausschluss der Patienten, die mit FLAG-IDA in der Vergleichsgruppe behandelt wurden (zur Festlegung der Vergleichstherapie seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1).

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Gilteritinib wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern (clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund) und in bibliografischen Datenbanken (MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database®) und den Cochrane-Datenbanken) durchgeführt. Des Weiteren wurden alle von Astellas durchgeführten Studien sowie Studien, an welchen Astellas finanziell beteiligt war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Die Selektion der relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Im Rahmen dieser Suchen wurde die dargestellte randomisierte Open Label, Phase 3 Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Gilteritinib bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML und FLT3-Mutation, identifiziert.

Zusätzlich zu den im Studienbericht präsentierten Analysen wurden weitere Analysen durchgeführt, um den Anforderungen der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu entsprechen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifikation der im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien werden in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-3 zusammenfassend dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Gilteritinib wurde am 24.10.2019 durch die Europäische Kommission zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit FLT3-Mutation zugelassen und der Orphan Drug Status bestätigt. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 gilt der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für Orphan Drugs als belegt. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist laut VerfO des G-BA, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Abs. 1 Satz 1, daher nicht notwendig. Um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen, wurde eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise dennoch durchgeführt und in den Abschnitten 4.2.4 und 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Gilteritinib gegenüber Salvage-Chemotherapie liegt eine direkt vergleichende Studie (ADMIRAL) vor. Die Studie wurde anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben (Anhang 4-E).

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Phase 3 Studie ADMIRAL wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene anhand der Vorgaben der VerfO beurteilt. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet (Anhang 4-F und Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3).

Die Bewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Dazu werden im vorliegenden Modul 4 A die folgenden Endpunkte dargestellt: Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben (EFS), Leukämiefreies Überleben (LFS), Remission, Brief Fatigue Inventory (BFI), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form (FACIT-Dys-SF), Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung, EuroQol Group-5 Dimension-5 Level Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS), Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (FACT-Leu) und Unerwünschte Ereignisse (UE). Die Erhebungsinstrumente der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, validiert und akzeptiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Gilteritinib erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie ADMIRAL. Die mediane Behandlungsdauer unterschied sich in beiden Studienarmen stark, da die meisten Patienten im Chemotherapiearm die Studie gemäß Protokoll nach dem zweiten Zyklus verließen. Patienten im Gilteritinibarm erhielten in der Safety Analysis Set (SAF)-Population im Median 126 Tage (4 bis 885 Tage) Gilteritinib,

wohingegen die Patienten im Median nur 28 Tage (5 bis 217 Tage) mit dem vorausgewählten Chemotherapieregime behandelt wurden. Die Anzahl der Patienten pro Zyklus ist in Tabelle 4-16 dargestellt. Da es durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten insbesondere zu einer Verzerrung bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von UE kommen kann, wurde für die Endpunkte der Sicherheit ein expositionsadjustierter Inzidenz-Quotient (Rate Ratio) gebildet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse, der zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte, sind zusammenfassend in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität

Endpunkt	**n[a]/N[b] (%) Gilteritinib Chemotherapie**	**Ergebnisse[c] Gilteritinib vs. Chemotherapie**	**Aussagekraft und Ausmaß des Zusatznutzens[d]**
Mortalität			
OS			
ITT-Population	171/247 (69,2) 90/124 (72,6)	Monate (Median): 9,3 vs. 5,6 HR [95 %-KI]: 0,637 [0,490; 0,830] p-Wert = 0,0007	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
mITT-Population[e]	171/247 (69,2) 63/82 (76,8)	Monate (Median): 9,3 vs. 5,0 HR [95 %-KI]: 0,510 [0,375; 0,694] p-Wert < 0,0001	Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.
Morbidität			
Remission			
CR-R			
ITT-Population	52/247 (21,1) 13/124 (10,5)	Reverses RR [95 %-KI]: 0,50 [0,29; 0,87] p-Wert = 0,0107	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen[f]
CRh-R			
ITT-Population	32/247 (13,0) 6/124 (4,8)	Reverses RR [95 %-KI]: 0,38 [0,16; 0,88] p-Wert = 0,0164	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen[f]
CRc-R			
ITT-Population	134/247 (54,3) 27/124 (21,8)	Reverses RR [95 %-KI]: 0,40 [0,28; 0,57] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen[f]

Endpunkt	n[a]/N[b] (%) Gilteritinib Chemotherapie	Ergebnisse[c] Gilteritinib vs. Chemotherapie	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatznutzens[d]
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Remission handelt es sich um die ITT-Population, für die Endpunkte zur Sicherheit um die SAF-Population. c: Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 17.09.2018. d: Die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Schwellenwerten gemäß IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0 (IQWiG 2017). e: Anzahl analysierter Studienteilnehmer abzüglich derer, die im Vergleichsarm eine Chemotherapie mit FLAG-IDA erhalten haben. Post hoc definierte Studienpopulation, um der zVT-Stellung des G-BA zu entsprechen (G-BA 2019c), die nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Es zeigt sich eine Bestätigung der Ergebnisse zur ITT-Population. f: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Effektschätzern (Kehrwert). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-2: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Sicherheit

Endpunkt	n[a]/N[b] (%) Gilteritinib Chemotherapie	Ergebnisse[c] Gilteritinib vs. Chemotherapie	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatznutzens[d]
Sicherheit[e]			
UE			
SAF-Population	246/246 (100,0) 107/109 (98,2)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,606 [0,483; 0,761] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE mit CTCAE Grad ≥ 3			
SAF-Population	236/246 (95,6) 94/109 (86,2)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,398 [0,313; 0,506] p-Wert < 0,0001	
SUE			
SAF-Population	204/246 (82,9) 33/109 (30,3)	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,091 [0,755; 1,576] p-Wert = 0,6425	
UE mit CTCAE Grad 5			
SAF-Population	71/246 (28,9) 16/109 (14,7)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,255; 0,755] p-Wert = 0,0029	
Therapieabbrüche aufgrund von UE			
SAF-Population	58/246 (23,6) 13/109 (11,9)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,240; 0,801] p-Wert = 0,0073	
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Remission handelt es sich um die ITT-Population, für die Endpunkte zur Sicherheit um die SAF-Population. c: Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 17.09.2018. d: Die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Schwellenwerten gemäß IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0 (IQWiG 2017). e: Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgt aufgrund der unterschiedlichen Expositions- und Beobachtungszeiten auf Basis expositionsadjustierter Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Gesamtschau

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt sich für die Therapie mit Gilteritinib gegenüber der Vergleichstherapie aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigt sich für die Therapie mit Gilteritinib gegenüber der Vergleichstherapie für die Endpunkte Ereignisfreies Überleben, Leukämiefreies Überleben und Remission, mit einem teils erheblichen und einem teils beträchtlichen Zusatznutzen in den Einzelkategorien der Remission, in der Nutzendimension Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bei der Beurteilung der Effekte in der Nutzenkategorie **Sicherheit** ist zunächst auf die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der SAF-Population (Gilteritinib Median 126 Tage (4 bis 885 Tage); Chemotherapie Median 28 Tage (5 bis 217 Tage)) als relevantem Verzerrungsfaktor zu verweisen. Insgesamt zeigen sich statistisch signifikante patientenrelevante Vorteile zugunsten von Gilteritinib bei jeglichen UE, UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 bzw. CTCAE Grad 5 und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Lediglich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind unter Gilteritinib geringfügig häufiger aufgetreten (Raten über die kumulierte Beobachtungszeit: 0,279 für Gilteritinib gegenüber 0,256 für die Vergleichstherapie).

So ergibt sich für Gilteritinib im Vergleich zur Chemotherapie ein überlegenes Sicherheitsprofil mit Nebenwirkungen, die durch geeignete Maßnahmen handhabbar sind. Insgesamt zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Schlussfolgerung zum medizinischen Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Gilteritinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit FLT3-Mutation liegen Ergebnisse zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit auf Basis der Studie ADMIRAL vor.

Gilteritinib führt im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Bezüglich der Sicherheit zeigen sich durchweg deutliche Vorteile von Gilteritinib gegenüber der Salvage-Chemotherapie in nahezu allen Analysen (UE; Therapieabbrüche aufgrund von UE; CTCAE > Grad 3 sowie Grad 5). Die erhöhten Raten bei den SUE sind vor dem Hintergrund der längeren Beobachtungszeit unter Gilteritinib und dem unterschiedlichen Behandlungssetting (ambulant vs. stationär) zu betrachten. Insgesamt ist somit von einem beträchtlichen Nutzen von Gilteritinib bzgl. der Dimension Sicherheit auszugehen.

Auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit FLT3-Mutation wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Gilteritinib als **erheblich** eingestuft.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Gilteritinib (XOSPATA™) ist zugelassen für erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation.

Im vorliegenden Bericht soll der medizinische Zusatznutzen von Gilteritinib im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1) anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bewertet werden.

Gilteritinib wurde am 17.01.2018 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden anerkannt (EU/3/17/1961 Orphan Designation). Der Orphan Drug Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahren am 23.09.2019 bestätigt (EMA 2019).

Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 gilt der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für Orphan Drugs wie Gilteritinib durch die Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt. Zur Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wird die Zulassungsstudie ADMIRAL herangezogen. Es handelt sich hierbei um eine randomisierte kontrollierte Open Label, Phase 3 Studie.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Für die Suche nach Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Gilteritinib wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Tabelle 4-3: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation	Patientenpopulation abweichend	Gemäß Fachinformation (Astellas Pharma Europe B.V. 2019)
Intervention	Behandlung mit Gilteritinib gemäß Zulassung	Behandlung abweichend	Gemäß Fachinformation (Astellas Pharma Europe B.V. 2019)
Vergleichstherapie (zVT)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gelten medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen bei OD durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzendimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadensabwägung
Studientyp	RCT	Keine RCT	Die Nutzenbewertung erfolgt anhand der Zulassungsstudie, bei der es sich um eine RCT handelt.
Studiendauer	Nicht eingeschränkt	Nicht zutreffend, da keine Einschränkung auf eine Studiendauer erfolgt	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet.
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach kontrollierten, randomisierten Studien zu Gilteritinib wurde am 21.10.2019 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Hierfür wurde die Suchoberfläche Ovid® verwendet. Die Suche erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung. Die Suchstrategie wurde für die jeweilige Datenbank angepasst. Die Dokumentation der vollständigen Suchstrategien ist in Anhang 4-A zu finden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation von relevanten abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit Gilteritinib wurden zum Zeitpunkt 21.10.2019 die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, PharmNet.Bund sowie das ICTRP Suchportal der World Health Organization (WHO) durchsucht. Jedes Studienregister wurde einzeln und mit einer angepassten Suchstrategie durchsucht. Die Suchprofile sind im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen sowie die in der Studienregistersuche identifizierten Studien wurden von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz in Hinblick auf die in Tabelle 4-3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Die Selektion erfolgte hierbei zunächst auf Basis der Titel und Abstracts. Als nicht relevant eingestufte Publikationen und Studien wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Publikationen und Studien wurden im nächsten Schritt auf Ebene der Volltexte einer erneuten Relevanzprüfung unterzogen. Abweichende Einschätzungen der beiden Reviewer wurden diskutiert und bei Bedarf zusätzlich ein dritter Reviewer für die Bewertung herangezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der in Anhang 4-F befindlichen Bewertungsbögen durchgeführt und ist dort dokumentiert. In der Studie ADMIRAL wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Gilteritinib gegenüber einer Salvage-Chemotherapie bei Patienten mit AML und FLT3-Mutation, die rezidiviert oder refraktär sind, überprüft. Es handelte sich hierbei um eine randomisierte Open Label Studie. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben, EFS, und die Raten der Remission als niedrig und für die Endpunkte LFS, BFI, FACIT-Dys-SF, Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung, EQ-5D VAS, FACT-Leu und UE als hoch eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde anhand der randomisierten, kontrollierten Studie ADMIRAL erstellt. Die Informationen bezüglich des Studiendesigns, der Durchführung und der Ergebnisse wurden dem Studienbericht entnommen und in den vorgegebenen Modulen und Tabellen beschrieben. Zudem wurden das Studiendesign sowie die Durchführung der Studie gemäß der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E des Dossiers dokumentiert (Schulz et al. 2010). Eine detaillierte Beschreibung der Studienergebnisse ist in Abschnitt 4.3 gezeigt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Gegenstand der Bewertung ist die Zulassungsstudie ADMIRAL.

Patientencharakteristika

Die folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika wurden für alle Patienten, die randomisiert wurden, erhoben:

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Kategorien bzw. Einheit	Statistische Maße
Geschlecht	weiblich männlich	n (%)
Ethnizität	nicht hispanisch oder Latino hispanisch oder Latino unbekannt fehlend	n (%)
Abstammung	weiß asiatisch dunkelhäutig oder afroamerikanisch Hawaiianer Ureinwohner oder anderer Pazifikinsulaner unbekannt andere fehlend	n (%)
Alter	Jahre	N Mittelwert (SD) Median [Min; Max]
Altersgruppe	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	n (%)
Region	Nordamerika Europa (inkl. Türkei und Israel) Asien Rest der Welt	n (%)
Baseline ECOG	0 - 1 ≥ 2	n (%)
Gewicht	kg	n Mittelwert (SD) Median [Min; Max]

Patientencharakteristika	Kategorien bzw. Einheit	Statistische Maße
Größe	cm	n Mittelwert (SD) Median [Min; Max]
FLT3-Mutationsstatus basierend auf dem zentralen Test FLT3 CDx	nur FLT3-ITD nur FLT3-TKD FLT3-ITD und FLT3-TKD andere (negativ)	n (%)
Vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren[a]	ja nein	n (%)
Zytogenetischer Risikostatus[b]	intermediär ungünstig günstig andere	n (%)
a: Die vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren ist als „ja“ definiert, wenn der Patient eine vorherige AML-Therapie in Form von Midostaurin, Sorafenib oder Quizartinib erhielt. Wenn nicht, wird der vorherigen Verwendung von FLT3-Inhibitoren „nein“ zugeordnet. b: Günstiger Risikostatus: inv(16), t(18,21), t(15,17), t(16,16); Intermediärer Risikostatus: normaler Karyotyp, Trisomie 6 (+6), Trisomie 8 (+8), Verlust des Y-Chromosoms; Ungünstiger Risikostatus: del5q, del7q, Monosomie 5, Monosomie 7, komplexe zytogenetische Veränderungen; andere: zytogenetischer Risikostatus nicht als günstig, intermediär oder ungünstig kategorisierbar. Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019a) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die in Tabelle 4-5 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte herangezogen. Die Endpunkte wurden gemäß ihrer jeweiligen Nutzendimension (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit) aufgelistet. Im Folgenden werden die Operationalisierung und Validität sowie die Patientenrelevanz der Endpunkte beschrieben.

Tabelle 4-5: Übersicht der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	**Endpunkte**
Mortalität	OS
Morbidität	EFS LFS Remission: • CR-R • CRh-R • CR/CRh-R • CRc-R BFI Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung FACIT-Dys-SF EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	FACT-Leu
Sicherheit	UE: • UE[a,b] • UE mit CTCAE Grad ≥ 3[a,b] • SUE[a,b] • UE mit CTCAE Grad 5[a,b] • Therapieabbrüche aufgrund von UE[a,b] • UE von besonderem Interesse[b] o PRES o Herzversagen o Perikarditis/Perikarderguss o Arrhythmie durch QT-Verlängerung o Teratogenität und embryonaler/fötaler Tod o Erhöhung der Kreatinphosphokinase o Erhöhung der Lebertransaminase o Differenzierungssyndrom o Plattenepithelkarzinom o GI Obstruktion o GI Perforation o GI Blutung Ergänzende Detaildarstellung nach SOC und PT für: • UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe[b] • UE mit CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe[b] • SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe[b]
a: Für diese Endpunkte erfolgte die Berechnung der expositionsadjustierten Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios). b: Berechnung der Gesamtinzidenzraten und Time to Event-Analysen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Das OS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Patienten, für die nach Abschluss der Nachbeobachtung nicht bekannt war, ob sie verstorben waren, wurden am letzten bekannten Tag, an dem sie noch Kontakt zum Studienpersonal hatten, zensiert. Patienten, die die Nachbeobachtung abgeschlossen hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite zensiert.

Validität

Die Validität des Endpunktes OS ergibt sich aus seiner eindeutigen und objektiven Definition (Tod des Patienten) und des Fehlens von methodisch bedingten Unschärfen.

Patientenrelevanz

Eine Verlängerung des Überlebens ist für Patienten von direktem Nutzen und gilt gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt (BMG 2010, IQWiG 2017).

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Operationalisierung

Das EFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines dokumentierten Rezidivs (ausgenommen Rezidiv nach partieller Remission (PR)), Therapieversagen oder Tod jeder Ursache innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation.

Bei Auftreten eines Rezidivs oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation wurde ein EFS-Ereignis zum Zeitpunkt des Ereignisses als solches erhoben. Ein Abbruch der Behandlung und Nichterreichen einer vollständigen Remission (CR), einer vollständigen Remission mit unvollständiger Wiederherstellung der Thrombozyten (CRp), einer vollständigen Remission mit unvollständiger hämatologischer Wiederherstellung (CRi) (entspricht dem Erreichen einer maximal partiellen Remission (PR) oder kein Ansprechen (NR)) während der Behandlungsphase wurde als Therapieversagen erhoben, wobei der Zeitpunkt des Ereignisses als das Datum der Randomisierung angegeben wird. Patienten, die die Studie mit einem dokumentierten Krankheitsstatus nach Behandlung und einem nicht auswertbarem (NA) Ansprechen beendeten, wurden zensiert.

Eine Beschreibung der Remissionskriterien, die sowohl für das EFS als auch für die Endpunkte LFS und Remission herangezogen wurden, erfolgt in Tabelle 4-6.

Tabelle 4-6: Übersicht der Remissionskriterien gemäß der AML-Expertengruppe im European LeukemiaNet (ELN)

Ansprechkategorien	**Ansprechkriterien (modifizierte Kriterien nach (Cheson et al. 2003))**
Vollständige Remission (CR)	• < 5 % Blasten im Knochenmark • Keine zirkulierenden Blasten oder Blasten mit Auerstäbchen • Keine extramedulläre Leukämie • Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1 x 10^9/l • Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/l • Blastenzahl im peripheren Blut ≤ 2 % • Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionsunabhängig
Vollständige Remission mit unvollständiger Wiederherstellung der Thrombozyten (CRp)	• CR mit unvollständiger Wiederherstellung der Thrombozyten (< 100 x 10^9/l)
Vollständige Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh)	• Blastenzahl im Knochenmark < 5 % • Absolute Neutrophilenzahl ≥ 0,5 x 10^9/l • Thrombozyten ≥ 50 x 10^9/l • Keine extramedulläre Leukämie • Kann nicht als CR klassifiziert werden
Vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi)	• CR mit unvollständiger hämatologischer Wiederherstellung und restlicher Neutropenie (< 1 x 10^9/l) mit oder ohne vollständige Wiederherstellung der Thrombozyten
Partielle Remission (PR)	• Anwesenheit von sich regenerierenden, normalen hämatopoetischen Zellen im Knochenmark und Abwesenheit bzw. nur geringes Auftreten zirkulierender Blasten • Abnahme der Blasten im Knochenmarkaspirat um mindestens 50 %, Gesamtzahl der Knochenmarkblasten zwischen 5 % und 25 % • Keine extramedulläre Leukämie
Nicht auswertbar (NA)/ kein Ansprechen (NR)	• Keine Bewertung des Knochenmarks durchgeführt • Kein Myeloblastenwert vorhanden • Blastenzahl aus dem peripheren Blut fehlend oder ≤ 2 % • Extramedulläre Leukämie fehlend oder nicht erhoben • NR: jeder Patient, bei dem das Ansprechen nicht als CR, CRp, CRi oder PR kategorisiert werden konnte
Rezidiv nach CR, CRh, CRp oder CRi	• Wiederauftreten leukämischer Blasten im peripheren Blut • ≥ 5 % Blasten im Knochenmarkaspirat, die nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen sind • Neues oder Wiederauftreten von extramedullärer Leukämie

Ansprechkategorien	Ansprechkriterien (modifizierte Kriterien nach (Cheson et al. 2003))
Rezidiv nach PR	• Ähnlich wie ein Rezidiv nach CR, CRh, CRp oder CRi definiert, aber mit den zusätzlichen Kriterien: o Wiederauftreten leukämischer Blasten im peripheren Blut o 25 % Blasten im Knochenmarkaspirat, die nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen sind o Neues oder Wiederauftreten von extramedullärer Leukämie
Bestes Ansprechen	• Bestes gemessenes Ansprechen auf die Behandlung (in der Reihenfolge: CR, CRp, CRi, PR, NR und NA) • Patienten, die als bestes Ansprechen CR, CRp, CRi oder PR aufweisen gelten als Responder • Patienten, die nicht wenigstens als bestes Ansprechen PR aufweisen, gelten als Non-Responder
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Patienten, für die nicht bekannt war, ob sie ein Rezidiv oder Therapieversagen erlitten hatten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten rezidivfreien Studienvisite zensiert. Zum Zeitpunkt einer möglichen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) erfolgte keine Zensierung.

Für zensierte Patienten bezieht sich das Datum des letzten rezidivfreien Krankheitsstatus auf das Datum der letzten Beurteilung des Krankheitsstatus des Patienten. Patienten ohne bekannten Krankheitsstatus nach Behandlung oder Patienten, die nicht behandelt wurden, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. Als Erhebungsdatum des Krankheitsstatus gilt das Datum der Knochenmarksbiopsie oder deren Auswertung im Zentrallabor oder einem lokalen Labor. Alternativ wurde bei Verwendung der Blastenzahl im peripheren Blut das Datum der Probenentnahme herangezogen. Bei Bewertung des Krankheitsstatus anhand des Auftretens einer extramedullären Leukämie wurde das Datum dieser Untersuchung gewählt.

Validität

Beim EFS handelt es sich um einen aus den drei Komponenten Therapieversagen, Rezidiv und Versterben zusammengesetzten Endpunkt, der vom European LeukemiaNet (ELN) für klinische Studien zur AML empfohlen wird (Döhner et al. 2017). Die Komponente des Versterbens ist durch die Eindeutigkeit und Objektivität (Tod des Patienten) validiert. Die Bewertung der Komponenten Therapieversagen und Rezidiv erfolgte auf Basis von Laborparametern, die anhand der modifizierten Empfehlungen der International Working Group (IWG) erhoben wurden (Tabelle 4-6) (Cheson et al. 2003). Diese Kriterien gelten als national und international anerkannte Empfehlungen für die Erhebung dieser Parameter. Die Endpunktkomponenten Therapieversagen und Rezidiv werden daher als valide eingestuft.

Aufgrund der Validität der einzelnen Komponenten des Endpunktes EFS ist auch der Gesamtendpunkt EFS als valide einzustufen.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant. Jedoch ist auch die Zeit, in der ein Patient in Remission ist (Komponente Zeit bis zum Rezidiv) oder die Zeit vor einem Progress der Erkrankung (Komponente Zeit bis zum Therapieversagen) von großer Bedeutung für den Patienten. In dieser Zeit fehlen krankheitsbedinge Symptome wie Erschöpfung und Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit und Blässe als Ausdruck einer Anämie aber auch Fieber und/oder eine erhöhte Infektanfälligkeit aufgrund einer Leukopenie (Brandts et al. 2018). Der Patient verbringt weniger Zeit im Krankenhaus, benötigt weniger oder keine Transfusionen und es ist anzunehmen, dass die Lebensqualität verbessert ist (Othus et al. 2016). Die ereignisfreie Zeit ist also vom Patienten positiv erlebbar und ein wichtiges Kriterium in der Bewertung des Therapieerfolgs.

Durch die Einbeziehung des Therapieversagens oder Entstehung eines Rezidivs ermöglicht das EFS die Beurteilung des Therapieerfolges über das reine Überleben hinaus, welches möglicherweise durch supportive Therapien verlängert wird, obwohl keine Remission erreicht wurde (Döhner et al. 2017, G-BA 2018, G-BA 2019a). Daher ist das EFS auch ein bedeutender Faktor in der Therapieentscheidung. Aus diesem Grund ist die Patientenrelevanz der Analyse des EFS zur Bewertung des Zusatznutzens von Gilteritinib gegeben.

Leukämiefreies Überleben (LFS)

Operationalisierung

Das LFS war definiert als Zeit ab der ersten zusammengesetzten vollständigen Remission (CRc) bis zum Auftreten eines Rezidivs (außer Rezidiv nach PR) oder Tod (für Patienten, die ein CRc erreichten). Patienten, für die nicht bekannt war, ob sie ein Rezidiv erlitten hatten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten rezidivfreien Studienvisite zensiert. In die Auswertung flossen definitionsgemäß nur Patienten ein, die ein CRc erreicht haben. Die Kriterien für Remission und Rezidiv sind im vorherigen Abschnitt zum EFS dargestellt (Tabelle 4-6).

Validität

Der Endpunkt LFS ist aus den Komponenten Zeit ab Erreichen einer CRc bis zum Erreichen eines Rezidivs oder Zeit bis zum Versterben zusammengesetzt und wird vom ELN als Ansprechkriterium in AML-Studien empfohlen (Döhner et al. 2017). Das Versterben eines Patienten ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen und somit als valide anzusehen. Da die Bestimmung der CRc und des Rezidivs anhand von objektiven Laborparametern nach der Empfehlungen der IWG erfolgte, kann auch diese Komponente als valide betrachtet werden (Cheson et al. 2003). Aus diesen Gründen ist der zusammengesetzte Endpunkt LFS als valider Endpunkt zu betrachten.

Patientenrelevanz

Auch für den Endpunkt LFS gelten die gleichen Überlegungen bezüglich der Patientenrelevanz wie beim EFS: die leukämiefreie Zeit bedeutet für den Patienten eine Abwesenheit von Symptomen, weniger Krankenhausaufenthalte, weniger Transfusionen und eine verbesserte Lebensqualität (Othus et al. 2016, Brandts et al. 2018). Daher kann das LFS als patientenrelevanter Endpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens von Gilteritinib angesehen werden.

Remission

Operationalisierung

Die Beschreibung der Remissionskriterien und des Rezidivs erfolgt im Abschnitt zum EFS in Tabelle 4-6.

Rate der vollständigen Remission (CR-R)

Die Rate der vollständigen Remission (CR-R) wurde als Anzahl der Patienten, die als bestes Ansprechen eine CR erreichten, geteilt durch die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT), definiert.

Rate der zusammengesetzten, vollständigen Remission (CRc-R)

Analog zur CR-R wurde die zusammengesetzte, vollständige Remissionsrate (CRc-R) als Anzahl der Patienten, die als bestes Ansprechen CRc erreichten (CR, CRp oder CRi), geteilt durch die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT), definiert.

Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh-R)

Die Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh-R) wurde als Anzahl der Patienten, die eine CRh bei einer der Postbaseline-Studienvisiten erreichten und als bestes Ansprechen nicht CR hatten, geteilt durch die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT), definiert.

Eine Auswertung der Dauer der Remission wurde im Studienbericht durchgeführt, jedoch sind die Ergebnisse nicht interpretierbar, da im Chemotherapiearm nur ein Patient der ITT-Population ausgewertet werden konnte. Die übrigen Chemotherapiepatienten, die eine Remission erreichten, wurden zensiert. Daher wird auf eine Darstellung der Ergebnisse im Dossier verzichtet.

Validität

Bei der Remission handelt es sich um klar definierte, objektive Laborparameter, die anhand der international anerkannten Empfehlungen der IWG erhoben wurden (Cheson et al. 2003, Döhner et al. 2017). Daher ist der Endpunkt Remission als valide einzustufen.

Patientenrelevanz

Die Grundlage einer dauerhaften Krankheitsfreiheit stellt das Erreichen einer Remission über einen möglichst langen Zeitraum dar.

Eine verlängerte Remission gilt als wichtiger prognostischer Faktor bei therapierefraktären und rezidivierten AML-Patienten, da eine verlängerte vollständige Remissionsdauer auf eine verbesserte Prognose hinweist und sich signifikant auf anschließende Therapieentscheidungen und Eignung für eine HSZT auswirken kann (Kell 2016). Der direkte Zusammenhang des Erreichens einer Remission und der Überlebensprognose von AML-Patienten wurde auch in einer Studie mit 8.907 Patienten mit neu diagnostizierter AML klar bestätigt. Während die Fünfjahresüberlebensrate bei AML-Patienten, die eine Remission erreichten, 40 % betrug, war diese bei AML-Patienten, die auch nach zwei Induktionszyklen keine CR erreichten, mit nur 8 - 9 % stark reduziert (Ferguson et al. 2016). Da durch das Erreichen einer Remission somit Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einer AML-Therapie gezogen werden können und sich dies unmittelbar auf die weitere Therapie der Patienten auswirken kann, ist der Endpunkt Remission als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten (DGHO 2013).

Brief Fatigue Inventory (BFI)

Operationalisierung

Die Stärke der Fatigue sowie deren Einfluss auf das Leben des Patienten wurden anhand des Fragebogens BFI erhoben. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 (vor Gabe der Studienmedikation), Tag 8 (± 1 Tag), Tag 15 (± 1 Tag) des ersten sowie an Tag 1 (± 2 Tage) und Tag 15 (± 1 Tag) des zweiten Zyklus. Darüber hinaus wurden Daten an Tag 1 (± 2 Tage) aller darauffolgenden Zyklen, vor einer möglichen HSZT und nach Beendigung der Studienvisite erhoben.

Der BFI umfasst Ergebnisse aus neun Items. Der Patient wird mittels BFI zunächst dazu befragt, ob er sich ungewöhnlich müde oder erschöpft gefühlt hat (ja/nein). Anschließend werden die Patienten durch drei Elemente dazu aufgefordert eine Bewertung von 0 (keine Fatigue) bis 10 (so stark wie sie es sich vorstellen können) abzugeben, um die Intensität ihrer Fatigue als „momentane Fatigue“, „übliche Fatigue“ und „stärkste Fatigue“ während der Wachphasen einzustufen. Aus den gemittelten Bewertungen dieser drei Elemente wird ein zusammengesetzter Fatigue-Intensitätsscore berechnet. Zur Berechnung des Mittelwertes müssen alle drei Elemente zur Intensität ausgefüllt sein.

Fatigue-Intensität

- Momentane Fatigue (BFI 1)
- Übliche Fatigue (BFI 2)
- Stärkste Fatigue (BFI 3)

Auf die Elemente zur Fatigue-Intensität folgen sechs Elemente zur Erfassung des Ausmaßes der Fatigue-Interferenz mit verschiedenen Lebensaspekten des Patienten innerhalb der letzten 24 h. Die Interferenzelemente beinhalten die allgemeine Aktivität, die Stimmung, das Gehvermögen, die normale Arbeit/Belastbarkeit (sowohl außerhalb als auch innerhalb des Hauses sowie im Haushalt), die Beziehung zu anderen Menschen sowie die Lebensfreude. Alle Elemente zur Interferenz werden auf einer Skala von 0 (keine Interferenz) bis 10 (vollständige Interferenz) bewertet. Der BFI Interferenz-Score wird als Mittelwert aus den sechs Elementen berechnet. Die Verwendung des Mittelwertes ist dann möglich, wenn bei einer Befragung mehr als 50 % oder vier von sechs der Interferenzelemente ausgefüllt wurden.

Fatigue-Interferenz

- Allgemeine Aktivität (4a)
- Stimmung (4b)
- Gehvermögen (4c)
- Normale Arbeit/Belastbarkeit (4d)
- Beziehung zu anderen Menschen (4e)
- Lebensfreude (4f)

Durch die Mittelung aller neun Items wird ein globaler BFI-Score auf der numerischen Skala gebildet. Zur Auswertung müssen mindestens fünf der neun Items beantwortet worden sein.

Ein höherer BFI Fatigue-Score weist auf eine schwerwiegendere Symptomatik hin. Im Dossier wird die Veränderung von Zyklus 1, Tag 8 und Zyklus 2, Tag 1 zur Baseline dargestellt. Auf weitere Analysen wie, beispielsweise Responderanalysen anhand von MCID (Minimal Clinical Important Difference), wird verzichtet, da per Studiendesign nur noch wenige Patienten im Kontrollarm nach Zyklus 2 in der Studie verbleiben und ein Vergleich beider Behandlungsarme nicht sinnvoll möglich ist (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4).

Validität

Der BFI wurde entwickelt, um die Schwere und den Einfluss von krebsbedingter Fatigue auf den Alltag des Patienten zu ermitteln. Für die in englischer Sprache verfasste Version des BFI liegt eine Validierungsstudie vor (Mendoza et al. 1999). Im Rahmen dieser Validierungsstudie wurde gezeigt, dass der BFI ein verlässliches Instrument zur schnellen Bewertung der krebsbedingten Fatigue und der Identifizierung von Patienten mit schwerwiegender Fatigue darstellt (Mendoza et al. 1999). Aufgrund der Verfügbarkeit einer Validierungsstudie im onkologischen Bereich wird der BFI in der Studie ADMIRAL als valides Mittel zur Bestimmung der Fatigue bei AML-Patienten eingestuft.

Patientenrelevanz

Müdigkeit und Erschöpfungszustände können sich unmittelbar auf unterschiedlichste Aspekte des täglichen Lebens der Patienten, wie beispielsweise die Stimmung, die Belastbarkeit oder die zwischenmenschlichen Beziehungen auswirken. Dies ist vom Patienten unmittelbar als Folge seiner Erkrankung erlebbar. In diesem Zusammenhang konnte zudem eine negative Korrelation von Fatigue mit globalen Gesundheitsbewertungen und dem funktionellen Status sowie eine positive Korrelation von Fatigue mit Appetitlosigkeit und Depression bei AML-Patienten gezeigt werden (Korol et al. 2017). Der Fragebogen des BFI erfasst dieses krankheitsassoziierte, mit negativen Auswirkungen verbundene Symptom, weshalb der Endpunkt BFI als patientenrelevant einzustufen ist.

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea-Short Form (FACIT-Dys-SF)

Operationalisierung

Der Fragebogen FACIT-Dys-SF wurde zur Beurteilung der Schwere der Dyspnoe und verwandter funktionaler Einschränkungen entwickelt (Choi et al. 2011).

Er umfasst eine Patienteneinschätzung der letzten sieben Tage und untergliedert sich in zwei Teile, die sich aus insgesamt 20 Elementen zusammensetzen. Im ersten Teil werden die Patienten zu zehn alltäglichen Aufgaben befragt (z. B. sich ohne Hilfe anzuziehen, 20 Stufen hochzulaufen). Die Patienten bewerten dabei die Stärke der Dyspnoe (0 „keine Kurzatmigkeit“ bis 3 „starke Kurzatmigkeit“). Wenn der Patient die Aufgabe nicht bewältigen konnte, gibt dieser an, ob die Aufgabe aufgrund von „Kurzatmigkeit“ oder durch „andere Gründe“ nicht erfüllt wurde. Der zweite Teil listet die gleichen zehn Aktivitäten auf und erhebt die Schwierigkeit, mit der sie abgeschlossen werden (0 „keine Schwierigkeit“ bis 4 „große Schwierigkeit“). Die Scores des ersten Teils werden zusammengefasst, um den Rohwert-Score, den FACIT-Dys, zu erhalten. Ein höherer Score entspricht einer ausgeprägteren Dyspnoe. Der zweite Teil wird auf ähnliche Weise bewertet, um einen Score zu funktionellen Limitationen, den FACIT-Dys-FL zu produzieren. Hierbei deutet ein höherer Score auf mehr Limitationen hin.

Die Erhebung erfolgte an Tag 1 (vor Gabe der Studienmedikation) des ersten sowie an Tag 1 (± 2 Tage) aller darauffolgenden Zyklen. Darüber hinaus wurde der Gesundheitszustand vor einer möglichen HSZT und zur Studienvisite zum Ende der Behandlung erhoben.

Validität

Der standardisierte Fragebogen FACIT-Dys-SF dient als Instrument zur Beurteilung des Schweregrades der Dyspnoe und den daraus resultierenden funktionellen Einschränkungen. Die Entwicklung des FACIT-Dys-SF basierte auf der Befragung von 25 Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sowie Literaturrecherchen und den Anregungen von 22 Experten (Victorson et al. 2009). Der FACIT-Dys-SF wurde in weiteren Studien evaluiert und validiert (Choi et al. 2011, Hinchcliff et al. 2011).

Der Fragebogen FACIT-Dys-SF stellt ein valides Instrument zur Beurteilung des Schweregrades der Dyspnoe dar.

Patientenrelevanz

Bei der Dyspnoe handelt es sich um ein krankheitsassoziiertes Symptom, das im Rahmen einer AML-Erkrankung beispielsweise als Folge einer Anämie auftreten kann (DGHO 2019). Kurzatmigkeit oder Dyspnoe hat für AML-Patienten große Auswirkungen auf den Alltag. Die negativen Auswirkungen wurden in einer Studie im Vergleich von AML-Überlebenden zu gesunden Probanden belegt (Leunis et al. 2014, Korol et al. 2017). Ähnlich wie Fatigue kann sich Dyspnoe unmittelbar auf viele Bereiche des alltäglichen Lebens von AML-Patienten, wie z. B. der Fähigkeit einer geregelten Arbeit nachzugehen, auswirken. Die Lebensqualität des Patienten wird durch Dyspnoe somit direkt eingeschränkt, wodurch Dyspnoe als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden kann.

Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung

Operationalisierung

Zur Bestimmung der Symptomatik Schwindel und Mundschleimhautentzündung wurden zwei dem FACT-Leu nachempfundene Fragen entwickelt: „Ich leide unter Schwindel“ und „Ich habe eine Mundschleimhautentzündung“. Beide Items wurden anhand einer Fünfpunkte-Likert-Skala von 0 (kein Schwindel/Mundschleimhautentzündung) bis 4 (sehr viel) vom Patienten bewertet.

Die Erhebung erfolgte an Tag 1 (vor Gabe der Studienmedikation) des ersten sowie an Tag 1 (± 2 Tage) aller darauffolgenden Zyklen. Darüber hinaus wurden Daten vor einer möglichen HSZT und zur Studienvisite zum Ende der Behandlung erhoben. Ein höherer Score bei Schwindel und Mundschleimhautentzündung weist auf eine schwerwiegendere Symptomatik hin.

Validität

Die Erhebung der leukämiespezifischen Symptome Schwindel und Mundschleimhautentzündung erfolgte in Anlehnung an den FACT-Leu anhand einer generischen Fünfpunkte-Likert-Skala. Aufgrund der Ähnlichkeit zum FACT-Leu kann von einer Validität des Endpunktes ausgegangen werden.

Patientenrelevanz

Bei einer Mundschleimhautentzündung handelt es sich um eine Schädigung der Mundschleimhaut, mit Atrophie des Plattenepithels, Schädigung von Gefäßen und Geschwürbildung. Sie ist eine schwere und oft dosislimitierende Nebenwirkung von Tumortherapien. Die Folgen sind Schmerzen, Probleme bei der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme oder beim Trinken sowie ein erhöhtes Infektionsrisiko (Feyer et al. 2004, AWMF 2017). Schwindel ist ein häufiges Symptom einer AML-Erkrankung und wird durch die AML-bedingte Anämie ausgelöst (Tomaszewski et al. 2016).

Diese Symptome sind für den Patienten sehr belastend, unmittelbar wahrnehmbar und daher als patientenrelevant einzustufen.

EuroQol Group-5 Dimension-5 Level visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Operationalisierung

Die Auswertung des von den Patienten selbstberichteten momentanen Gesundheitszustandes erfolgte anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life (EuroQol) Group-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L). Die VAS ist eine vertikale, graduierte Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, auf der die Endpunkte „0“ als „denkbar schlechtester Gesundheitsstatus“ und „100“ als „denkbar bester Gesundheitsstatus“ bezeichnet werden. Höhere Bewertungen zeigen somit einen besseren Gesundheitszustand an.

Die Erhebung erfolgte an Tag 1 (vor Gabe der Studienmedikation) des ersten sowie an Tag 1 (± 2 Tage) aller darauffolgenden Zyklen. Darüber hinaus wurde der Gesundheitszustand vor einer möglichen HSZT, zur Studienvisite zum Ende der Behandlung und Abschluss des 30-Tage-Follow-up (sofern eine Studienvisite stattgefunden hat) erhoben.

Validität

Die EQ-5D VAS ist ein von der Forschungsgruppe EuroQol etabliertes, standardisiertes Instrument zur Erfassung des selbstberichteten Gesundheitszustandes, dessen Einsatz ebenso wie der des Fragebogens EQ-5D für die deutsche Bevölkerung validiert wurde (Greiner et al. 2005). In der klinischen Forschung findet die EQ-5D VAS insbesondere im onkologischen Bereich Verwendung (Grutters et al. 2010, Yang et al. 2010, Bennett et al. 2011, Tromme et al. 2014) und wurde bereits mehrfach vom G-BA und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als valides Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes bei onkologischen Erkrankungen akzeptiert (G-BA 2015, G-BA 2016). Zudem wurde die EQ-5D VAS bereits explizit zur Erhebung des Gesundheitszustandes von Leukämiepatienten eingesetzt (Leunis et al. 2014, Holtzer-Goor et al. 2015, Whiteley et al. 2016). Auf Grundlage dessen ist die Validität der EQ-5D VAS zur Erfassung des Gesundheitszustandes von AML-Patienten deutlich gegeben.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS dient zur Erfassung des Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst. Interventionsbedingte Veränderungen auf die Lebensqualität und den Gesundheitszustand sind Faktoren, die sich unmittelbar auf den Patienten auswirken und sein Wohlbefinden widerspiegeln. Eine Reduzierung der Symptomatik und Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (BMG 2010).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (FACT-Leu)

Operationalisierung

Der FACT-Leu beinhaltet 44 Elemente und gliedert sich in fünf Subskalen, wobei die ersten vier Subskalen den Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G), ein allgemeines Messinstrument zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten, bilden. Sie beinhalten Fragen zum physischen Wohlbefinden, sozialen/familiären Wohlbefinden, emotionalen Wohlbefinden und funktionellen Wohlbefinden. Die fünfte Subskala (FACT-Leu) geht spezifisch auf Patienten mit Leukämieerkrankung ein. Zudem beinhaltet der FACT-Leu drei zusammenfassende Scores.

- Subskala zum physischen Wohlbefinden (sieben Elemente, Score-Bereich 0 - 28)
- Subskala zum sozialen/familiären Wohlbefinden (sieben Elemente, Score-Bereich 0 - 28)
- Subskala zum emotionalen Wohlbefinden (sechs Elemente, Score-Bereich 0 - 24)
- Subskala zum funktionalen Wohlbefinden (sieben Elemente, Score-Bereich 0 - 28)
- Leukämie-Subskala (17 Elemente, Score-Bereich 0 - 68)

- FACT-G; Gesamtscore (27 Elemente, Score-Bereich 0 - 108)
- FACT-Leu Trial Outcome Index (FACT-Leu TOI, 31 Elemente, Score-Bereich 0 - 124)
- FACT-Leu Total-Score (FACT-Leu, 44 Elemente, Score-Bereich 0 - 176)

Ein höherer FACT-Leu-Score entspricht einer verbesserten Lebensqualität.

Der FACT-Leu fragt die Lebensqualität der letzten sieben Tage ab. Jedes Element wird auf einer Fünfpunkte-Likert-Skala bewertet, wobei „0“ für „gar nicht zutreffend“ und „4“ für „sehr zutreffend“ steht. Die Scores der Subskalen und die Summenscores werden mithilfe des Handbuchs zur Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) (Version 4) von David Cella berechnet (Cella et al. 2012).

Bei fehlenden Elementen können die Subskalen-Scores anteilig berechnet werden. Dazu wird die Summe der Subskala mit der Anzahl der Elemente in der Subskala multipliziert und dann durch die Anzahl der tatsächlich beantworteten Elemente dividiert.

Bei fehlenden Daten ist die anteilige Berechnung nach Subskala auf diese Weise zulässig, solange mehr als 50 % der Elemente beantwortet werden.

Der FACT-Leu-Gesamtscore, der FACT-G-Score und der FACT-Leu TOI werden nur berechnet, wenn keine der zusammengefassten Subskalen fehlt. Bei der Auswertung wird für jeden der acht FACT-Leu-Scores die Veränderung von der Baseline, definiert als Postbaseline-Wert minus Baseline-Wert, kalkuliert.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens FACT-Leu gemessen. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 (vor Gabe der Studienmedikation) des ersten sowie an Tag 1 (± 2 Tage) aller darauffolgenden Zyklen. Darüber hinaus wurden Daten zum FACT-Leu vor einer möglichen HSZT und zur Studienvisite zum Ende der erhoben.

Validität

Der FACT-Leu wurde als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei akuten und chronischen Leukämiepatienten entwickelt. Die Effizienz und Verlässlichkeit der Skala wurde in einer Validierungsstudie untersucht (Cella et al. 2012). Zu diesem Zweck wurden 79 erwachsene Patienten mit akuter oder chronischer Leukämie rekrutiert, die zu drei Zeitpunkten Fragebögen selbstberichtend ausfüllten. Im Rahmen dessen wurde der FACT-Leu als valides, verlässliches und effizientes Mittel zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Leukämiepatienten identifiziert. (Cella et al. 2012). Der FACT-Leu wurde daher in der vorliegenden Studie ADMIRAL als valides Mittel zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von AML-Patienten herangezogen.

Patientenrelevanz

Die Erhebung zu Daten des subjektiv berichteten Gesundheitszustandes mittels des FACT-Leu zielt darauf ab, die interventionsbedingte Veränderung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten zu erfassen. Diese gelten per Definition als patientenrelevant (IQWiG 2017). Die Patientenrelevanz wurde im Rahmen einer Nutzenbewertung bestätigt (G-BA 2013). Der Endpunkt FACT-Leu ist daher als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung

Ein UE war in der Studie ADMIRAL definiert als jedes schädliche medizinische Ereignis, das bei einem Patienten auftrat, der eine Studienmedikation erhalten hat oder einer Studienintervention unterzogen wurde. Es musste dabei kein kausaler Zusammenhang zwischen UE und Prüfmedikation bestehen.

UE wurden dokumentiert ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende des 30-Tage-Follow-up. Alle gesammelten UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation begannen, wurden auch als behandlungsbedingte UE gezählt, außer bei Patienten, die, ohne die Studie zu verlassen, eine HSZT erhielten und die Wiederaufnahme der Gilteritinibbehandlung nach der HSZT planten. Für diese Patienten wurden Ereignisse als UE definiert, die nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation bis zur letzten Dosis vor dem prä-HSZT Besuch plus 30 Tage beobachtet wurden. UE, die nach Wiederaufnahme von Gilteritinib und innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis von Gilteritinib begannen, wurden ebenfalls als behandlungsbedingte UE gezählt.

Es werden folgende UE dargestellt:

- Als expositionsadjustierte Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios):
  - UE
  - UE mit CTCAE Grad ≥ 3
  - SUE
  - UE mit CTCAE Grad 5
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Als Gesamtinzidenzrate und Time to Event-Analysen:
  - UE
  - UE mit CTCAE Grad ≥ 3
  - SUE
  - UE mit CTCAE Grad 5
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - UE von besonderem Interesse
    - Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
    - Herzversagen
    - Perikarditis/Perikarderguss
    - Arrhythmie durch QT-Verlängerung

- Teratogenität und embryonaler/fötaler Tod
- Erhöhung der Kreatinphosphokinase
- Differenzierungssyndrom
- Plattenepithelkarzinom
- GI Obstruktion
- GI Perforation
- GI Blutung

- Ergänzende Detaildarstellung nach SOC und PT für:
  - UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe
  - UE mit CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe
  - SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe

Die Klassifizierung der UE erfolgte nach National Cancer Institute (NCI) - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien (Version 4.03) und die Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Die Kriterien der NCI-CTCAE (Version°4.03) stellen die Schweregrade für jedes UE mit den folgenden, eindeutigen Beschreibungen dar (NCI 2010):

Grad 1:	Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert
Grad 2:	Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des alltäglichen Lebens
Grad 3:	Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des alltäglichen Lebens
Grad 4:	Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert
Grad 5:	Tod im Zusammenhang mit dem UE

UE, inklusive abnorme klinische Laborwerte, wurden anhand der NCI-CTCAE (Version 4.03) eingestuft. Die Elemente, die nicht in den NCI-CTCAE Version 4.03 festgelegt waren, wurden anhand der unten genannten Kriterien eingestuft und in den Electronic Case Report Form (eCRF) eingegeben.

1- Mild:	Asymptomatisch oder milde Symptome; klinische oder diagnostische Beobachtungen wurden notiert, ein Eingriff wurde nicht angezeigt
2- Moderat:	Lokale oder nicht-invasive Intervention wurde angezeigt

3- Schwerwiegend:	Medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Einweisung ins Krankenhaus oder verlängerter Krankenhaus-aufenthalt
4- Lebensbedrohlich:	Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringender Eingriff angezeigt
5- Tod:	Tod, der in Zusammenhang mit dem UE steht

Weiterhin erfolgte die Darstellung und zusammenfassende Klassifizierung der UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) gemäß der MedDRA-Terminologie (Version 19.1), welche internationalen Standards entspricht.

Ein SUE war definiert als ein UE, das

- zum Tode führte,
- durch den Prüfarzt oder den Sponsor als lebensbedrohlich eingestuft wurde,
- in einer andauernden oder signifikanten Behinderung oder substanziellen Einschränkung in der Fähigkeit ein normales Leben zu führen, resultierte,
- in einer genetischen Anomalie oder einem Geburtsschaden resultierte,
- eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich machte oder
- als ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde.

Validität

Die Validität der Auswertung der in der Studie ADMIRAL aufgetretenen UE erfolgte gemäß den Verordnungen zur guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) und der International Conference on Harmonization (ICH). Die Darstellung und zusammenfassende Klassifizierung der UE nach SOC und PT erfolgte gemäß der MedDRA-Terminologie (Version 19.1), die Gruppierung nach Schweregrad anhand der anerkannten Kriterien NCI-CTCAE (Version 4.04), welche jeweils internationalen Standards entsprechen. Die in der vorliegenden Studie erhobenen sicherheitsrelevanten Endpunkte sind somit als valide anzusehen.

Patientenrelevanz

Die Verringerung therapiebedingter Nebenwirkungen führt zu einer unmittelbaren Beeinflussung des Gesundheitszustandes und wirkt sich somit auf die Lebensqualität des Patienten aus. Daher ist die Erhebung und Bewertung der UE gemäß der VerfO des G-BA und der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen (BMG 2010, IQWiG 2017).

Auswertung der Endpunkte

Alle statistischen Vergleiche wurden mittels eines zweiseitigen Tests bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt, sofern nicht ausdrücklich auf Änderungen hingewiesen wurde. Alle Nullhypothesen beinhalteten keinen Unterschied zwischen den Behandlungen. Alle alternativen Hypothesen waren, sofern nicht anders angegeben, zweiseitig.

Kontinuierliche Endpunkte

Für kontinuierliche Variablen beinhaltete die deskriptive Statistik die Anzahl der Patienten (n), den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median sowie Spanne. Bei Bedarf wurde die Verwendung anderer Perzentile (z. B. 10 %, 25 %, 75 % und 90 %) im entsprechenden Abschnitt spezifiziert.

Dichotome Endpunkte

Für dichotome Endpunkte wurden neben Häufigkeit und Prozentangaben post hoc das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risiko Differenz (RD) mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Erstlinien-AML-Therapie und vorausgewählter Salvage-Chemotherapie, mit dazugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) berechnet.

Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder-Imputation vervollständigt.

Überlebenszeitanalysen

Das Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI wurde mittels stratifizierten Cox Proportional Hazard Model berechnet. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt. Für beide Analysen waren die Stratifizierungsfaktoren Erstlinien-AML-Therapie und vorausgewählter Salvage-Chemotherapie. Es wurden Kaplan-Meier-Plots erstellt und der Median mit 95 %-KI abgeleitet.

Expositionsadjustierte Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios)

Für UE wurden neben der deskriptiven Statistik auch post hoc Effektschätzer ermittelt (OR, RR und RD). Um für eine Verzerrung durch die unterschiedlichen Behandlungszeiten in den Studienarmen zu adjustieren, wurden expositionsadjustierte Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios) zusammen mit dem approximativen 95 %-KI nach (Bender et al. 2019) berechnet. Hierbei wird die Ereignisrate aus der Anzahl der Ereignisse und der Summe der Expositionszeiten im jeweiligen Behandlungsarm bestimmt und anschließend ein Quotient der Raten der beiden Behandlungsarme gebildet. p-Werte wurden zweiseitig berechnet und basieren auf Normalverteilungsannahme.

Interimsanalyse 1

Die Interimsanalyse 1 war für den Zeitpunkt geplant, zu dem etwa 141 Patienten in den Gilteritinibarm randomisiert worden waren und sollte frühestens 112 Tage (4 Behandlungszyklen) nach Gabe der ersten Gilteritinib-Dosis oder der Randomisierung (für Patienten, die kein Gilteritinib erhielten) stattfinden. Es wurde nur der co-primäre Endpunkt der CR/CRh-Rate und die Sicherheit für Patienten des Gilteritinibarms evaluiert. Die Interimsanalyse 1 diente nur der möglichen Vorbereitung auf den regulatorischen Prozess und die Studiendurchführung wurde durch diese Analyse nicht beeinflusst.

Interimsanalyse 2 und finale Analyse

Die Interimsanalyse 2 war für den Zeitpunkt geplant, wenn etwa 50 % aller geplanten Todesfälle für diese Studie aufgetreten waren (Todesfälle = 129). Die tatsächliche Anzahl der zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 2 verstorbenen Teilnehmer betrug 139.

Basierend auf der Auswertung des OS der Interimsanalyse 2 wurde durch das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) empfohlen, die Studie ohne Änderungen fortzuführen. Die Endpunkte EFS und CR wurden in der Interimsanalyse 2 nur bei Ablehnung der Nullhypothese (kein Behandlungsunterschied) ausgewertet.

Die auf dem OS basierende finale Analyse war für den Zeitpunkt geplant, an dem 100 % der geplanten Todesfälle (Todesfälle = 258) beobachtet worden waren und wurde mit dem Datenstichtag 17.09.2018 durchgeführt. Hierbei betrug die Anzahl der in der finalen Analyse inkludierten verstorbenen Patienten 261. Dementsprechend wurden die Grenzen für das OS für die Interimsanalyse 2 und die finale Analyse angepasst.

Da die Ergebnisse der Interimsanalysen im Vergleich zur finalen Analyse keine zusätzlichen oder detaillierteren Informationen liefern, werden sie im Dossier nicht dargestellt.

Analysesets

Eine Übersicht zu den Patientenzahlen in den jeweiligen Analysesets befindet sich in Tabelle 4-7. Im Dossier werden die folgenden Populationen dargestellt:

Intention to treat (ITT)-Population

Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten. Die Patienten, wurden gemäß dem zugeordneten Behandlungsarm analysiert. Die ITT-Population wurde sowohl für die primäre Analyse der Wirksamkeitsdaten als auch für die finale Auswertung ausgewählter demografischer und krankheitsspezifischer Patientencharakteristika, Patient Reported Outcome (PRO)-Messungen und Daten zur Ressourcennutzung verwendet.

Full Analysis Set (FAS)-Population

Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit einer durch FLT3 CDx detektierten FLT3-Mutation. Alle Patienten wurden basierend auf der randomisierten Behandlung analysiert. Die FAS-Population wurde für Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsdaten in Interimsanalyse 2 und der finalen Analyse verwendet.

Per Protocol Set (PPS)-Population

Die PPS-Population umfasst alle Patienten der ITT-Population, die keines der folgenden Kriterien zum Ausschluss aus der PPS-Population erfüllten:

- Trat in die Studie ein, obwohl der Patient die Ein- oder Ausschlusskriterien verletzt hatte, wodurch möglicherweise die Beurteilung der Wirksamkeit des Studienmedikaments beeinflusst wurde
- Erhielt eine falsche Behandlung oder eine falsche Dosis
- Einnahme oder Anwendung eines ausgeschlossenen Begleitmedikaments, welches durch das Protokoll verboten wurde oder einer antileukämischen Behandlung, die durch das Protokoll verboten wurde
- Keine auswertbare Postbaseline-Bewertung des Ansprechens
- Randomisiert, aber erhielt keine Studienmedikation

- Entwicklung eines Kriteriums, das zum Ausschluss aus der Studie führte, der Patient aber nicht ausgeschlossen wurde
- Weder eine zentrale Überprüfung durch FLT3 CDx noch eine lokale FLT3-Mutation mit schnell voranschreitender Erkrankung bei der Baseline
- Kein aktives Rezidiv zur Baseline

Die endgültige Beurteilung bezüglich des Patientenausschlusses aus der PPS-Population erfolgte beim Analysis Set Classification Meeting, welches vor der Sperre der Datenbank abgehalten wurde.

Die PPS-Population wurde für Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsdaten sowie für Zusammenfassungen ausgewählter demografischer Charakteristika und Patientencharakteristika verwendet.

Safety Analysis Set (SAF)-Population

Die SAF-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Gilteritinib oder Salvage-Chemotherapie) erhielten. Die Patienten wurden anhand der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Die SAF-Population wurde für Zusammenfassungen von demografischen Charakteristika und Baseline-Charakteristika sowie aller Sicherheitsvariablen verwendet. In der SAF-Population wurden 16 Patienten der ITT-Population nicht ausgewertet, da sie keine Studienmedikation erhalten haben (ein Patient im Gilteritinibarm und 15 Patienten im Chemotherapiearm).

FLAG-IDA freie ITT (mITT)-Population

Die mITT umfasst alle randomisierten Patienten, abzüglich der Patienten, die im Kontrollarm eine Chemotherapie mit FLAG-IDA erhalten haben. Der Gilteritinibarm bleibt unberührt. Die Analysen für die mITT wurden post hoc analog zu denen der ITT-Population als Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-7: Übersicht der Analysesets

Analyseset	Intervention	Kontrolle					Studienteilnehmer Gesamt
	Gilteritinib n (%)[a]	LoDAC n (%)[a]	Azacitidin n (%)[a]	MEC n (%)[a]	FLAG-IDA n (%)[a]	Gesamt n (%)[a]	n (%)[a]
Randomisierte Patienten	247 (100,0)	17 (100,0)	32 (100,0)	33 (100,0)	42 (100,0)	124 (100,0)	371 (100,0)
Patienten, die Studien-medikation erhielten	246 (99,6)	16 (94,1)	25 (78,1)	28 (84,8)	40 (95,2)	109 (87,9)	355 (95,7)
Patienten, die keine Studien-medikation erhielten	1 (0,4)	1 (5,9)	7 (21,9)	5 (15,2)	2 (4,8)	15 (12,1)	16 (4,3)
ITT-Population	247 (100,0)	17 (100,0)	32 (100,0)	33 (100,0)	42 (100,0)	124 (100,0)	371 (100,0)
SAF-Population	246 (99,6)	16 (94,1)	25 (78,1)	28 (84,8)	40 (95,2)	109 (87,9)	355 (95,7)
FAS-Population	243 (98,4)	17 (100,0)	32 (100,0)	32 (97,0)	42 (100,0)	123 (99,2)	366 (98,7)
PPS-Population	217 (97,9)	8 (47,1)	13 (40,6)	18 (54,5)	31 (73,8)	70 (56,5)	287 (77,4)
mITT-Population	247 (100,0)	17 (100,0)	32 (100,0)	33 (100,0)	–	82 (66,1)	329 (88,7)

a: Die Prozentangaben basieren auf allen randomisierten Patienten.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Die a priori geplanten Sensitivitätsanalysen für das OS beinhalteten folgende Auswertungen:

- Die gleiche Analyse wie die primäre Analyse, aber für Patienten der FAS-Population.
- Die gleiche Analyse wie die primäre Analyse, aber für Patienten der PPS-Population.
- Verwendung eines stratifizierten Cox Proportional Hazard Model mit Stratifizierung zur Kontrolle der Reaktion auf die Erstlinien-AML-Therapie und die vorausgewählte Salvage-Chemotherapie für Patienten in der ITT.
- Die gleiche Analyse wie die primäre Analyse, aber mit Zensierung des OS bei Erhalt der HSZT.
- Die gleiche Analyse wie die primäre Analyse, aber mit Zensierung zu Beginn der ersten neuen Leukämietherapie.
- Verwendung eines stratifizierten Cox Proportional Hazard Model stratifiziert zur Kontrolle der Reaktion auf die Erstlinien-AML-Therapie und die vorausgewählte Salvage-Chemotherapie und für den Beginn einer neuen antileukämischen Therapie als zeitabhängige binäre Kovariate für Patienten in der ITT-Population (wird in Anhang 4-G präsentiert).
- Sensitivitätsanalysen mittels eines neuen Tests zur Bestimmung der Übereinstimmung zweier Überlebensfunktionen basierend auf gewichteten Differenzen von Kaplan-Meier-Plot mit Abschätzung des Unterschieds zwischen der eingeschränkten mittleren Überlebenszeit und dem 95 %-KI durch eine vorgegebene Annahmeschlusszeit von 18 Monaten. Der Zeitpunkt 18 Monate wurde festgelegt, um zu gewährleisten, dass sich eine vernünftige Anzahl von Patienten zum Datenschnitt noch unter Risiko befand (wird in Anhang 4-G präsentiert).

- Eine weitere vorab nicht geplante Auswertung des Gesamtüberlebens wurde post hoc zum Stichtag 17.05.2019 erstellt, um eine Anfrage der European Medicines Agency (EMA) zur Auswirkung der Zensierung im Chemotherapiearm supportiv näher zu beleuchten. Diese Analyse wird im Dossier nicht dargestellt, da sie nicht präspezifiziert war, nicht direkt von der EMA angefragt und zeitlich nah zur Hauptanalyse durchgeführt wurde sowie zu keinem relevanten zusätzlichen medizinischen Erkenntnisgewinn geführt hat.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS):

Die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen wurden für das EFS durchgeführt:

- Die gleiche Analyse wie die primäre Analyse, aber für Patienten der FAS-Population.
- Die gleiche Analyse wie die primäre Analyse, aber für Patienten der PPS-Population.
- Verwendung eines stratifizierten Cox Proportional Hazard Model mit Stratifizierung zur Kontrolle der Reaktion auf die Erstlinien-AML-Therapie und die vorausgewählte Salvage-Chemotherapie für Patienten in der ITT-Population.
- EFS wurde ähnlich wie für die primäre Analyse definiert. Allerdings wurde das Datum der ersten neuen antileukämischen Therapie oder der letzten Behandlungsauswertung (wenn das Datum der neuen antileukämischen Therapie nicht verfügbar war) als das Datum des Behandlungsversagens verwendet.
- Es wurde eine Sensitivitätsanalyse des EFS durchgeführt, um die Auswirkungen der Lost-to-Follow-up-Patienten auf das EFS zu bewerten. Das EFS wurde ähnlich wie für die primäre Analyse definiert. Lost-to-Follow-up und Studienabbruch durch den Patienten wurden dabei auch als EFS-Ereignis gewertet. Das Datum des Ereignisses war hierbei das Rücktrittsdatum oder das Datum der letzten Evaluation, welches am Ende der Behandlung, am Ende des 30-Tage-Follow-up oder am Ende des Langzeit-Follow-up auf dem CRF gesammelt wurde, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.
- EFS wurde ähnlich wie für die primäre Analyse definiert, aber mit den folgenden Abweichungen: Patienten, die die Behandlung abbrachen und als bestes Ansprechen nur NR erreichten, wurden als Therapieversager definiert und das Datum der Randomisierung als Datum des Ereignisses festgelegt.
- EFS wurde ähnlich wie für die primäre Analyse definiert. Allerdings wurden Patienten, die die Behandlung mit einer Beurteilung der Erkrankung abbrachen und nicht ansprachen, nicht auswertbar waren oder als bestes Ansprechen eine PR erreichten, als Therapieversager definiert und das Datum der Randomisierung als Datum des Ereignisses gewertet.

Vollständige Remissionsrate (CR-R)

Für die CR-R wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

- Die gleiche Analyse wie die primäre Analyse, aber für Patienten der FAS-Population.
- Die gleiche Analyse wie die primäre Analyse, aber für Patienten der PPS-Population.
- Die gleiche Analyse wie die primäre Analyse, aber für Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

- Die gleiche Analyse wie die primäre Analyse, aber für Patienten die mindestens eine Post-Baseline Knochenmarksuntersuchung dokumentiert hatten.
- Als Sensitivitätsanalyse wurde die CR-R vor der HSZT als Anzahl der Patienten, die CR erreichten, bevor sie eine HSZT erhielten, geteilt durch die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, definiert.
- Unstratifizierter Fisher's Exact t-Test der ITT-Population (nicht im Dossier dargestellt).

Patient Reported Outcomes (PRO)

Die Sensitivitätsanalysen zu den PRO (BFI, FACIT-Dys-SF, Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung, EQ-5D VAS und FACT-Leu) werden nicht im Dossier dargestellt, da die PRO durch die stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Studienarmen bereits in der primären Analyse nicht sicher interpretierbar sind.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden die in Tabelle 4-8 dargestellten Subgruppenanalysen inkl. Interaktionstests durchgeführt. Alle Subgruppenanalysen waren für die Endpunkte OS, CR/CRh-R, EFS und CR-R a priori definiert. Für alle weiteren Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt.

Die geforderten Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region (Zentrums- und Ländereffekte) sind als solche enthalten. Die Krankheitsschwere wird über die Subgruppen Ansprechen auf Erstlinientherapie, Salvage-Chemotherapie und zytogenetischer Risikostatus abgebildet.

Vergleiche der Behandlungsarme wurden separat für jede Ebene der Subgruppen berichtet. Sie sind nicht für Multiplizität adjustiert und daher als explorativ zu betrachten. Subgruppenanalysen wurden aufgrund der möglicherweise geringen Gruppengröße in einigen Subgruppenkategorien mittels unstratifiziertem Cox Model berechnet.

Gemäß IQWiG Methodenpapier wurden keine Subgruppenanalysen für Subgruppen mit weniger als zehn Patienten in mindestens einem Stratum oder wenn weniger als zehn Ereignisse aufgetreten waren durchgeführt (IQWiG 2017). Dies betrifft die Subgruppenanalysen der UE von besonderem Interesse, für die nur Subgruppenanalysen für die UE Erhöhung der Kreatinphosphokinase und Erhöhung der Lebertransaminase durchgeführt werden konnten.

Time to Event-Analysen der Subgruppen wurden mittels Cox Proportional Hazard Model (inkl. der Behandlung, der Subgruppen und der Interaktion) berechnet. Das HR mit 95 %-KI wurde berichtet und der Interaktions-p-Wert bestimmt. Überlebenszeitkurven und Kaplan-Meier-Schätzer wurden, wie für die Hauptanalyse beschrieben, bestimmt. Für dichotome Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen mittels Mantel-Haenszel-Test berechnet. Die Interaktion wurde mittels Breslow-Day-Test bewertet. Es wurden das OR, RR und RD mit jeweiligen 95 %-KI berechnet. Der angegebene p-Wert ist für die gesamte Vierfeldertafel gültig.

Tabelle 4-8: Subgruppenmerkmale in der Studie ADMIRAL

Subgruppenmerkmale	**Kategoriale Operationalisierung**
Altersgruppe	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	weiblich männlich
Abstammung	weiß dunkelhäutig oder Afroamerikaner asiatisch andere
Baseline ECOG PS	0 - 1 ≥ 2
Region	Nordamerika Europa (inkl. Türkei und Israel) Asien
Zentraler FLT3-Mutationstyp	nur FLT3-ITD nur FLT3-TKD FLT3-ITD + FLT3-TKD andere (unbekannt, fehlend, negativ)
Ansprechen auf die Erstlinientherapie	Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach allogener HSZT Rezidiv nach 6 Monaten nach allogener HSZT primäre Refraktärität ohne HSZT Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach CRc und keine HSZT Rezidiv nach 6 Monaten nach CRc und keine HSZT
Vorausgewählte Salvage-Chemotherapie	Chemotherapie mit hoher Intensität (FLAG-IDA oder MEC) Chemotherapie mit geringer Intensität (LoDAC oder Azacitidin)
Vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren	ja[a] nein
Zytogenetischer Risikostatus[b]	günstig intermediär ungünstig andere
a: Vorherige AML-Therapie mit Midostaurin, Sorafenib oder Quizartinib. b: Günstiger Risikostatus: inv(16), t(18,21), t(15,17), t(16,16); Intermediärer Risikostatus: normaler Karyotyp, Trisomie 6 (+6), Trisomie 8 (+8), Verlust des Y-Chromosoms; Ungünstiger Risikostatus: del5q, del7q, Monosomie 5, Monosomie 7, komplexe zytogenetische Veränderungen; andere: zytogenetischer Risikostatus nicht als günstig, intermediär oder ungünstig kategorisierbar. Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2018a, Astellas Pharma Inc. 2019a) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
ADMIRAL (2215-CL-0301) NCT02421939	ja	ja	laufend	10/2015-vsl. 12/2020	a) Gilteritinib 120 mg b) Salvage-Chemotherapie[a]
CHRYSALIS (2215-CL-0101) NCT02014558	nein	ja	abgeschlossen	10/2013-03/2018	<u>Eskalationsphase</u> a) Gilteritinib 20 mg + Voriconazol 200 mg b) Gilteritinib 40 mg c) Gilteritinib 80 mg d) Gilteritinib 120 mg e) Gilteritinib 200 mg f) Gilteritinib 300 mg g) Gilteritinib 450 mg <u>Expansionsphase</u> a) Gilteritinib 20 mg b) Gilteritinib 40 mg c) Gilteritinib 80 mg d) Gilteritinib 120 mg e) Gilteritinib 200 mg + Cephalexin f) Gilteritinib 300 mg + Midazolam
COMMODORE (2215-CL-0303) NCT03182244	nein	ja	laufend	01/2018-vsl. 11/2021	a) Gilteritinib b) Salvage-Chemotherapie[a]
a: Die Patienten erhielten entweder eine Chemotherapie mit hoher Intensität (FLAG-IDA oder MEC) oder eine Chemotherapie mit geringer Intensität (LoDAC oder Azacitidin). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 21.10.2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CHRYSALIS (2215-CL-0101) NCT02014558	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
COMMODORE (2215-CL-0303) NCT03182244	Die Studie ist laufend. Es sind noch keine Ergebnisse verfügbar.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

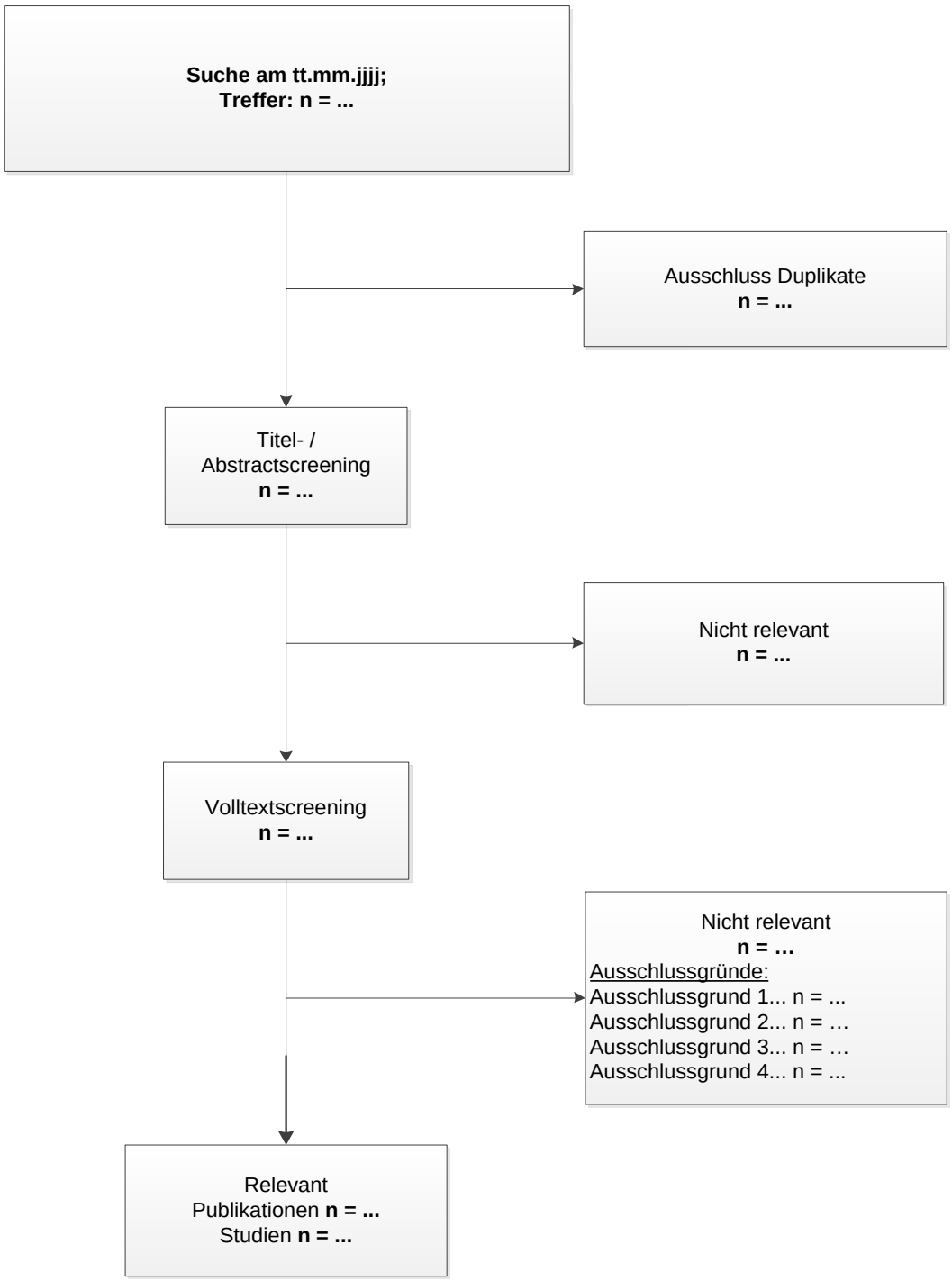


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

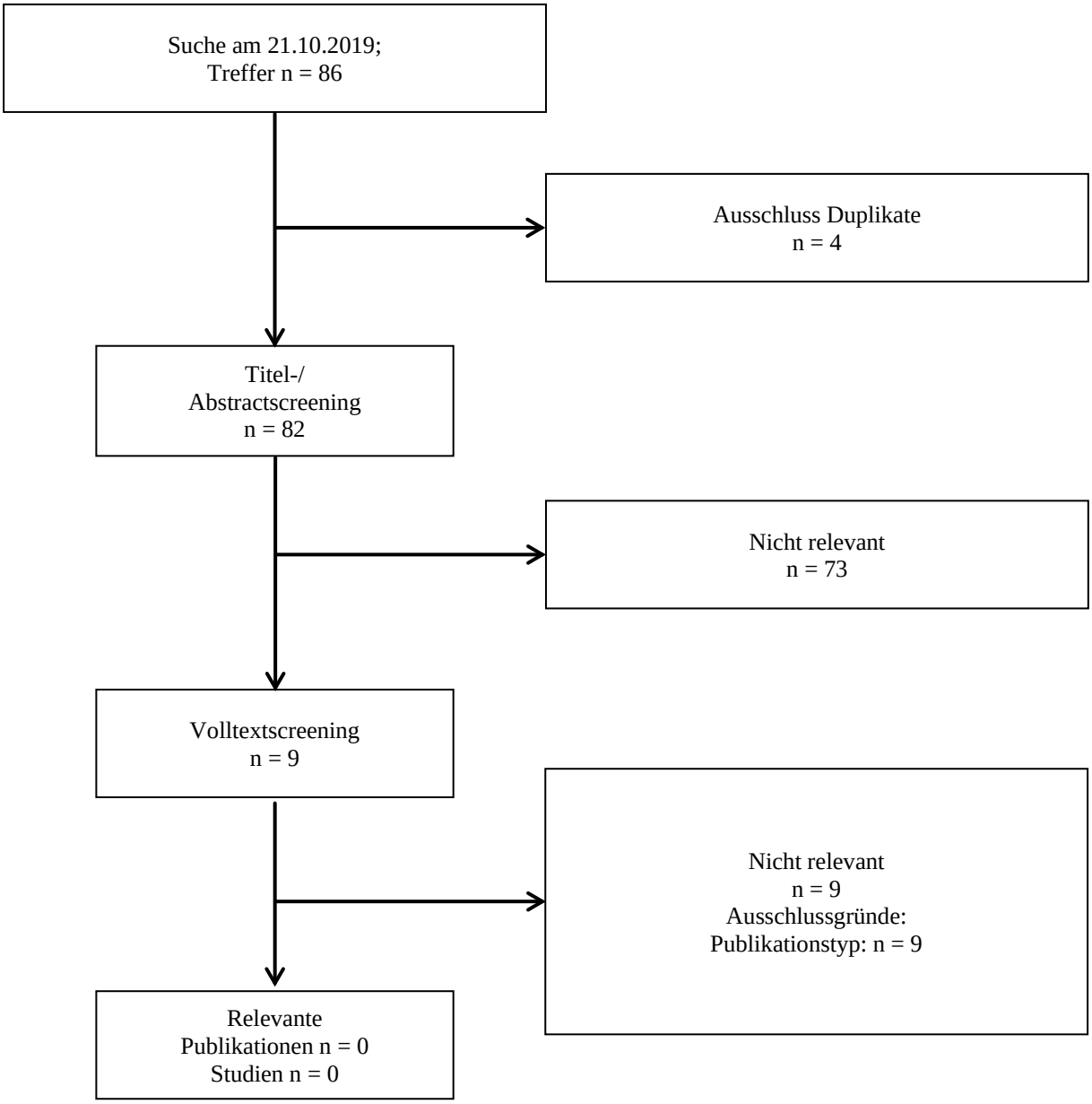


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 9 Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. Auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche wurde keine Publikation als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
ADMIRAL	Clinicaltrials.gov[b]: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019b) Clinicaltrialsregister.eu[b]: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019a) ICTRP[b]: (Astellas Pharma global Development Inc. 2019c) PharmNet.Bund[b]: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019d)	ja	nein[c]	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Es handelt sich um Registereinträge ohne Ergebnisse. Da es sich jedoch um eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers handelt, die im Dossier dargestellt wird und von der Studienberichte vorliegen, wird diese Studie hier dennoch aufgeführt.
c: Die Publikation zur Studie ADMIRAL war zum Zeitpunkt der bibliografischen Literaturrecherche noch nicht veröffentlicht.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 21.10.2019.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**Gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
n. a.	-	-	-	-	-	-
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ADMIRAL	ja	ja	nein	ja	Clinicaltrials.gov: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019b) Clinicaltrialsregister.eu: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019a) ICTRP: (Astellas Pharma global Development Inc. 2019c) PharmNet.Bund: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019d)	ja[d] (Perl et al. 2019)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Die Publikation zur Studie ADMIRAL war zum Zeitpunkt der bibliografischen Literaturrecherche noch nicht veröffentlicht.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ADMIRAL	RCT, Open Label, Phase 3 Studie mit 2:1-Randomisierung in die Studienarme ASP2215 oder Salvage-Chemotherapie, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation	Gilteritinib (n = 247) Salvage-Chemotherapie[a] (n = 124)	**Screening:** bis zu 14 Tage vor Beginn der Behandlung **Behandlung:** 28 Tage Zyklen, die fortgesetzt wurden, bis ein Abbruchkriterium erfüllt wurde **Follow-up:** 30-tägiges Follow-up nach Abschluss der Behandlung sowie ein Langzeit-Follow-up, welches alle 3 Monate für bis zu 3 Jahre nach Abschluss der Behandlung stattfand	10/2015 bis 09/2018 (erste Patientenvisite bis Datenschnitt für die finale Analyse). Die Studie wurde noch nicht beendet. Weltweite Durchführung in 107 Studienzentren in 14 Ländern Nordamerikas, Europas, Asiens und dem Rest der Welt	**Primäre Endpunkte:** - OS - CR/CRh-R **Sekundäre Endpunkte:** - EFS - LFS - CR-R - CRh-R - CRc-R - BFI - EQ-5D VAS - Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleim-hautentzündung - FACIT-Dys-SF - FACT-Leu - UE

a: Die Patienten erhielten entweder eine Chemotherapie mit hoher Intensität (FLAG-IDA oder MEC) oder eine Chemotherapie mit geringer Intensität (LoDAC oder Azacitidin).

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019a)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gilteritinib**	**Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ADMIRAL	<u>Gilteritinib</u> - 120 mg pro Tag (drei Tabletten à 40 mg, oral)	<u>LoDAC</u> - 20 mg Cytarabin zwei Mal täglich für 10 Tage, s.c. oder i.v. <u>Azacitidin</u> - 75 mg/m² Azacitidin täglich für 7 Tage, s.c. oder i.v. <u>MEC Induktionschemotherapie</u> - Mitoxantron: 8 mg/m² täglich für fünf Tage (Tag 1 bis 5), i.v. - Etoposid: 100 mg/m² täglich für fünf Tage (Tag 1 bis 5), i.v. - Cytarabin: 1.000 mg/m² täglich für fünf Tage (Tag 1 bis 5), i.v. <u>FLAG-IDA Induktionschemo-therapie</u> - G-CSF: 300 µg/m² täglich für fünf Tage (Tag 1 bis 5), s.c. oder i.v. - Fludarabin: 30 mg/m² täglich für fünf Tage (Tag 2 bis 6), i.v. - Cytarabin: 2.000 mg/m² täglich für fünf Tage (Tag 2 bis 6), i.v. - Idarubicin: 10 mg/m² täglich für drei Tage (Tag 2 bis 4)	<u>Vorbehandlung</u> Einsatz folgender Induktionschemo-therapien in der ITT-Population vor Studienbeginn: - Cytarabin (Standarddosis) + Idarubicin - Cytarabin (Hochdosis) - Cytarabin (Standarddosis) + Daunorubicin - Azacitidin - Cytarabin (Hochdosis) + Daunorubicin - Cytarabin (gering dosiert) - Cytarabin (Hochdosis) + Idarubicin - Cytarabin (Standarddosis) + Mitoxantron - Cytarabin (Standarddosis) + Daunorubicin + Cladribin - Decitabin - andere Weitere zulässige Behandlungen vor Studienbeginn: - Verwendung ausgewählter FLT3-Inhibitoren (Sorafenib, Midostaurin, Quizartinib) - HSZT <u>Begleittherapien während der Studie:</u> Ein Großteil der Patienten der ITT-Population (95,7 %) erhielt bis zum finalen Datenschnitt Begleitmedika-mente. Die am häufigsten verab-reichten Begleitmedikamente waren: - Paracetamol - Allopurinol - Aciclovir - Levofloxacin

Studie	**Gilteritinib**	**Chemotherapie**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			Des Weiteren erhielt ein Großteil der ITT-Population (41,8 %) eine nicht-medikamentöse Begleittherapie, die überwiegend der Behandlung der aufgetretenen UE diente. Zwischen den Behandlungsarmen der Studie wurden keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Verwendung von medikamentösen und nicht-medikamentösen Begleittherapien festgestellt.
Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019a) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ADMIRAL	**Behandlungsgruppen**	
	Gilteritinib (n = 247)	**Chemotherapie (n = 124)**
Geschlecht, n (%)		
weiblich	131 (53,0)	70 (56,5)
männlich	116 (47,0)	54 (43,5)
Ethnizität, n (%)		
nicht hispanisch oder Latino	221 (93,6)	116 (96,7)
hispanisch oder Latino	12 (5,1)	2 (1,7)
unbekannt	3 (1,3)	2 (1,7)
fehlend	11	4
Abstammung, n (%)		
weiß	145 (60,9)	75 (62,5)
asiatisch	69 (29,0)	33 (27,5)
dunkelhäutig oder afroamerikanisch	14 (5,9)	7 (5,8)
Hawaiianer Ureinwohner oder anderer Pazifikinsulaner	1 (0,4)	0
unbekannt	4 (1,7)	4 (3,3)
andere	5 (2,1)	1 (0,8)
fehlend	9	4

Studie ADMIRAL	**Behandlungsgruppen**	
	Gilteritinib (n = 247)	**Chemotherapie (n = 124)**
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	59,0 (14,6)	57,6 (14,8)
Median [Min; Max]	62,0 [20; 84]	61,5 [19; 85]
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	141 (57,1)	75 (60,5)
≥ 65	106 (42,9)	49 (39,5)
Region, n (%)		
Nordamerika	114 (46,2)	52 (41,9)
Europa (inkl. Türkei und Israel)	68 (27,5)	43 (34,7)
Asien	65 (26,3)	29 (23,4)
Baseline ECOG, n (%)		
0 - 1	206 (83,4)	105 (84,7)
≥ 2	41 (16,6)	19 (15,3)
Gewicht (kg)		
n	243	124
Mittelwert (SD)	72,79 (20,47)	69,91 (19,73)
Median [Min; Max]	71,0 [39,0; 157,1]	67,0 [36,5; 157,9]
Größe (cm)		
n	234	123
Mittelwert (SD)	167,25 (10,31)	166,39 (10,63)
Median [Min; Max]	167,0 [140,0; 193,0]	166,0 [137,5; 191,0]
FLT3-Mutationsstatus basierend auf dem zentralen Test FLT3 CDx, n (%)		
nur FLT3-ITD	215 (87,0)	113 (91,1)
nur FLT3-TKD	21 (8,5)	10 (8,1)
FLT3-ITD und FLT3-TKD	7 (2,8)	0 (0,0)
andere (negativ)	4 (1,6)	1 (0,8)
Vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren, n (%)[a]		
nein	215 (87,0)	110 (88,7)
ja	32 (13,0)	14 (11,3)

Studie ADMIRAL	Behandlungsgruppen	
	Gilteritinib (n = 247)	**Chemotherapie (n = 124)**
Zytogenetischer Risikostatus[b], n (%)		
intermediär	182 (73,7)	89 (71,8)
ungünstig	26 (10,5)	11 (8,9)
günstig	4 (1,6)	1 (0,8)
andere	35 (14,2)	23 (18,5)

Population: alle Patienten, die randomisiert wurden (ITT-Population). Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Anzahl an Patienten mit erhobenem Wert.

a: Die vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren ist als „ja“ definiert, wenn der Patient eine vorherige AML-Therapie in Form von Midostaurin, Sorafenib oder Quizartinib erhielt. Wenn nicht, wird der vorherigen Verwendung von FLT3-Inhibitoren „nein“ zugeordnet.
b: Günstiger Risikostatus: inv(16), t(18,21), t(15,17), t(16,16); Intermediärer Risikostatus: normaler Karyotyp, Trisomie 6 (+6), Trisomie 8 (+8), Verlust des Y-Chromosoms; Ungünstiger Risikostatus: del5q, del7q, Monosomie 5, Monosomie 7, komplexe zytogenetische Veränderungen; andere: zytogenetischer Risikostatus nicht als günstig, intermediär oder ungünstig kategorisierbar.

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019a)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie ADMIRAL ist eine randomisierte, kontrollierte, multinationale, multizentrische, Open Label, Phase 3 Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Gilteritinib im Vergleich zu Salvage-Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML und FLT3-Mutation untersuchte. Die 371 Studienteilnehmer wurden durch eine interaktive Antworttechnologie (IRT) in einem Verhältnis von 2:1 auf die Studienarme randomisiert (247 Teilnehmer in den Gilteritinibarm und 124 Teilnehmer in den Salvage-Chemotherapiearm), stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie und vorausgewählte Art der Chemotherapie. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen ausgeglichen und es lag keine relevante Heterogenität vor. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-15 im Detail dargestellt.

Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie (FLAG-IDA oder MEC) erhielten, wurden nach einem Zyklus hinsichtlich des Behandlungserfolges untersucht. Bei Erreichen eines CR, CRi oder CRp konnte der Prüfarzt noch einen zweiten Zyklus des jeweiligen Chemotherapieregimes verabreichen. Bei Ausbleiben eines Ansprechens oder bei Progress nach dem ersten Zyklus erhielt der Patient keine weitere Studienintervention.

Patienten, die ein entsprechendes Ansprechen erreichten und für die ein Stammzellspender verfügbar war, konnten sich im Studienverlauf einer HSZT unterziehen. Die Gabe von Gilteritinib wurde hierbei gestoppt und konnte nach der HSZT wieder aufgenommen werden.

Weitere Details zum Studiendesign sowie den Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E beschrieben.

Intervention und Vergleichstherapie

Im Interventionsarm erhielten die Teilnehmer oral 120 mg Gilteritinib pro Tag (drei Tabletten à 40 mg) in kontinuierlichen 28 Tage-Zyklen. Die Einnahme erfolgte am Morgen, möglichst immer zur selben Zeit und mit einem Abstand von einer Stunde zur nächsten Mahlzeit oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Die Patienten nahmen Gilteritinib zuhause ein, sofern keine Klinikvisite geplant war. Die Behandlung wurde so lange fortgesetzt, bis eines der Abbruchkriterien erfüllt wurde.

Patienten der Kontrollgruppe wurden mit einer Salvage-Chemotherapie behandelt. Der Prüfarzt entschied vor der Randomisierung, ob ein Patient im Falle einer Randomisierung in den Chemotherapiearm eine Chemotherapie mit hoher oder niedriger Dosierung erhalten würde.

Alle Chemotherapie-Regime wurden als 28 Tage-Zyklen nach institutionellen Richtlinien verabreicht. Dabei waren die Optionen auf LoDAC, Azacitidin, MEC-Induktions-chemotherapie und FLAG-IDA-Induktionschemotherapie beschränkt (Tabelle 4-14). Patienten, die eine niedrig dosierte Chemotherapie mit LoDAC oder Azacitidin erhielten, setzten die Behandlung fort, bis ein Abbruchkriterium erfüllt war. Patienten, die eine Chemotherapie mit hoher Dosis (MEC oder FLAG-IDA) erhielten, wurden zunächst für einen Zyklus behandelt und der Behandlungserfolg nach 15 Tagen ausgewertet. Im Falle, dass die Knochenmarkzellularität größer als 20 % mit mindestens einer 50 %-igen Reduktion der Blasten war, erhielt der Patient einen zweiten Zyklus Chemotherapie. Lag die Knochenmark-zellularität zwischen 5 % und 20 % entschied der Prüfarzt, ob ein zweiter Zyklus angezeigt war oder der Patient weiter bezüglich einer Verbesserung beobachtet wurde. Bei einer Knochenmarkzellularität unter 5 % wurde der Patient weiter hinsichtlich einer Verbesserung beobachtet. Patienten, die eine CR, CRi oder CRp erreichten, konnte der Prüfarzt einen zweiten Zyklus Chemotherapie verabreichen. Patienten mit keinem Ansprechen oder einem Progress nach dem ersten Zyklus brachen die Studienbehandlung ab.

Endpunkte

Primäre Endpunkte der Studie ADMIRAL waren das Gesamtüberleben (OS) und die Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh). Die sekundären Endpunkte umfassten Ereignisfreies Überleben (EFS), Leukämiefreies Überleben (LFS), Remission, Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS sowie Symptomatik anhand des BFI, FACIT-Dys-SF und Fragebögen zu Schwindel und Mundschleim-hautentzündung sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben durch den Fragebogen FACT-Leu, und die Erhebung der UE.

Analysezeitraum

Die Patienten wurden nach Abschluss der Behandlung (Gilteritinib oder Salvage-Chemotherapie) 30 Tage lang beobachtet. Anschließend gingen die Patienten in das Langzeit-Follow-up über, in dem sie alle drei Monate für bis zu drei Jahre nachbeobachtet wurden. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die in der Zeit vom 20.10.2015 (erster Patientenbesuch) bis zum 17.09.2018 (Datenschnitt für die finale Analyse) erhoben wurden.

Da die meisten Patienten im Chemotherapiearm gemäß Protokoll die Behandlung nach dem zweiten Zyklus beendet haben, betrug die mediane Behandlungszeit im Chemotherapiearm 28 Tage während Patienten im Gilteritinibarm im median 126 Tage behandelt wurden.

Tabelle 4-16 zeigt die Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zyklus mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Mehrheit der Patienten im Chemotherapiearm erhielt nur im ersten Zyklus eine Studienmedikation und nach dem achten Behandlungszyklus hatten alle Patienten die Studie beendet (siehe auch vorheriger Abschnitt). Im Gilteritinibarm hingegen erhielten die Patienten länger die Intervention, teilweise sogar über mehr als zwei Jahre hinaus.

Die unterschiedlich langen Behandlungszeiten in den Studienarmen führen zu keiner Verzerrung der Time to Event-Analysen.

Tabelle 4-16: Anzahl der Patienten in den Therapiearmen über den Studienverlauf

Zyklus	Gilteritinib (N = 247) n[a] (%)	Chemotherapie (N = 124) n[a] (%)
1	246 (99,6)	109 (87,9)
2	230 (93,1)	18 (14,5)
3	192 (77,7)	9 (7,3)
4	149 (60,3)	7 (5,6)
5	120 (48,6)	6 (4,8)
6	106 (42,9)	3 (2,4)
7	95 (38,5)	1 (0,8)
8	81 (32,8)	0
9	70 (28,3)	0
10	54 (21,9)	0
11	52 (21,1)	0
12	45 (18,2)	0
13	40 (16,2)	0
14	36 (14,2)	0
15	33 (13,4)	0
16	32 (13,0)	0

Zyklus	Gilteritinib (N = 247) n[a] (%)	Chemotherapie (N = 124) n[a] (%)
17	25 (10,1)	0
18	22 (8,9)	0
19	21 (8,5)	0
20	19 (7,7)	0
21	12 (84,9)	0
22	11 (4,5)	0
23	9 (3,6)	0
24	6 (2,4)	0
25	6 (2,4)	0
26	6 (2,4)	0
27	6 (2,4)	0
28	4 (1,6)	0
29	2 (0,8)	0
30	2 (0,8)	0
31	1 (0,4)	0
32	1 (0,4)	0
33	1 (0,4)	0
34	1 (0,4)	0
35	1 (0,4)	0

a: Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments zum jeweiligen Zyklus erhalten haben. Die Prozentangaben beziehen sich auf die ITT-Population.

Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019)

Es waren zwei Interimsanalysen geplant. Die erste Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem 142 Patienten randomisiert waren und mindestens 112 Behandlungstage erreicht hatten (Datenschnitt 04.08.2017). Die zweite Interimsanalyse war geplant sobald ungefähr 50 % der erwarteten Todesfälle aufgetreten waren. Durchgeführt wurde die Interimsanalyse bei 139 Todesfällen mit einem Datenschnitt am 18.09.2017. Die zweite Interimsanalyse diente der Entscheidung, ob die Studie frühzeitig beendet werden muss.

Im Gilteritinibarm hatten zum Zeitpunkt der finalen Analyse (17.09.2018) 84,6 % (209/247) der Patienten in der ITT-Population die Behandlung abgebrochen. Die häufigsten Gründe hierfür waren fortschreitende Erkrankung (70/247; 28,3 %), Tod (36/247; 14,6 %) und Rezidiv (33/247; 13,4 %). Aufgrund eines UE haben 23,6 % (58/246) Patienten der SAF-Population die Behandlung beendet. Im Chemotherapiearm brachen alle Patienten der ITT-Population die Behandlung ab. Die häufigsten Gründe waren fehlende Wirksamkeit der Behandlung (31/124; 25,0 %), Beendigung der Teilnahme durch den Patienten (24/124; 19,4 %), Studienende (Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie erhielten, hatten entweder nach einem Zyklus ein CRc erreicht und wurden nicht weiter behandelt, oder hatten zwei Behandlungszyklen abgeschlossen) (19/124; 15,3 %) oder fortschreitende Erkrankung (16/124: 12,9 %).

Insgesamt erreichten 89,2 % (331/371) der Patienten das Ende der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit (83,3 % (207/247) im Gilteritinibarm und 100,0 % (124/124) im Chemotherapiearm) und 76,8 % (285/371) der Patienten beendeten das Langzeit-Follow-Up (72,1 % (178/247) im Gilteritinibarm und 86,3 % (107/124) im Chemotherapiearm). Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 17.09.2018 erhielten 38 Patienten, die sich in Abhängigkeit vom Aufnahmezeitpunkt in die Studie in unterschiedlichen Behandlungszyklen befanden, weiterhin Gilteritinib.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung waren keine Daten für die Charakteristika von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML und FLT3-Mutation in Deutschland verfügbar. Für die Studie ADMIRAL wurden weltweit Teilnehmer rekrutiert. Hierbei wurden über 70 % der Patienten in Europa, Kanada und den USA eingeschlossen. Da keine Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen diesen Bevölkerungsgruppen und der deutschen Population vorliegen, kann von einer hinreichenden Vergleichbarkeit des Versorgungskontextes und damit, im Rahmen der Unsicherheit der Übertragung klinischer Daten, grundsätzlich von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

In der Studie ADMIRAL wurden 40 Patienten des Salvage-Chemotherapiearms mit FLAG-IDA behandelt. Es handelt sich hierbei um eine Kombinationstherapie aus Fludarabin, Cytarabin, einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und Idarubicin. In den aktuellen Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und des ELN wird das FLAG-IDA-Therapieregime für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML empfohlen (Döhner et al. 2017, NCCN 2019). Im Rahmen des G-BA Beratungsgesprächs vom 13.12.2018 wurde FLAG-IDA nicht als zVT benannt, da die Verwendung von Fludarabin im Anwendungsgebiet von Gilteritinib als nicht zulassungskonform durch den G-BA eingestuft wurde (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2). Daher wurde für das vorliegende Dossier eine zusätzliche Analyse für das OS durchgeführt, bei der die mit FLAG-IDA behandelten Patienten aus dem Chemotherapiearm ausgeschlossen wurden. Diese Population wird jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, bestätigt jedoch die Ergebnisse der ITT-Population.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ADMIRAL	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie ADMIRAL erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme mittels einer IRT. Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es gab keine sonstigen verzerrenden Aspekte.

Es handelt sich bei der Studie ADMIRAL um eine Open Label Studie, bei der weder Patienten noch behandelnde Personen gegenüber der Studienintervention verblindet waren. Da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt im gleichen Maße vom offenen Studiendesign beeinflusst werden, erfolgt eine Einschätzung einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene und wird nicht auf Studienebene diskutiert.

Vor dem Hintergrund der hier beschriebenen Aspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gesamtüberleben**	**EFS**	**LFS**	**Remission**	**BFI**	**FACIT-Dys-SF**	**Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung**	**EQ-5D VAS**	**FACT-Leu**	**UE**
ADMIRAL	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.										

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
ADMIRAL	Das OS war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Patienten, für die nach Abschluss der Nachbeobachtung nicht bekannt war, ob sie verstorben waren, wurden am letzten bekannten Tag, an dem sie noch Kontakt mit dem Studienpersonal hatten, zensiert. Patienten, die die Nachbeobachtung abgeschlossen hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite zensiert. Das HR (inkl. 95 %-KI) des OS wurde mittels stratifizierten Cox Proportional Hazard Model berechnet. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt. Für beide Analysen waren die Stratifizierungsfaktoren Erstlinien-AML-Therapie und vorausgewählte Salvage-Chemotherapie. Für den Endpunkt OS wurden darüber hinaus die in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRAL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, jedoch ist der Tod ein objektives Kriterium. Es ist nicht davon auszugehen, dass die Kenntnis der Gruppenzuteilung die Ergebnisse des Endpunktes beeinflusst hat.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das Gesamtüberleben wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten umfasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt OS ist ein harter Endpunkt, der auf dem objektiven Kriterium Tod basiert. Da das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen verzerrenden Aspekte vorlagen, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	**Gilteritinib**		**Chemotherapie**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c,d]**
	n[a]/N[b] (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n[a]/N[b] (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	
ITT-Population					
Hauptanalyse	171/247 (69,2)	9,3 [7,7; 10,7]	90/124 (72,6)	5,6 [4,7; 7,3]	0,637 [0,490; 0,830]; 0,0007
Sensitivitätsanalysen					
FAS-Population	167/243 (68,7)	9,3 [7,7; 10,6]	89/123 (72,4)	5,6 [4,7; 7,1]	0,637 [0,488; 0,830]; 0,0008
PPS-Population	145/217 (66,8)	10,3 [8,7; 11,1]	47/70 (67,1)	7,8 [6,1; 9,5]	0,841 [0,600; 1,180]; 0,3154
Zensierung bei HSZT	142/247 (57,5)	8,3 [6,7; 10,2]	84/124 (67,7)	5,3 [4,3; 6,1]	0,575 [0,434; 0,762]; 0,0001
Zensierung bei neuer antileukämischer Therapie	83/247 (33,6)	14,9 [11,4; n. e.]	48/124 (38,7)	5,8 [4,3; 8,0]	0,447 [0,312; 0,639]; < 0,0001[e,f]
mITT-Population	171/247 (69,2)	9,3 [7,7; 10,7]	63/82 (76,8)	5,0 [3,4; 6,0]	0,510 [0,375; 0,694]; < 0,0001

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Model.
d: p-Wert berechnet mittels zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.
e: HR berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox Proportional Hazard Model.
f: p-Wert berechnet mittels zweiseitigem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test.
n. e.: nicht erreicht, weil weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis hatten oder eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 nicht unterschritten wurde

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019a)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

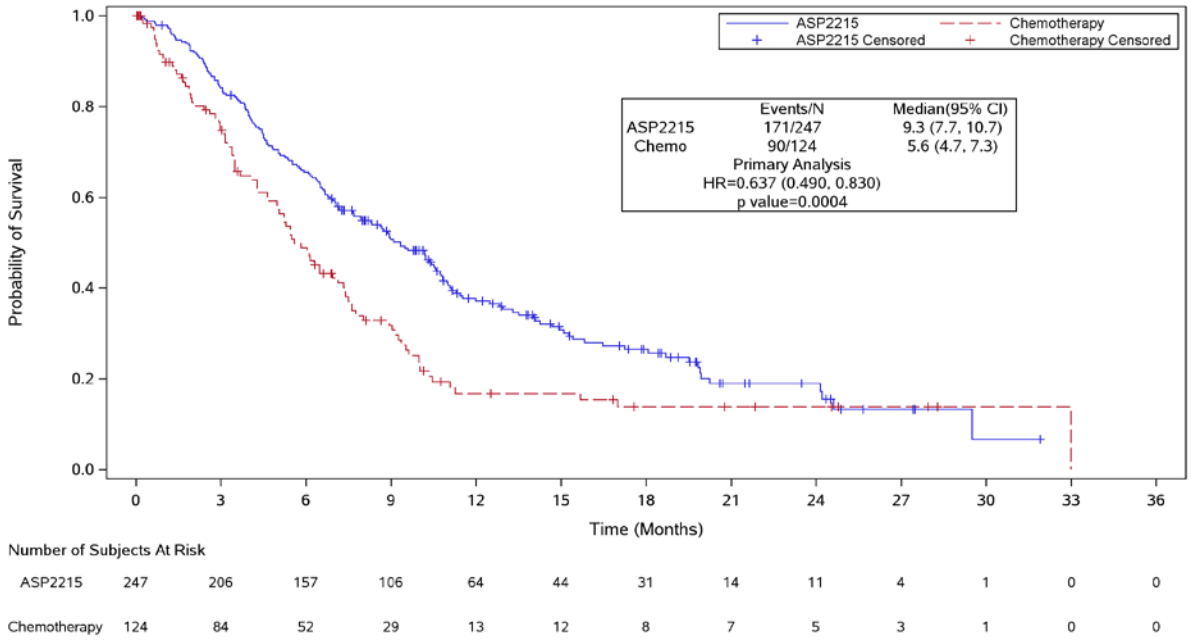


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018
HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Model. p-Wert berechnet mittels einseitigem Log-Rank-Test.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

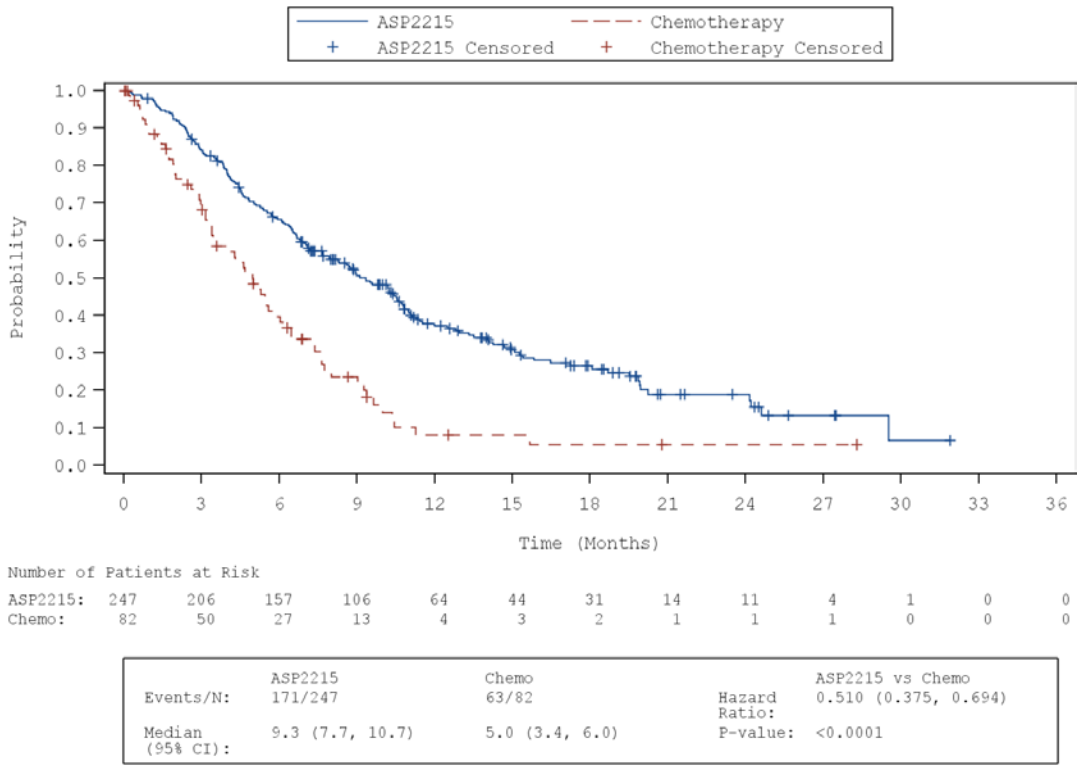


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarm (mITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018
HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Model. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das mediane OS beträgt in der ITT-Population bei der Behandlung mit Gilteritinib 9,3 Monate und bei der Behandlung mit Chemotherapie 5,6 Monate. Dieser Vorteil ist statistisch signifikant mit einem HR von 0,637 zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,637 [0,490; 0,830]; p = 0,0007). In Abbildung 4-3 sind die Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse für die ITT-Population dargestellt. Die Kurven trennen sich bereits frühzeitig zugunsten von Gilteritinib.

Das mediane OS beträgt in der mITT-Population bei der Behandlung mit Gilteritinib 9,3 Monate und bei der Behandlung mit Chemotherapie 5,0 Monate. Dieser Vorteil ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,510 [0,375; 0,694]; p < 0,0001). Abbildung 4-4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Hauptanalyse der mITT-Population.

Zusätzlich zu dieser Hauptanalyse wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen für die ITT-Population durchgeführt, die den Überlebensvorteil für Gilteritinib unterstreichen. Bei der Sensitivitätsanalyse der FAS-Analysepopulation beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit im Gilteritinib-Behandlungsarm 9,3 Monate, wohingegen bei einer Chemotherapiebehandlung nur eine mediane Überlebenszeit von 5,6 Monaten erreicht wird. Das HR [95 %-KI] ist mit einem Wert von 0,637 [0,488; 0,830]; p = 0,0008 statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib.

In der Sensitivitätsanalyse basierend auf der PPS-Analysepopulation zeigte sich ein längeres medianes Gesamtüberleben von 10,3 Monaten im Gilteritinibarm gegenüber 7,8 Monaten im Chemotherapiearm. Ein statistisch signifikanter Unterschied kann zwischen den Therapiearmen in der PPS-Population allerdings nicht festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,841 [0,600; 1,180]; p = 0,3154). Die mediane Gesamtüberlebenszeit bei der Sensitivitätsanalyse zur Zensierung bei HSZT beträgt bei Gilteritinibbehandlung 8,3 Monate und bei Chemotherapiebehandlung 5,3 Monate. Das HR [95 %-KI] ist mit einem Wert von 0,575 [0,434; 0,762]; p = 0,0001 zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib statistisch signifikant. Bei der Sensitivitätsanalyse zur Zensierung bei einer neuen antileukämischen Therapie beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit bei der Behandlung mit Gilteritinib 14,9 Monate und bei der Behandlung mit Chemotherapie 5,8 Monate. Der Unterschied zwischen beiden Therapiearmen ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,447 [0,312; 0,639]; p < 0,0001).

Die Kaplan-Meier-Plots der Sensitivitätsanalysen sowie weitere durchgeführte Sensitivitätsanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes Ereignisfreies Überleben (EFS)

Studie	Operationalisierung
ADMIRAL	Das EFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines dokumentierten Rezidivs (ausgenommen Rezidiv nach partieller Remission), Therapieversagen oder Tod. Bei Auftreten eines Rezidivs oder Tod wurde ein EFS-Ereignis zum Zeitpunkt des Ereignisses als Rezidiv oder Tod erhoben. Bei Nichterreichen einer CR, CRp oder CRi während der Behandlungsphase lag ein EFS aufgrund von Therapieversagen vor, wobei als der Zeitpunkt des Ereignisses das Datum der Randomisierung angegeben wird. Patienten, für die nicht bekannt war, ob sie ein Rezidiv oder Therapieversagen erlitten hatten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten rezidivfreien Studienvisite, zensiert. Zum Zeitpunkt der HSZT erfolgte keine Zensierung. Das HR des EFS wurde mittels stratifizierten Cox Proportional Hazard Model berechnet. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt. Für beide Analysen waren die Stratifizierungsfaktoren Erstlinien-AML-Therapie und vorausgewählte Salvage-Chemotherapie. Für den Endpunkt EFS wurden darüber hinaus die in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRAL	niedrig	nein	ja	ja	Ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, jedoch sind der Tod wie oben beschrieben sowie ein Therapieversagen und das Auftreten eines Rezidivs durch die Feststellung durch Laborparametern anhand der IWG-Kriterien objektiv erkennbar (Abschnitt 4.2.5.2). Es ist nicht davon auszugehen, dass die Kenntnis der Zuteilung die Ergebnisse des Endpunktes beeinflusst hat.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Das EFS wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten umfasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt EFS konnte objektiv erhoben werden. Da das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen verzerrenden Aspekte vorlagen, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben (EFS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	**Gilteritinib**		**Chemotherapie**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c,d]**
	n[a]/N[b] (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n[a]/N[b] (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	
ITT-Population					
Hauptanalyse	189/247 (76,5)	2,8 [1,4; 3,7]	62/124 (50,0)	0,7 [0,2; n. e.]	0,793 [0,577; 1,089]; 0,0830
Sensitivitätsanalysen					
FAS-Population	186/243 (76,5)	2,8 [1,4; 3,7]	62/123 (50,4)	0,7 [0,2; n. e.]	0,788 [0,573; 1,083]; 0,0758
PPS-Population	166/217 (76,5)	3,1 [1,6; 4,1]	44/70 (62,9)	< 0,1 [n. e.; n. e.]	0,551 [0,378; 0,803]; 0,0047

Studie ADMIRAL	Gilteritinib		Chemotherapie		HR [95 %-KI]; p-Wert[c,d]
	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
Beginn neuer antileukämischer Therapie als Zeitpunkt des Therapieversagens	189/247 (76,5)	4,6 [3,8; 5,2]	62/124 (50,0)	1,6 [1,3; 2,2]	0,266 [0,193; 0,368]; < 0,0001
Lost-to-Follow-up als Ereignis	191/247 (77,3)	2,6 [1,4; 3,7]	70/124 (56,5)	0,7 [0,2; 1,6]	0,743 [0,550; 1,005]; 0,0214
Bestes Ansprechen NR als Therapieversagen	180/247 (72,9)	3,7 [2,9; 4,6]	57/124 (46,0)	1,0 [0,6; n. e.]	0,596 [0,424; 0,836]; 0,0021
Bestes Ansprechen PR, NR oder nicht auswertbar als Therapieversagen	190/247 (76,9)	2,6 [1,4; 3,7]	65/124 (52,4)	0,7 [< 0,1; 1,6]	0,747 [0,547; 1,022]; 0,0330

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Model.
d: p-Wert berechnet mittels zweiseitigem stratifizierten Log-Rank-Test.
n. e.: nicht erreicht, weil weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis hatten oder eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 nicht unterschritten wurde.

Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

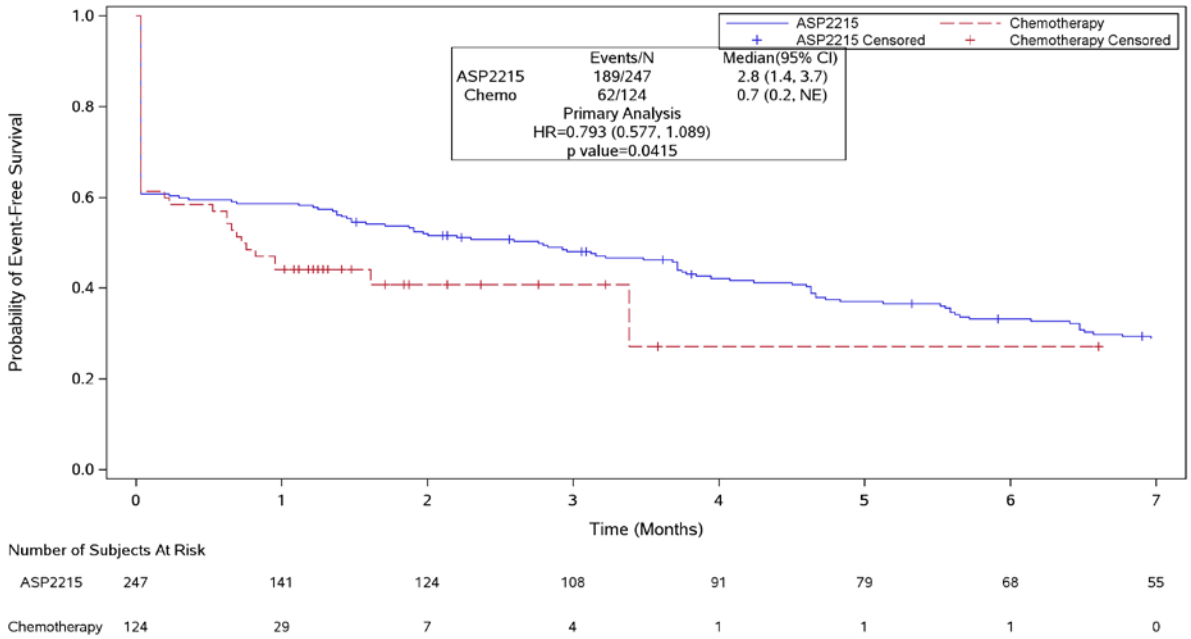


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot des Ereignisfreien Überlebens (EFS) nach Behandlungsarm (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018
HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Model. p-Wert berechnet mittels einseitigem Log-Rank-Test.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das mediane EFS beträgt in der ITT-Population bei Gilteritinibbehandlung 2,8 Monate und bei Chemotherapiebehandlung 0,7 Monate. Zwischen den Therapiearmen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,793 [0,577; 1,089]; p = 0,0830).

In Abbildung 4-5 ist der Kaplan-Meier-Plot der Hauptanalysen des EFS für die ITT-Population dargestellt. Die Kurven trennen sich bereits zu Beginn der Studie zugunsten von Gilteritinib.

Für die ITT-Population wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Bei der Sensitivitätsanalyse für die FAS-Population beträgt das mediane EFS 2,8 Monate bei Behandlung mit Gilteritinib und 0,7 Monate für die Behandlung mit Chemotherapie. Ein statistisch signifikanter Unterschied kann zwischen den Behandlungsarmen nicht festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,788 [0,573; 1,083]; p = 0,0758). Bei der Sensitivitätsanalyse der PPS-Population liegt das mediane EFS bei einer Gilteritinibbehandlung bei 3,1 Monaten und bei einer Chemotherapiebehandlung bei < 0,1 Monaten. Das HR [95 %-KI] ist mit einem Wert von 0,551 [0,378; 0,803]; p = 0,0047 statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib. Das mediane EFS bei der Sensitivitätsanalyse des Beginns einer neuen antileukämischen Therapie als Zeitpunkt des Therapieversagens liegt bei der Behandlung mit Gilteritinib bei 4,6 Monaten und bei der Behandlung mit Chemotherapie bei 1,6 Monaten. Zwischen den Behandlungsarmen kann ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib festgestellt werden (HR [95 %-KI]: 0,266 [0,193; 0,368]; p < 0,0001).

Bei der Sensitivitätsanalyse zum Lost-to-Follow-up als Ereignis beträgt das mediane EFS 2,6 Monate im Behandlungsarm mit Gilteritinib, wohingegen bei einer Behandlung mit Chemotherapie das mediane EFS bei 0,7 Monaten liegt. Der Unterschied ist zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,743 [0,550; 1,005]; p = 0,0214). Bei einer weiteren Sensitivitätsanalyse bezogen auf bestes Ansprechen NR als Therapieversagen beträgt das mediane EFS 3,7 Monate bei Gilteritinibbehandlung und 1,0 Monate bei Chemotherapiebehandlung. Das HR [95 %-KI] ist mit einem Wert von 0,596 [0,424; 0,836]; p = 0,0021 statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib. Das mediane EFS bei der Sensitivitätsanalyse bezogen auf bestes Ansprechen NR oder nicht auswertbar als Therapieversagen beträgt bei Behandlung mit Gilteritinib 2,6 Monate und bei Behandlung mit Chemotherapie 0,7 Monate. Der Vorteil zugunsten von Gilteritinib ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,747 [0,547; 1,022]; p = 0,0330).

Die Kaplan-Meier-Plots der Sensitivitätsanalysen sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.2 Leukämiefreies Überleben (LFS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes Leukämiefreies Überleben (LFS)

Studie	Operationalisierung
ADMIRAL	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 Studienvisite, zensiert. In die Analyse flossen nur Patienten der ITT-Population ein, die ein CRc erreicht hatten. Das HR des LFS wurde mittels stratifizierten Cox Proportional Hazard Model berechnet. Der p-Wert wurde mit einem Wald-Test bestimmt. Für beide Analysen waren die Stratifizierungs-faktoren Erstlinien-AML-Therapie und vorausgewählte Salvage-Chemotherapie.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Leukämiefreies Überleben (LFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRAL	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, jedoch sind der Tod sowie das Auftreten eines Rezidivs durch die Feststellung mittels Laborparametern anhand der IWG-Kriterien objektiv erkennbar (Abschnitt 4.2.5.2). Es ist nicht davon auszugehen, dass die Kenntnis der Zuteilung die Ergebnisse des Endpunktes beeinflusst hat.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

In die Auswertung des LFS flossen die Patienten der ITT-Population ein, die ein CRc erreichten. Dies waren 134 Patienten der ITT-Population im Gilteritinibarm und 27 Patienten der ITT-Population im Chemotherapiearm. Somit beträgt der Nichtberücksichtigungsanteil mehr als 5 %. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt und die initiale Randomisierung aufgebrochen.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt LFS konnte objektiv erhoben werden und es lagen keine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Da jedoch das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Leukämiefreies Überleben (LFS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Leukämiefreies Überleben (LFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	**Gilteritinib**		**Chemotherapie**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c,d]**
	n[a]/N[b] (%)	**Median (Monate) [95 %-KI]**	**n[a]/N[b] (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**	
ITT-Population					
Hauptanalyse	95/134 (70,9)	4,4 [3,6; 5,2]	14/27 (51,9)	6,7 [2,9; 8,5]	1,024 [0,543; 1,931]; 0,9428

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Patienten mit bestem Ansprechen CRc aus ITT-Population.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Model, stratifiziert nach Ansprechen auf Erstlinien-AML-Therapie und vorausgewählter Salvage-Chemotherapie.
d: p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

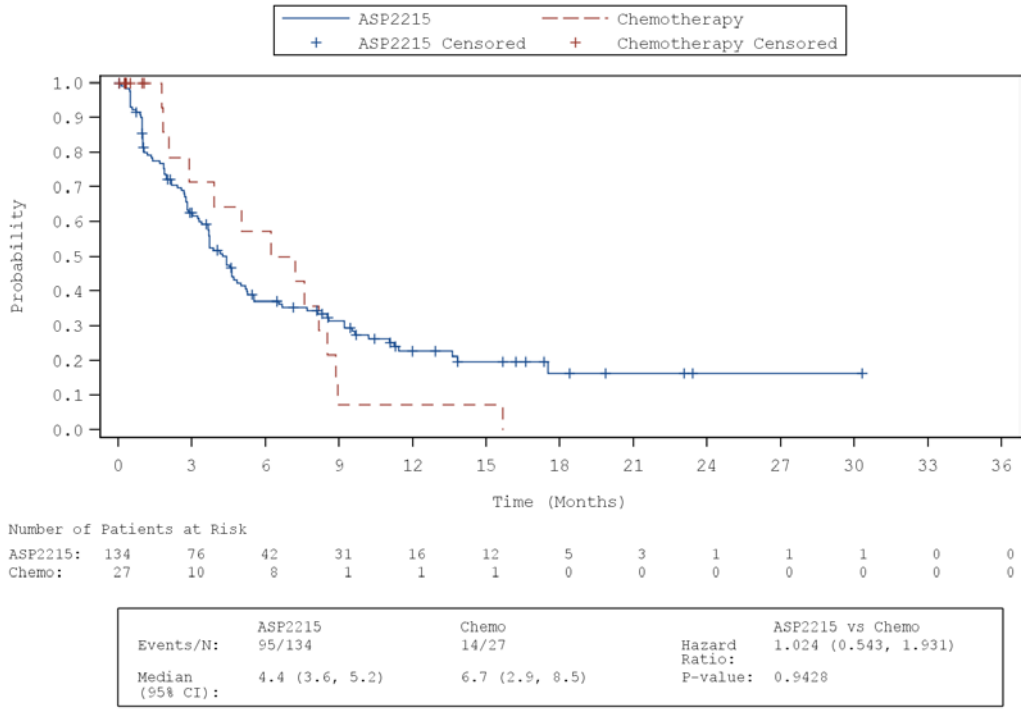


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot des Leukämiefreien Überlebens (LFS) nach Behandlungsarm (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018
HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Model. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das mediane LFS beträgt in der ITT-Population bei Gilteritinibbehandlung 4,4 Monate und bei Chemotherapiebehandlung 6,7 Monate. Zwischen den Therapiearmen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,024 [0,543; 1,931]; p = 0,9428).

Abbildung 4-6 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das LFS der ITT-Population.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.3 Remission – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes Remission

Studie	Operationalisierung
ADMIRAL	Remission Rate der vollständigen Remission (CR-R) und Rate der zusammengesetzten, vollständigen Remission (CRc-R) Die Rate der vollständigen Remission (CR-R) wurde als Anzahl der Patienten, die als bestes Ansprechen CR erreichten, geteilt durch die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, definiert. Analog hierzu wurde die zusammengesetzte, vollständige Remissionsrate (CRc-R) als Anzahl der Patienten, die als bestes Ansprechen CRc erreichten (CR, CRp oder CRi), geteilt durch die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, definiert. Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh-R) Die Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh-R) wurde als Anzahl der Patienten, die CRh bei einer der Postbaseline-Studienvisiten erreichten und als bestes Ansprechen nicht CR hatten, geteilt durch die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, definiert. Die Remissionskriterien sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Für dichotome Endpunkte wurden post hoc das OR, das RR und die RD mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Erstlinien-AML-Therapie und vorausgewählter Salvage-Chemotherapie, berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRAL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, jedoch ist das Auftreten eines Rezidivs über die Definition von Laborparametern objektiv feststellbar. Es ist nicht davon auszugehen, dass die Kenntnis der Zuteilung die Ergebnisse des Endpunktes beeinflusst hat.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Endpunkte Rate der vollständigen Remission (CR-R), Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh-R) und Rate der zusammengesetzten, vollständigen Remission (CRc-R) wurden anhand der ITT-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Endpunkte zur Remission konnten objektiv erhoben werden und es lagen keine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstigen verzerrenden Aspekte vor. Für die Raten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Remission" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Rate der vollständigen Remission (CR-R) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	**Gilteritinib**	**Chemotherapie**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD (%) [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
	n[a]/N[b] (%)	**n[a]/N[b] (%)**				
ITT-Population						
Hauptanalyse	52/247 (21,1)	13/124 (10,5)	2,34 [1,21; 4,53]	2,01 [1,15; 3,51]	10,61 [3,30; 17,92]	0,0107
Sensitivitätsanalysen						
FAS-Population	50/243 (20,6)	13/123 (10,6)	2,25 [1,16; 4,36]	1,95 [1,11; 3,41]	10,07 [2,71; 17,42]	0,0154
PPS-Population	50/217 (23,0)	13/70 (18,6)	1,40 [0,70; 1,80]	1,30 [0,75; 2,24]	5,49 [-5,13; 16,11]	0,3395
Patienten mit mind. einer Dosis der Studien-medikation	52/246 (21,1)	13/109 (11,9)	2,04 [1,05; 3,97]	1,78 [1,02; 3,11]	9,32 [1,50; 17,14]	0,0353
Patienten mit mind. einer Erhebung des Knochenmarks	52/232 (22,4)	13/65 (20,0)	1,22 [0,61; 2,45]	1,16 [0,68; 1,99]	3,25 [-7,71; 14,20]	0,5789
Patienten mit CR vor HSZT	34/247 (13,8)	13/124 (10,5)	1,38 [0,70; 2,74]	1,32 [0,73; 2,39]	3,42 [-3,45; 10,28]	0,3472

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, p-Wert gilt für gesamte Vierfeldertafel.
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der ITT-Population erreichen bei Gilteritinibbehandlung 52 von 247 Patienten (21,1 %) eine CR. Bei Chemotherapiebehandlung erzielten nur 13 von 124 Patienten eine CR, was einem Anteil von 10,5 % entspricht. Der Behandlungseffekt zwischen den beiden Behandlungsarmen ist zugunsten von Gilteritinib statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,01 [1,15; 3,51]; p = 0,0107).

Bei den zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen für die ITT-Population zeigen sich durchgehend Vorteile für Gilteritinib.

In der FAS-Population erreichen 50 von 243 Patienten (20,6 %) im Gilteritinibarm und 13 von 123 Patienten (10,6 %) im Chemotherapiearm eine CR mit einem statistisch signifikantem Behandlungseffekt zwischen den Armen (RR [95 %-KI]: 1,95 [1,11; 3,41]; p = 0,0154). Auch in der PPS-Population war die CR-R im Gilteritinibarm größer (50 von 217 Patienten (23,0 %)) als im Chemotherapiearm (13 von 70 Patienten (18,6 %)). Der Behandlungseffekt zugunsten von Gilteritinib ist jedoch statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,30 [,075; 2,24]; p = 0,3395). Für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, zeigt sich ebenfalls ein Behandlungseffekt zugunsten von Gilteritinib, der mit einem p-Wert von p = 0,0353 statistisch signifikant war (RR [95 %-KI]: 1,78 [1,05; 3,97]). In dieser Auswertung hatten 52 von 246 Patienten (21,1 %) im Gilteritinibarm und 13 von 109 Patienten (11,9 %) im Chemotherapiearm eine CR. Eine weitere Sensitivitätsanalyse betrachtete nur die Patienten, für die eine Post-Baseline Knochenmarksuntersuchung vorlag. Hierbei erreichten 52 von 232 Patienten (22,4 %) im Gilteritinibarm und 16 von 65 Patienten (20,0 %) im Chemotherapiearm ein CR. Der Behandlungsunterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,16 [0,68; 1,99]; p = 0,5789). Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patienten mit einer CR vor Durchführung einer HSZT ausgewertet wurden. Im Gilteritinibarm erreichten 34 von 247 Patienten (13,8 %) und im Chemotherapiearm 13 von 124 Patienten (10,5 %) eine CR. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,32 [0,76; 2,39]; p = 0,3472).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh-R) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	**Gilteritinib**	**Chemotherapie**	**OR [95 %-KI]**	**RR [95 %-KI]**	**RD (%) [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
	n[a]/N[b] (%)	**n[a]/N[b] (%)**				
ITT-Population						
Hauptanalyse	32/247 (13,0)	6/124 (4,8)	2,92 [1,18; 7,24]	2,64 [1,14; 6,10]	8,02 [2,40; 13,63]	0,0164

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, p-Wert gilt für gesamte Vierfeldertafel.
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der ITT-Population erreichen 32 von 247 Patienten bei Gilteritinibbehandlung eine CRh, welches einer Rate von 13,0 % entspricht. Im Vergleich dazu erzielen nur 6 von 124 Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, eine CRh. Dies entspricht einem Anteil von 4,8 %. Zwischen der Behandlung mit Gilteritinib und Chemotherapie besteht eine signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib (RR [95 %-KI]: 2,64 [1,14; 6,10]; p = 0,0164).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Rate der zusammengesetzten, vollständigen Remission (CRc-R) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	Gilteritinib	Chemotherapie	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]
	n[a]/N[b] (%)	n[a]/N[b] (%)				
ITT-Population						
Hauptanalyse	134/247 (54,3)	27/124 (21,8)	4,45 [2,68; 7,38]	2,50 [1,76; 3,54]	32,67 [23,22; 42,12]	< 0,0001

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, p-Wert gilt für gesamte Vierfeldertafel.
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der ITT-Population erzielen bei der Behandlung mit Gilteritinib 134 von 247 Patienten eine CRc, welches einer Rate von 54,3 % entspricht. Bei Chemotherapiebehandlung erreichten 27 von 124 Patienten eine CRc. Dies entspricht einem Anteil von 21,8 %. Das RR mit einem Wert von 2,50 zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib (RR [95 %-KI]: 2,50 [1,76; 3,54]; p < 0,0001).

Eine Auswertung der Dauer der Remission wurde durchgeführt, jedoch sind die Ergebnisse nicht interpretierbar, da im Chemotherapiearm nur ein Patient der ITT-Population ausgewertet werden konnte. Die übrigen Chemotherapiepatienten, die eine Remission erreichten, wurden zensiert. Daher wird auf eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse im Dossier verzichtet und nur folgender kurzer Überblick berichtet.

Die mediane Dauer der CR beträgt in der ITT-Population bei Gilteritinibbehandlung 14,8 Monate und bei Chemotherapiebehandlung 1,8 Monate. Die mediane Dauer der CRc bei der Behandlung mit Gilteritinib 4,6 Monate. Die mediane Dauer der CRc bei Behandlung mit Chemotherapie war nicht berechenbar, da nur ein Patient in diese Kategorie fiel.

Die mediane Dauer der CR/CRh in der ITT-Population liegt bei der Behandlung mit Gilteritinib bei 11,0 Monaten und bei Chemotherapiebehandlung bei 1,8 Monaten. Die mediane Dauer der CRh 4,0 Monate bei Gilteritinibbehandlung, wohingegen sie im Chemotherapiearm nicht berechenbar war, da von den sechs Patienten, die ein CRh erreichten, keine Werte vorlagen. Die mediane Dauer der Remission in der ITT-Population bei Behandlung mit Gilteritinib liegt bei 3,7 Monaten und war im Chemotherapiearm nicht berechenbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.4 Brief Fatigue Inventory (BFI) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Brief Fatigue Inventory (BFI)

Studie	Operationalisierung
ADMIRAL	Die Symptomatik wurde anhand des Fragebogens BFI gemessen. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 (vor Gabe der Studienmedikation), Tag 8 (± 1 Tag), Tag 15 (± 1 Tag) des ersten sowie an Tag 1 (± 2 Tage) und Tag 15 (± 1 Tag) des zweiten Zyklus. Darüber hinaus wurden Daten an Tag 1 (± 2 Tage) aller darauffolgenden Zyklen, vor einer möglichen HSZT und zur Studienvisite zum Behandlungsende erhoben. Ergebnisse aus neun Items werden berichtet: • BFI Fatigue-Intensität o Momentane Fatigue (BFI 1) o Übliche Fatigue (BFI 2) o Stärkste Fatigue (BFI 3) • BFI Fatigue-Interferenz o Allgemeine Aktivität (4a) o Stimmung (4b) o Gehvermögen (4c) o Normale Arbeit/Belastbarkeit (4d) o Beziehung zu anderen Menschen (4e) o Lebensfreude (4f) • BFI Global-Score o Mittelung aller neun Items Ein höherer BFI Fatigue-Score weist auf eine schwerwiegendere Symptomatik hin. Es wird die Veränderung zu Baseline von Zyklus 1, Tag 8 (C1D8) und Zyklus 2, Tag 1 (C2D1) dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Brief Fatigue Inventory (BFI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRAL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie ADMIRAL um eine Open Label Studie, bei der weder Patienten noch behandelnde Personen gegenüber der Studienintervention verblindet waren. Die Daten wurden patientenberichtet anhand des BFI erhoben.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt BFI wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten umfasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt BFI als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Brief Fatigue Inventory“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Tabelle 4-35 sind die Rücklaufquoten des BFI bis zum Tag eins des Zyklus sieben dargestellt. Die Rücklaufquoten des Fragebogens sind nach dem zweiten Behandlungszyklus mit unter 10 % sehr niedrig, weil die Mehrzahl der mit Chemotherapie behandelten Patienten die Studie nach dem zweiten Behandlungszyklus beendet hat Tabelle 4-35.

Es kann kein Behandlungsunterschied zwischen dem Gilteritinibarm und dem Chemotherapiearm abgeschätzt werden. Darüber hinaus sollten Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der geringen Patientenzahl im Chemotherapiearm mit Vorsicht interpretiert werden.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten des BFI in der ITT-Population der Analyse zum 17.09.2018

Zeitpunkt (Zyklus [C] Tag [D])	**Studienarm**	**Rücklaufquoten Nicht adjustiert n (%)**		**Rücklaufquote Adjustiert[a] n (%)**	
		Erwartet	**Erhalten**	**Erwartet**	**Erhalten**
Baseline	Gilteritinib	247	227 (91,90)	245	227 (92,65)
	Chemotherapie	124	97 (78,23)	105	97 (92,38)
C1D8	Gilteritinib	247	200 (80,97)	243	200 (82,30)
	Chemotherapie	124	76 (61,29)	94	76 (80,85)
C1D15	Gilteritinib	247	206 (83,40)	242	206 (85,12)
	Chemotherapie	124	77 (62,10)	87	77 (88,51)
C2D1	Gilteritinib	247	218 (88,26)	231	218 (94,37)
	Chemotherapie	124	15 (12,10)	19	15 (78,95)
C2D15	Gilteritinib	247	186 (75,30)	214	186 (86,92)
	Chemotherapie	124	10 (8,06)	14	10 (71,43)
C3D1	Gilteritinib	247	183 (74,09)	199	183 (91,96)
	Chemotherapie	124	8 (6,45)	9	8 (88,89)
C4D1	Gilteritinib	247	145 (58,70)	168	145 (86,31)
	Chemotherapie	124	6 (4,84)	7	6 (85,71)
C5D1	Gilteritinib	247	123 (49,80)	142	123 (86,62)
	Chemotherapie	124	5 (4,03)	6	5 (83,33)
C6D1	Gilteritinib	247	107 (43,32)	126	107 (84,92)
	Chemotherapie	124	1 (0,81)	4	1 (25,00)
C7D1	Gilteritinib	247	90 (36,44)	101	90 (89,11)
	Chemotherapie	124	1 (0,81)	1	1 (100,00)

a: Die adjustierte Rücklaufquote ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Patienten.

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019b)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Brief Fatigue Inventory aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	**Zeitpunkt (Zyklus [C], Tag [D])**	**Auswertbare Patienten n[a]/N[b] (%)**	**Wert zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**	**Wert zum Zeitpunkt[c] MW (SD) Median [Min; Max]**	**Veränderung zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**
BFI Fatigue Global-Score - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247 (77,3)	3,0 (2,56) 2,6 [0; 9]	2,5 (2,21) 2,1 [0; 10]	-0,4 (2,12) -0,1 [-8; 6]
Chemotherapie		73/124 (58,9)	2,7 (2,47) 2,0 [0; 10]	3,7 (2,49) 3,6 [0; 10]	1,0 (2,27) 0,7 [-5; 8]
Gilteritinib	C2D1	206/247 (83,4)	3,0 (2,56) 2,6 [0; 9]	2,9 (2,60) 2,3 [0; 10]	0,0 (2,62) 0,0 [-8; 7]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	2,7 (2,47) 2,0 [0; 10]	2,5 (2,04) 2,2 [0; 6]	0,4 (2,80) 0,7 [-5; 4]
BFI Fatigue Interferenzscore - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247 (77,3)	2,8 (2,66) 2,2 [0; 10]	2,3 (2,31) 1,5 [0; 10]	-0,4 (2,31) 0,0 [-8; 8]
Chemotherapie		73/124 (58,9)	2,5 (2,50) 1,7 [0; 9]	3,4 (2,58) 3,3 [0; 10]	1,2 (2,48) 1,3 [-6; 7]
Gilteritinib	C2D1	206/247 (83,4)	2,8 (2,66) 2,2 [0; 10]	2,7 (2,69) 1,8 [0; 10]	0,0 (2,93) 0,0 [-8; 7]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	2,5 (2,50) 1,7 [0; 9]	2,2 (1,97) 1,5 [0; 5]	0,5 (3,33) 1,0 [-6; 5]
BFI Fatigue Intensitätsscore - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247 (77,3)	3,5 (2,64) 3,0 [0; 9]	3,0 (2,41) 2,7 [0; 10]	-0,4 (2,31) 0,0 [-8; 8]
Chemotherapie		73/124 (58,9)	3,2 (2,67) 3,0 [0; 10]	4,2 (2,60) 4,0 [0; 10]	1,2 (2,48) 1,3 [-6; 7]
Gilteritinib	C2D1	206/247 (83,4)	3,5 (2,64) 3,0 [0; 9]	3,3 (2,71) 3,0 [0; 10]	0,0 (2,93) 0,0 [-8; 7]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	3,2 (2,67) 3,0 [0; 10]	3,1 (2,65) 2,3 [0; 8]	0,5 (3,33) 1,0 [-6; 5]

Studie ADMIRAL	Zeitpunkt (Zyklus [C], Tag [D])	Auswertbare Patienten n[a]/N[b] (%)	Wert zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]	Wert zum Zeitpunkt[c] MW (SD) Median [Min; Max]	Veränderung zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]
Momentane Fatigue - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247	3,3 (2,7) 3,0 [0; 10]	2,8 (2,4) 3,0 [0; 10]	-0,3 (2,5) 0,0 [-8; 10]
Chemotherapie		73/124	3,1 (2,7) 3,0 [0; 10]	4,1 (2,7) 4,0 [0; 10]	1,1 (2,4) 1,0 [-6; 6]
Gilteritinib	C2D1	206/247	3,3 (2,7) 3,0 [0; 10]	3,2 (2,8) 3,0 [0; 10]	0,0 (3,1) 0,0 [-8; 10]
Chemotherapie		15/124	3,1 (2,7) 3,0 [0; 10]	3,0 (2,9) 2,0 [0; 8]	0,5 (3,2) 1,0 [-6; 5]
Übliche Fatigue - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247	3,3 (2,7) 3,0 [0; 9]	2,7 (2,3) 2,0 [0; 10]	-0,5 (2,4) 0,0 [-8; 7]
Chemotherapie		73/124	3,0 (2,7) 2,0 [0; 10]	3,8 (2,5) 3,0 [0; 10]	1,0 (2,6) 1,0 [-6; 7]
Gilteritinib	C2D1	206/247	3,3 (2,7) 3,0 [0; 9]	3,1 (2,7) 2,0 [0; 10]	-0,1 (3,0) 0,0 [-8; 7]
Chemotherapie		15/124	3,0 (2,7) 2,0 [0; 10]	2,8 (2,5) 2,0 [0; 8]	0,2 (3,5) 1,0 [-7; 5]
Stärkste Fatigue - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247	3,8 (3,0) 3,0 [0; 9]	3,4 (2,7) 3,0 [0; 10]	-0,3 (2,6) 0,0 [-8; 8]
Chemotherapie		73/124	3,4 (2,9) 3,0 [0; 10]	4,8 (2,9) 5,0 [0; 10]	1,5 (3,0) 1,0 [-6; 10]
Gilteritinib	C2D1	206/247	3,8 (3,0) 3,0 [0; 9]	3,7 (3,0) 3,0 [0; 10]	-0,0 (3,2) 0,0 [-9; 9]
Chemotherapie		15/124	3,4 (2,9) 3,0 [0; 10]	3,6 (2,9) 3,0 [0; 9]	0,8 (3,6) 1,0 [-7; 5]

Studie ADMIRAL	**Zeitpunkt (Zyklus [C], Tag [D])**	**Auswertbare Patienten n[a]/N[b] (%)**	**Wert zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**	**Wert zum Zeitpunkt[c] MW (SD) Median [Min; Max]**	**Veränderung zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**
Allgemeine Aktivität - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247	2,9 (2,9) 2,0 [0; 10]	2,4 (2,6) 2,0 [0; 10]	-0,3 (2,6) 0,0 [-8; 8]
Chemotherapie		73/124	2,7 (2,9) 2,0 [0; 10]	3,7 (2,9) 3,0 [0; 10]	1,1 (3,0) 1,0 [-6; 10]
Gilteritinib	C2D1	206/247	2,9 (2,9) 2,0 [0; 10]	3,0 (2,9) 2,0 [0; 10]	0,3 (3,0) 0,0 [-8; 8]
Chemotherapie		15/124	2,7 (2,9) 2,0 [0; 10]	2,4 (2,5) 1,0 [0; 8]	0,1 (2,7) 0,0 [-5; 4]
Stimmung - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247	2,8 (2,9) 2,0 [0; 10]	2,1 (2,4) 1,0 [0; 10]	-0,6 (2,7) 0,0 [-10; 10]
Chemotherapie		73/124	2,7 (2,8) 2,0 [0; 10]	3,4 (2,9) 3,0 [0; 10]	0,7 (3,0) 0,0 [-6; 9]
Gilteritinib	C2D1	206/247	2,8 (2,9) 2,0 [0; 10]	2,6 (2,8) 2,0 [0; 10]	-0,1 (3,0) 0,0 [-8; 8]
Chemotherapie		15/124	2,7 (2,8) 2,0 [0; 10]	1,7 (2,1) 1,0 [0; 5]	0,0 (3,1) 0,0 [-5; 5]
Gehvermögen - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247	2,6 (2,9) 1,0 [0; 10]	2,2 (2,6) 1,0 [0; 10]	-0,2 (2,9) 0,0 [-9; 10]
Chemotherapie		73/124	2,2 (2,7) 1,0 [0; 10]	3,3 (2,9) 2,0 [0; 10]	1,1 (2,7) 1,0 [-6; 10]
Gilteritinib	C2D1	206/247	2,6 (2,9) 1,0 [0; 10]	2,7 (3,0) 2,0 [0; 10]	0,2 (3,2) 0,0 [-9; 10]
Chemotherapie		15/124	2,2 (2,7) 1,0 [0; 10]	2,6 (2,6) 3,0 [0; 9]	0,5 (4,0) 0,0 [-7; 8]

Studie ADMIRAL	**Zeitpunkt (Zyklus [C], Tag [D])**	**Auswertbare Patienten n[a]/N[b] (%)**	**Wert zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**	**Wert zum Zeitpunkt[c] MW (SD) Median [Min; Max]**	**Veränderung zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**
Normale Arbeit/Belastbarkeit - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247	3,1 (3,3) 2,0 [0; 10]	2,6 (3,1) 2,0 [0; 10]	-0,4 (3,2) 0,0 [-9; 10]
Chemotherapie		73/124	2,7 (3,0) 1,0 [0; 10]	3,6 (3,2) 3,0 [0; 10]	0,9 (2,9) 0,0 [-5; 10]
Gilteritinib	C2D1	206/247	3,1 (3,3) 2,0 [0; 10]	3,1 (3,1) 2,0 [0; 10]	0,1 (3,4) 0,0 [-10; 10]
Chemotherapie		15/124	2,7 (3,0) 1,0 [0; 10]	2,4 (2,4) 2,0 [0; 6]	0,7 (3,4) 0,0 [-6; 6]
Beziehung zu anderen Menschen - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247	2,2 (2,8) 1,0 [0; 10]	1,8 (2,4) 1,0 [0; 10]	-0,3 (2,6) 0,0 [-9; 10]
Chemotherapie		73/124	1,9 (2,5) 1,0 [0; 9]	2,7 (2,8) 2,0 [0; 10]	0,9 (2,4) 0,0 [-4; 8]
Gilteritinib	C2D1	206/247	2,2 (2,8) 1,0 [0; 10]	2,2 (2,8) 1,0 [0; 10]	0,1 (2,9) 0,0 [-9; 8]
Chemotherapie		15/124	1,9 (2,5) 1,0 [0; 9]	1,5 (1,9) 1,0 [0; 6]	0,3 (3,1) 0,0 [-7; 6]
Lebensfreude - ITT-Population					
Gilteritinib	C1D8	191/247	3,1 (3,2) 2,0 [0; 10]	2,4 (2,7) 2,0 [0; 10]	-0,5 (2,8) 0,0 [-8; 10]
Chemotherapie		73/124	2,7 (2,9) 2,0 [0; 10]	3,9 (3,1) 4,0 [0; 10]	1,0 (3,0) 1,0 [-7; 10]

Studie ADMIRAL	**Zeitpunkt (Zyklus [C], Tag [D])**	**Auswertbare Patienten n[a]/N[b] (%)**	**Wert zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**	**Wert zum Zeitpunkt[c] MW (SD) Median [Min; Max]**	**Veränderung zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**
Gilteritinib	C2D1	206/247	3,1 (3,2) 2,0 [0; 10]	2,7 (3,0) 2,0 [0; 10]	-0,2 (3,2) 0,0 [-10; 8]
Chemotherapie		15/124	2,7 (2,9) 2,0 [0; 10]	2,4 (2,5) 1,0 [0; 6]	0,2 (4,1) 0,0 [-7; 6]

a: Anzahl der Patienten der ITT-Population, die eine Erhebung zur Baseline und mindestens den Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (C1D8 bzw. C2D1) aufwiesen. Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Angegeben als Zyklus [C] und Tag [D].

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019b)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auf einen Vergleich der Behandlungsarme wird aufgrund der geringen Patientenzahl im Kontrollarm verzichtet. Ebenso erfolgt keine Darstellung von Sensitivitätsanalysen. Im Sinne der Vollständigkeit und Transparenz werden jedoch die Auswertungen des Studienberichts gezeigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.5 FACIT-Dys-SF – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes FACIT-Dys-SF

Studie	Operationalisierung
ADMIRAL	Die Symptomatik wurde anhand des Fragebogens FACIT-Dys-SF gemessen. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 (vor Gabe der Studienmedikation) des ersten sowie an Tag 1 (± 2 Tage) aller darauffolgenden Zyklen. Darüber hinaus wurden Daten zum FACIT-Dys-SF vor einer möglichen HSZT und nach Beendigung der Studienvisite erhoben. Ergebnisse aus 20 Items, die in den folgenden zwei Domänen zusammengefasst werden, werden berichtet: • Dyspnoe • Funktionale Einschränkungen Ein höherer Wert im FACIT-Dys-SF weist auf schwerwiegendere Symptomatik hin. Es wird die Veränderung zu Baseline von Zyklus 2, Tag 1 (C2D1) dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACIT-Dys-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRAL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<u>Verblindung der Endpunkterheber</u>

Es handelt sich bei der Studie ADMIRAL um eine Open Label Studie, bei der weder Patienten noch behandelnde Personen gegenüber der Studienintervention verblindet waren. Die Daten wurden patientenberichtet anhand des Fragebogens FACIT-Dys-SF erhoben.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt FACIT-Dys-SF wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten umfasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den FACIT-Dys-SF als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-Dys-SF“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Tabelle 4-39 sind die Rücklaufquoten des FACIT-Dys-SF bis zum Tag eins des Zyklus sieben dargestellt. Die Rücklaufquoten des Fragebogens sind nach dem zweiten Behandlungszyklus mit unter 10 % sehr niedrig, weil die Mehrzahl der mit Chemotherapie behandelten Patienten die Studie nach dem zweiten Behandlungszyklus beendet hat (Tabelle 4-39). Somit kann zwischen dem Gilteritinibarm und dem Chemotherapiearm kein Behandlungsunterschied abgeschätzt werden. Zwischen den Behandlungsarmen sollten außerdem Vergleiche zurückhaltend interpretiert werden, da die Patientenzahl im Chemotherapiearm recht gering ist.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten des FACIT-Dys-SF in der ITT-Population der Analyse zum 17.09.2018

Zeitpunkt (Zyklus [C] Tag [D])	**Studienarm**	**Rücklaufquoten Nicht adjustiert n (%)**		**Rücklaufquote Adjustiert[a] n (%)**	
		Erwartet	**Erhalten**	**Erwartet**	**Erhalten**
Baseline	Gilteritinib	247	160 (64,78)	245	160 (65,31)
	Chemotherapie	124	71 (57,26)	105	71 (67,62)
C2D1	Gilteritinib	247	155 (62,75)	231	155 (67,10)
	Chemotherapie	124	12 (9,68)	19	12 (63,16)
C3D1	Gilteritinib	247	141 (57,09)	199	141 (70,85)
	Chemotherapie	124	4 (3,23)	9	4 (44,44)
C4D1	Gilteritinib	247	114 (46,15)	168	114 (67,86)
	Chemotherapie	124	5 (4,03)	7	5 (71,43)

Zeitpunkt (Zyklus [C] Tag [D])	Studienarm	Rücklaufquoten Nicht adjustiert n (%)		Rücklaufquote Adjustiert[a] n (%)	
		Erwartet	Erhalten	Erwartet	Erhalten
C5D1	Gilteritinib	247	104 (42,11)	142	104 (73,24)
	Chemotherapie	124	5 (4,03)	6	5 (83,33)
C6D1	Gilteritinib	247	93 (37,65)	126	93 (73,81)
	Chemotherapie	124	1 (0,81)	4	1 (25,00)
C7D1	Gilteritinib	247	79 (31,98)	101	79 (78,22)
	Chemotherapie	124	1 (0,81)	1	1 (100,00)

a: Die adjustierte Rücklaufquote ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Patienten.

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019b)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Funktionelle Bewertung von Therapien chronischer Erkrankungen - Dyspnoe-Kurzformen (FACIT-Dys-SF) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	Zeitpunkt (Zyklus [C], Tag [D])	Auswertbare Patienten n[a]/N[b] (%)	Wert zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]	Wert zum Zeitpunkt[c] MW (SD) Median [Min; Max]	Veränderung zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]
Dyspnoe Subskalen-Score - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	115/247 (46,6)	7,4 (8,37) 5,0 [0; 30]	6,1 (6,66) 4,0 [0; 27]	-0,4 (5,91) 0,0 [-20; 16]
Chemotherapie		11/124 (8,9)	7,1 (8,46) 4,0 [0; 30]	7,6 (8,49) 4,5 [0; 21]	1,6 (8,43) 1,0 [-12; 18]
Funktionale Limitationen Subskalen-Score - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	115/247 (46,6)	6,5 (7,99) 3,2 [0; 30]	4,9 (6,19) 3,0 [0; 29]	-0,4 (5,27) 0,0 [-19; 15]
Chemotherapie		11/124 (8,9)	5,9 (7,89) 3,0 [0; 30]	5,5 (6,24) 4,5 [0; 17]	0,3 (7,81) 1,0 [-16; 14]

a: Anzahl der Patienten der ITT-Population, die eine Erhebung zur Baseline und mindestens den Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (C2D1) aufwiesen. Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Angegeben als Zyklus [C] und Tag [D].

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019b)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auf einen Vergleich der Behandlungsarme wird aufgrund der geringen Patientenzahl im Kontrollarm verzichtet. Ebenso erfolgt keine Darstellung von Sensitivitätsanalysen. Im Sinne der Vollständigkeit und Transparenz werden jedoch die Auswertungen des Studienberichts gezeigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.6 Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunktes Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung

Studie	Operationalisierung
ADMIRAL	Die leukämiespezifische Symptomatik wurde anhand von zwei Fragebögen zu Schwindel und Mundschleimhautentzündung gemessen. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 (vor Gabe der Studienmedikation) des ersten sowie an Tag 1 (± 2 Tage) aller darauffolgenden Zyklen. Darüber hinaus wurden Daten vor einer möglichen HSZT und nach Beendigung der Studienvisite erhoben. Ein höherer Score bei Schwindel und Mundschleimhautentzündung weist auf eine schwerwiegendere Symptomatik hin. Es wird die Veränderung zu Baseline von Zyklus 2, Tag 1 (C2D1) dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRAL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie ADMIRAL um eine Open Label Studie, bei der weder Patienten noch behandelnde Personen gegenüber der Studienintervention verblindet waren. Die Daten wurden anhand von zwei Fragebögen zu Schwindel und Mundschleimhautentzündung erhoben.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten umfasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Tabelle 4-43 sind die Rücklaufquoten der beiden Fragebögen zu den Leukämie-spezifischen Symptomen: Schwindel und Mundschleimhautentzündung bis zum Tag eins des Zyklus sieben dargestellt. Die Rücklaufquoten des Fragebogens sind nach dem zweiten Behandlungszyklus mit unter 10 % sehr niedrig, weil die Mehrzahl der mit Chemotherapie behandelten Patienten die Studie nach dem zweiten Behandlungszyklus beendet hat (Tabelle 4-43). Aufgrund dessen kann zwischen dem Gilteritinibarm und dem Chemotherapiearm kein Behandlungsunterschied abgeschätzt werden. Zusätzlich dazu sollten Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der geringen Patientenzahl im Chemotherapiearm mit Vorsicht interpretiert werden.

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten bei Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung in der ITT-Population der Analyse zum 17.09.2018

Zeitpunkt (Zyklus [C] Tag [D])	**Studienarm**	**Rücklaufquoten Nicht adjustiert n (%)**		**Rücklaufquote Adjustiert[a] n (%)**	
		Erwartet	**Erhalten**	**Erwartet**	**Erhalten**
Baseline	Gilteritinib	247	223 (90,28)	245	223 (91,02)
	Chemotherapie	124	97 (78,23)	105	97 (92,38)
C2D1	Gilteritinib	247	212 (85,83)	231	212 (91,77)
	Chemotherapie	124	15 (12,10)	19	15 (78,95)
C3D1	Gilteritinib	247	183 (74,09)	199	183 (91,96)
	Chemotherapie	124	8 (6,45)	9	8 (88,89)
C4D1	Gilteritinib	247	144 (58,30)	168	144 (85,71)
	Chemotherapie	124	6 (4,84)	7	6 (85,71)
C5D1	Gilteritinib	247	122 (49,39)	142	122 (85,92)
	Chemotherapie	124	5 (4,03)	6	5 (83,33)
C6D1	Gilteritinib	247	107 (43,32)	126	107 (84,92)
	Chemotherapie	124	1 (0,81)	4	1 (25,00)
C7D1	Gilteritinib	247	89 (36,03)	101	89 (88,12)
	Chemotherapie	124	1 (0,81)	1	1 (100,00)

a: Die adjustierte Rücklaufquote ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Patienten.

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019b)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	**Zeitpunkt (Zyklus [C], Tag [D])**	**Auswertbare Patienten n[a]/N[b] (%)**	**Wert zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**	**Wert zum Zeitpunkt[c] MW (SD) Median [Min; Max]**	**Veränderung zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**
Schwindel - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	198/247 (80,2)	0,4 (0,76) 0,0 [0; 4]	0,6 (0,94) 0,0 [0; 4]	0,2 (0,94) 0,0 [-4; 3]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	0,5 (0,95) 0,0 [0; 4]	0,4 (0,91) 0,0 [0; 3]	0,1 (0,88) 0,0 [-1; 2]
Mundschleimhautentzündung - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	198/247 (80,2)	0,3 (0,65) 0,0 [0; 4]	0,4 (0,82) 0,0 [0; 4]	0,2 (0,81) 0,0 [-2; 3]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	0,3 (0,77) 0,0 [0; 4]	0,1 (0,26) 0,0 [0; 1]	-0,1 (0,52) 0,0 [-1; 1]

a: Anzahl der Patienten der ITT-Population, die eine Erhebung zur Baseline und mindestens den Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (C2D1) aufwiesen. Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Angegeben als Zyklus [C] und Tag [D].

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019b)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auf einen Vergleich der Behandlungsarme wird aufgrund der geringen Patientenzahl im Kontrollarm verzichtet. Ebenso erfolgt keine Darstellung von Sensitivitätsanalysen. Im Sinne der Vollständigkeit und Transparenz werden jedoch die Auswertungen des Studienberichts gezeigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.7 EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ADMIRAL	Die Auswertung des von den Patienten selbstberichteten momentanen Gesundheitszustandes erfolgte anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D. Die VAS ist eine vertikale, graduierte Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, auf der die Endpunkte „0“ als „denkbar schlechtester Gesundheitsstatus“ und „100“ als „denkbar bester Gesundheitsstatus“ bezeichnet werden. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 (vor Gabe der Studienmedikation) des ersten sowie an Tag 1 (± 2 Tage) aller darauffolgenden Zyklen. Darüber hinaus wurde der Gesundheitszustand vor einer möglichen HSZT, nach Beendigung der Studienvisite und Abschluss des 30 Tage-Follow-up (sofern eine Studienvisite stattgefunden hat) erhoben. Höhere Bewertungen zeigen einen besseren Gesundheitszustand an. Es wird die Veränderung gegenüber Baseline von Zyklus 2, Tag 1 (C2D1) dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRAL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie ADMIRAL um eine Open Label Studie, bei der weder Patienten noch behandelnde Personen gegenüber der Studienintervention verblindet waren. Die Daten wurden anhand der VAS des EQ-5D-5L erhoben.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten umfasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Tabelle 4-47 sind die Rücklaufquoten des Fragebogens EQ-5D-5L, in dessen Rahmen auch die EQ-5D VAS erhoben wurde, bis zum Tag eins des Zyklus sieben dargestellt. Die Rücklaufquoten des EQ-5D-5L-Fragebogens sind nach dem zweiten Behandlungszyklus mit unter 10 % sehr niedrig (Tabelle 4-47). Dies ist dadurch zu erklären, dass die Mehrzahl der mit Chemotherapie behandelten Patienten die Studie bereits nach dem zweiten Behandlungszyklus beendet hat. Deshalb ist keine Abschätzung des Behandlungsunterschiedes zwischen dem Gilteritinibarm und dem Chemotherapiearm möglich. Außerdem sollte die Interpretation von Vergleichen zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der geringen Patientenanzahl im Chemotherapiearm mit Vorsicht erfolgen.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS in der ITT-Population der Analyse zum 17.09.2018

Zeitpunkt (Zyklus [C] Tag [D])	**Studienarm**	**Rücklaufquoten Nicht adjustiert n (%)**		**Rücklaufquote Adjustiert[a] n (%)**	
		Erwartet	**Erhalten**	**Erwartet**	**Erhalten**
Baseline	Gilteritinib	247	218 (88,26)	245	218 (88,98)
	Chemotherapie	124	96 (77,42)	105	96 (91,43)
C2D1	Gilteritinib	247	212 (85,83)	231	212 (91,77)
	Chemotherapie	124	15 (12,10)	19	15 (78,95)
C3D1	Gilteritinib	247	179 (72,47)	199	179 (89,95)
	Chemotherapie	124	7 (5,65)	9	7 (77,78)

Zeitpunkt (Zyklus [C] Tag [D])	Studienarm	Rücklaufquoten Nicht adjustiert n (%)		Rücklaufquote Adjustiert[a] n (%)	
		Erwartet	Erhalten	Erwartet	Erhalten
C4D1	Gilteritinib	247	143 (57,89)	168	143 (85,12)
	Chemotherapie	124	6 (4,84)	7	6 (85,71)
C5D1	Gilteritinib	247	122 (49,39)	142	122 (85,92)
	Chemotherapie	124	5 (4,03)	6	5 (83,33)
C6D1	Gilteritinib	247	106 (42,91)	126	106 (84,13)
	Chemotherapie	124	1 (0,81)	4	1 (25,00)
C7D1	Gilteritinib	247	90 (36,44)	101	90 (89,11)
	Chemotherapie	124	1 (0,81)	1	1 (100,00)

a: Die adjustierte Rücklaufquote ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Patienten.

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019b)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	Zeitpunkt (Zyklus [C], Tag [D])	Auswertbare Patienten n[a]/N[b] (%)	Wert zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]	Wert zum Zeitpunkt[c] MW (SD) Median [Min; Max]	Veränderung zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]
EQ-5D VAS - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	193/247 (78,1)	63,9 (24,56) 70,0 [1; 100]	65,5 (22,71) 70,0 [5; 100]	1,5 (22,44) 0,0 [-71; 69]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	62,9 (24,15) 69,0 [0; 100]	67,2 (23,70) 67,0 [19; 98]	4,0 (32,41) -3,0 [-41; 89]

a: Anzahl der Patienten der ITT-Population, die eine Erhebung zur Baseline und mindestens den Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (C2D1) aufwiesen. Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Angegeben als Zyklus [C] und Tag [D].

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019b)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auf einen Vergleich der Behandlungsarme wird aufgrund der geringen Patientenzahl im Kontrollarm verzichtet. Ebenso erfolgt keine Darstellung von Sensitivitätsanalysen. Im Sinne der Vollständigkeit und Transparenz werden jedoch die Auswertungen des Studienberichts gezeigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 FACT-Leu – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes FACT-Leu

Studie	Operationalisierung
ADMIRAL	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens FACT-Leu gemessen. Die Erhebung erfolgte an Tag 1 (vor Gabe der Studienmedikation) des ersten sowie an Tag 1 (± 2 Tage) aller darauffolgenden Zyklen. Darüber hinaus wurden Daten zum FACT-Leu vor einer möglichen HSZT und nach Beendigung der Studienvisite erhoben. Die Skala besteht aus 44 Elementen und beinhaltet einen globalen Score und einen Domänenscore, die physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und weitere leukämiespezifische Angelegenheiten beinhalten. Ein höherer FACT-Leu-Score weist auf eine bessere Lebensqualität hin. Ein höherer FACT-Leu-Score weist auf eine verbesserte Lebensqualität hin. Es wird die Veränderung zu Baseline von Zyklus 2, Tag 1 (C2D1) dargestellt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt FACT-Leu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRAL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie ADMIRAL um eine Open Label Studie, bei der weder Patienten noch behandelnde Personen gegenüber der Studienintervention verblindet waren. Die Daten wurden anhand des Fragebogens FACT-Leu erhoben.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt FACT-Leu wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten umfasst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den FACT-Leu als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-Leu“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Tabelle 4-51 sind die Rücklaufquoten des FACT-Leu bis zum Tag eins des Zyklus sieben dargestellt. Die Rücklaufquoten des Fragebogens sind nach dem zweiten Behandlungszyklus mit unter 10 % sehr niedrig, weil die Mehrzahl der mit Chemotherapie behandelten Patienten die Studie nach dem zweiten Behandlungszyklus beendet hat Tabelle 4-51.

Es kann daher kein Behandlungsunterschied zwischen dem Gilteritinibarm und dem Chemotherapiearm abgeschätzt werden. Darüber hinaus sollten Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der geringen Patientenzahl im Chemotherapiearm mit Vorsicht interpretiert werden.

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätserhebung durch den FACT-Leu in der ITT-Population der Analyse zum 17.09.2018

Zeitpunkt (Zyklus [C] Tag [D])	**Studienarm**	**Rücklaufquoten Nicht adjustiert n (%)**		**Rücklaufquote Adjustiert[a] n (%)**	
		Erwartet	**Erhalten**	**Erwartet**	**Erhalten**
Baseline	Gilteritinib	247	223 (90,28)	245	223 (91,02)
	Chemotherapie	124	97 (78,23)	105	44 (41,90)
C2D1	Gilteritinib	247	212 (85,83)	231	212 (91,77)
	Chemotherapie	124	15 (12,10)	19	5 (26,32)
C3D1	Gilteritinib	247	183 (74,09)	199	183 (91,96)
	Chemotherapie	124	8 (6,45)	9	2 (22,22)
C4D1	Gilteritinib	247	144 (58,30)	168	144 (85,71)
	Chemotherapie	124	6 (4,84)	7	1 (14,29)
C5D1	Gilteritinib	247	122 (49,39)	142	122 (85,92)
	Chemotherapie	124	5 (4,03)	6	1 (16,67)
C6D1	Gilteritinib	247	107 (43,32)	126	107 (84,92)
	Chemotherapie	124	1 (0,81)	4	0 (0,00)
C7D1	Gilteritinib	247	89 (36,03)	101	89 (88,12)
	Chemotherapie	124	1 (0,81)	1	0 (0,00)

a: Die adjustierte Rücklaufquote ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Patienten.

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019b)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	**Zeitpunkt (Zyklus [C], Tag [D])**	**Auswertbare Patienten n[a]/N[b] (%)**	**Wert zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**	**Wert zum Zeitpunkt[c] MW (SD) Median [Min; Max]**	**Veränderung zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]**
FACT-Leu Total-Score - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	198/247 (80,2)	122,1 (26,08) 125,8 [58; 173]	123,8 (27,44) 128,0 [22; 173]	0,5 (22,11) -0,1 [-79; 68]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	118,5 (25,62) 123,0 [28; 160]	124,2 (22,58) 123,0 [84; 161]	3,4 (20,17) 9,0 [-38; 28]
FACT-Leukemia Trial Outcome Index - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	198/247 (80,2)	83,6 (20,20) 85,0 [26; 121]	85,2 (21,14) 88,0 [5; 122]	0,4 (18,01) 1,0 [-77; 56]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	81,1 (19,86) 83,0 [17; 113]	85,3 (16,08) 84,0 [47; 112]	1,9 (16,65) 1,0 [-30; 29]
FACT-G Total-Score - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	198/247 (80,2)	74,6 (17,28) 76,0 [29; 108]	75,9 (17,69) 78,4 [10; 108]	0,6 (13,85) 1,0 [-34; 45]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	72,5 (17,74) 73,0 [18; 107]	74,7 (16,53) 79,0 [44; 102]	1,7 (16,30) 3,5 [-26; 26]
Physisches Wohlbefinden - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	198/247 (80,2)	21,4 (5,92) 23,0 [0; 28]	22,4 (5,73) 24,5 [1; 28]	0,7 (5,67) 0,5 [-20; 18]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	21,3 (6,26) 23,0 [2; 28]	22,7 (3,99) 23,0 [12; 28]	-0,4 (6,56) -1,0 [-14; 12]
Emotionales Wohlbefinden - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	198/247 (80,2)	16,2 (4,99) 17,0 [3; 24]	17,2 (4,72) 18,0 [1; 24]	1,0 (4,08) 1,0 [-10; 12]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	15,9 (4,82) 17,0 [0; 24]	17,3 (4,27) 18,0 [9; 24]	0,0 (4,36) 1,0 [-12; 6]

Studie ADMIRAL	Zeitpunkt (Zyklus [C], Tag [D])	Auswertbare Patienten n[a]/N[b] (%)	Wert zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]	Wert zum Zeitpunkt[c] MW (SD) Median [Min; Max]	Veränderung zur Baseline MW (SD) Median [Min; Max]
Funktionelles Wohlbefinden - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	198/247 (80,2)	14,7 (6,82) 14,0 [1; 28]	15,0 (6,81) 14,0 [0; 28]	-0,2 (6,07) 0,0 [-20; 20]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	13,8 (7,15) 13,0 [0; 28]	13,1 (5,90) 13,0 [4; 25]	0,6 (6,40) -1,0 [-11; 13]
Soziales/familiäres Wohlbefinden - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	198/247 (80,2)	22,3 (5,80] 24,0 [0; 28]	21,4 (6,45) 23,3 [0; 28]	-0,9 (5,88) 0,0 [-28; 21]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	21,5 (6,66) 23,3 [0; 28]	21,6 (6,04) 21,0 [5; 28]	1,5 (10,57) 0,0 [-13; 28]
Leukämiespezifischer Subskalen-Score - ITT-Population					
Gilteritinib	C2D1	198/247 (80,2)	47,6 (10,57) 49,0 [14; 65]	47,9 (11,72) 50,0 [1; 67]	-0,1 (10,76) 0,0 [-47; 38]
Chemotherapie		15/124 (12,1)	46,0 (10,19) 47,0 [10; 65]	49,5 (8,62) 54,0 [26; 59]	1,7 (10,59) -2,0 [-12; 24]

a: Anzahl der Patienten der ITT-Population, die eine Erhebung zur Baseline und mindestens den Wert zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (C2D1) aufwiesen. Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Angegeben als Zyklus [C] und Tag [D].

Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2019b)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Auf einen Vergleich der Behandlungsarme wird aufgrund der geringen Patientenzahl im Kontrollarm verzichtet. Ebenso erfolgt keine Darstellung von Sensitivitätsanalysen. Im Sinne der Vollständigkeit und Transparenz werden jedoch die Auswertungen des Studienberichts gezeigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 detailliert beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie Sicherheit – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
ADMIRAL	UE wurden dokumentiert ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende des 30-Tage-Follow-up. Die Klassifizierung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE-Kriterien (Version 4.03) und die Kodierung gemäß MedDRA. Es werden folgende UE dargestellt: • UE[a,b] • UE mit CTCAE Grad ≥ 3[a,b] • SUE[a,b] • UE mit CTCAE Grad 5[a,b] • Therapieabbrüche aufgrund von UE[a,b] • UE von besonderem Interesse[b] o Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) o Herzversagen o Perikarditis/Perikarderguss o Arrhythmie durch QT-Verlängerung o Teratogenität und embryonaler/fötaler Tod o Erhöhung der Kreatinphosphokinase o Erhöhung der Lebertransaminase o Differenzierungssyndrom o Plattenepithelkarzinom o GI Obstruktion o GI Perforation o GI Blutung Ergänzende Detaildarstellung nach SOC und PT für: • UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe[b] • UE mit CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe[b] • SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe[b] <u>Kriterien zur Definition des Schweregrades eines UE:</u> UE, inklusive abnorme klinische Laborwerte, wurden gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Elemente, die nicht in den NCI-CTCAE Version 4.03 festgelegt waren, wurden anhand der unten genannten Kriterien eingestuft und in den eCRF eingegeben. 1-Mild: Asymptomatisch oder milde Symptome, klinische oder diagnostische Beobachtungen wurden notiert, ein Eingriff wurde nicht angezeigt 2- Moderat: Lokale oder nicht-invasive Intervention wurde angezeigt

Studie	Operationalisierung	
	3- Schwerwiegend:	Medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Einweisung ins Krankenhaus oder verlängerter Krankenhausaufenthalt
	4- Lebensbedrohlich:	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringender Eingriff angezeigt
	5- Tod:	Tod, der in Zusammenhang mit dem UE steht
	Für UE wurden neben der deskriptiven Statistik auch post hoc Effektschätzer ermittelt (OR, RR und RD). Um für eine Verzerrung durch die unterschiedlichen Behandlungszeiten in den Studienarmen zu adjustieren, wurden expositionsadjustierte Inzidenz-Quotienten zusammen mit dem approximativen 95 %-KI nach (Bender et al. 2019) berechnet. Hierbei wird die Ereignisrate aus der Anzahl der Ereignisse und der Summe der Expositionszeiten im jeweiligen Behandlungsarm bestimmt und anschließend ein Quotient der Raten der beiden Behandlungsarme gebildet. p-Werte wurden zweiseitig berechnet und basieren auf Normalverteilungsannahme. Ergänzend wurde zusätzlich die Zeit bis zum Auftreten des jeweiligen UE berechnet und dargestellt. Dies ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen und das HR ist prinzipiell nicht verzerrt. Daher erfolgt die Interpretation der Ergebnisse zu den UE anhand der Time to Event-Analysen.	

a: Für diese Endpunkte erfolgte die Berechnung der expositionsadjustierten Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios).
b: Berechnung der Gesamtinzidenzraten und Time to Event-Analysen.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADMIRAL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Es handelt sich bei der Studie ADMIRAL um eine Open Label Studie, bei der weder Patienten noch behandelnde Personen gegenüber der Studienintervention verblindet waren.

Die UE wurden durch den Prüfarzt nach NCI-CTCAE-Kriterien (Version 4.03) klassifiziert und gemäß MedDRA kodiert.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt UE wurde anhand der SAF-Population ausgewertet, die alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In den Chemotherapiearm wurden 124 Patienten randomisiert, von denen 15 Patienten ihre Einwilligung in die Studie zurückgezogen haben. Im Gilteritinibarm erhielt ein randomisierter Patient keine Studienmedikation. Es handelt sich hierbei um eine adäquate Analyseform und es wird nicht von einer Verzerrung ausgegangen.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Die mediane Behandlungszeit unterschied sich in den Studienarmen deutlich. Patienten im Gilteritinibarm wurden im Median 126 Tage lang behandelt (Min; Max: 4 Tage; 885 Tage), während Patienten im Chemotherapiearm die Studie häufig bereits nach dem zweiten Zyklus beendeten und so eine mediane Behandlungszeit von 28 Tagen im Chemotherapiearm vorliegt (Min; Max: 5 Tage; 217 Tage). Hierdurch kann es zu einer Verzerrung der Häufigkeit der UE zuungunsten von Gilteritinib kommen. Daher wurde ein expositionsadjustierter Inzidenz-Quotient (Rate Ratio) berechnet, um die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume miteinzubeziehen.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Behandlungsdauer unterschied sich in beiden Studienarmen stark. Während die Patienten im Gilteritinibarm in der SAF-Population im Median 126 Tage (4 bis 885 Tage) Gilteritinib erhielten, waren es für die Chemotherapieregime 28 Tage (5 bis 217 Tage). UE (inkl. SUE) wurden über die gesamte Behandlungsphase bis zum Ende einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit erhoben. Für die Langzeit-Follow-Up-Phase wurden darüber hinaus SUE für Gilteritinib dokumentiert. Da somit auch die Beobachtungszeiten in den Studienarmen stark voneinander abweichen, sind die Gesamtinzidenzraten verzerrt und werden nur ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 4-56). Tabelle 4-55 zeigt die expositionsadjustierten Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios), die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, da diese geeignet sind die Häufigkeit von UE in den Studienarmen bei Berücksichtigung der Behandlungszeit zu vergleichen.

Ebenfalls in Tabelle 4-56 ergänzend dargestellt sind Time to Event-Analysen, die die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses in den Behandlungsarmen vergleicht.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 – expositionsadjustierte Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios)

Studie ADMIRAL	**Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)**	**Beobachtungs-zeit (Monate)**	**Rate [95 %-KI]**	**zeitadjustierte Rate Ratio [95 %-KI]**	**p-Wert**
UE					
Gilteritinib	246/246 (100,0)	66,7	3,690 [3,257; 4,182]	0,606 [0,483; 0,761]	< 0,0001
Chemotherapie	107/109 (98,2)	17,6	6,088 [5,037; 7,357]		
UE mit CTCAE Grad ≥ 3					
Gilteritinib	236/246 (95,6)	285,3	0,827 [0,728;0,940]	0,398 [0,313; 0,506]	< 0,0001
Chemotherapie	94/109 (86,2)	45,2	2,078 [1,697; 2,543]		
SUE					
Gilteritinib	204/246 (82,9)	729,9	0,279 [0,244; 0,321]	1,091 [0,755; 1,576]	0,6425
Chemotherapie	33/109 (30,3)	128,8	0,256 [0,182; 0,360]		
UE mit CTCAE Grad 5					
Gilteritinib	71/246 (28,9)	1711	0,042 [0,033; 0,052]	0,439 [0,255; 0,755]	0,0029
Chemotherapie	16/109 (14,7)	169,1	0,095 [0,058; 0,154]		
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
Gilteritinib	58/246 (23,6)	1678	0,035 [0,027; 0,045]	0,439 [0,240; 0,801]	0,0073
Chemotherapie	13/109 (11,9)	165,0	0,079 [0,046; 0,136]		

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 – Gesamtinzidenzraten und Time to Event-Analysen

Studie ADMIRAL	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate[c]				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[d]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[e]
UE							
Gilteritinib	246/246 (100,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,02 [0,99; 1,05]	1,83 [-0,68; 4,35]	0,9999	0,1 [0,1; 0,1]	0,695 [0,552; 0,875]; 0,0019
Chemotherapie	107/109 (98,2)					0,1 [n. b.; n. b.]	
UE mit CTCAE Grad ≥ 3							
Gilteritinib	236/246 (95,9)	3,77 [1,63; 8,68]	1,11 [1,03; 1,20]	9,70 [2,77; 16,62]	0,0019	0,3 [0,3; 0,4]	0,702 [0,551; 0,896]; 0,0044
Chemotherapie	94/109 (86,2)					0,2 [0,1; 0,2]	
SUE							
Gilteritinib	204/246 (82,9)	11,19 [6,61; 18,94]	2,74 [2,05; 3,66]	52,65 [42,83; 62,48]	< 0,0001	1,6 [1,3; 1,9]	1,710 [1,169; 2,503]; 0,0057
Chemotherapie	33/109 (30,3)					2,5 [1,5; n. e.]	
UE mit CTCAE Grad 5							
Gilteritinib	71/246 (28,9)	2,36 [1,30; 4,29]	1,97 [1,20; 3,22]	14,18 [5,45; 22,91]	0,0049	n. e. [13,3; n. e.]	0,417 [0,225; 0,771]; 0,0053
Chemotherapie	16/109 (14,7)					n. b. [3,0; n. e.]	

Studie ADMIRAL	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate[c]				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[d]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[e]
Therapieabbrüche aufgrund von UE							
Gilteritinib	58/246 (23,6)	2,28 [1,19; 4,36]	1,98 [1,13; 3,45]	11,65 [3,58; 19,72]	0,0130	n. e. [n. e.; n. e.]	0,500 [0,254; 0,983]; 0,0445
Chemotherapie	13/109 (11,9)					5,8 [4,9; n. e.]	
UE von besonderem Interesse							
Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)							
Gilteritinib	8/246 (3,3)	0,88 [0,26; 2,99]	0,89 [0,27; 2,88]	-0,42 [-4,59; 3,75]	0,8409	n. e. [n. e.; n. e.]	0,308 [0,075; 1,268]; 0,1029
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Herzversagen							
Gilteritinib	19/246 (7,7)	2,96 [0,86; 10,21]	2,81 [0,85; 9,29]	4,97 [0,44; 9,51]	0,0864	n. e. [n. e.; n. e.]	1,270 [0,353; 4,567]; 0,7140
Chemotherapie	3/109 (2,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Perikarditis/Perikarderguss							
Gilteritinib	15/246 (6,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	13,81 [0,83; 228,68]	6,10 [3,11; 9,09]	n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Chemotherapie	0/109 (0,0)					n. b. [n. b.; n. b.]	

Studie ADMIRAL	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate[c]				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[d]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[e]
Arrhythmie durch QT-Verlängerung							
Gilteritinib	35/246 (14,2)	8,87 [2,09; 37,60]	7,75 [1,90; 31,67]	12,39 [7,35; 17,43]	0,0030	n. e. [n. e.; n. e.]	3,428 [0,797; 14,737]; 0,0978
Chemotherapie	2/109 (1,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Teratogenität und embryonaler/fötaler Tod							
Gilteritinib	0/246 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Chemotherapie	0/109 (0,0)					n. b. [n. b.; n. b.]	
Erhöhung der Kreatinphosphokinase							
Gilteritinib	64/246 (26,0)	7,31 [2,85; 18,75]	5,67 [2,35; 13,70]	21,43 [14,69; 28,17]	< 0,0001	n. e. [n. e.; n. e.]	3,118 [1,230; 7,903]; 0,0166
Chemotherapie	5/109 (4,6)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Erhöhung der Lebertransaminase							
Gilteritinib	129/246 (52,4)	3,90 [2,33; 6,55]	2,38 [1,64; 3,46]	30,42 [20,45; 40,39]	< 0,0001	4,2 [2,8; 8,5]	1,614 [1,031; 2,526]; 0,0363
Chemotherapie	24/109 (22,0)					n. e. [3,7; n. e.]	
Differenzierungssyndrom							
Gilteritinib	1/246 (0,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,34 [0,05; 32,54]	0,41 [-0,39; 1,20]	n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Chemotherapie	0/109 (0,0)					n. b. [n. b.; n. b.]	

Studie ADMIRAL	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate[c]				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[d]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[e]
Plattenepithelkarzinom							
Gilteritinib	0/246 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,15 [0,01; 3,62]	-0,92 [-2,71; 0,87]	0,9999	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Chemotherapie	1/109 (0,9)					n. b. [n. b.; n. b.]	
GI Obstruktion							
Gilteritinib	4/246 (1,6)	1,79 [0,20; 16,16]	1,77 [0,20; 15,67]	0,71 [-1,68; 3,10]	0,6062	n. e. [n. e.; n. e.]	0,246 [0,017; 3,551]; 0,3035
Chemotherapie	1/109 (0,9)					n. e. [n. e.; n. e.]	
GI Perforation							
Gilteritinib	4/246 (1,6)	0,58 [0,13; 2,65]	0,59 [0,13; 2,60]	-1,13 [-4,58; 2,33]	0,4864	n. e. [n. e.; n. e.]	0,274 [0,052; 1,432]; 0,1248
Chemotherapie	3/109 (2,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate[c]				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[d]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[e]
GI Blutung							
Gilteritinib	20/246 (8,1)	4,73 [1,09; 20,63]	4,43 [1,05; 18,63]	6,30 [2,05; 10,54]	0,0384	n. e. [n. e.; n. e.]	1,589 [0,351; 7,191]; 0,5475
Chemotherapie	2/109 (1,8)					n. e. [5,3; n. e.]	

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Die Gesamtinzidenzraten werden aus Vollständigkeitsgründen hier dargestellt. Diese Darstellung ist angesichts der erheblich differierenden Beobachtungszeiten nicht aussagekräftig, weswegen zusätzlich expositionszeitadjustierte Rate Ratios dargestellt werden (vgl. auch Tabelle 4-55 - zeitadjustierte Rate Ratios)
d: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, p-Wert gilt für gesamte Vierfeldertafel.
e: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model. Ein HR konnte nicht berechnet werden, wenn in mindestens einem Behandlungsarm null Ereignisse auftraten. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm
n. e.: nicht erreicht, weil weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis hatten oder eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 nicht unterschritten wurde

Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

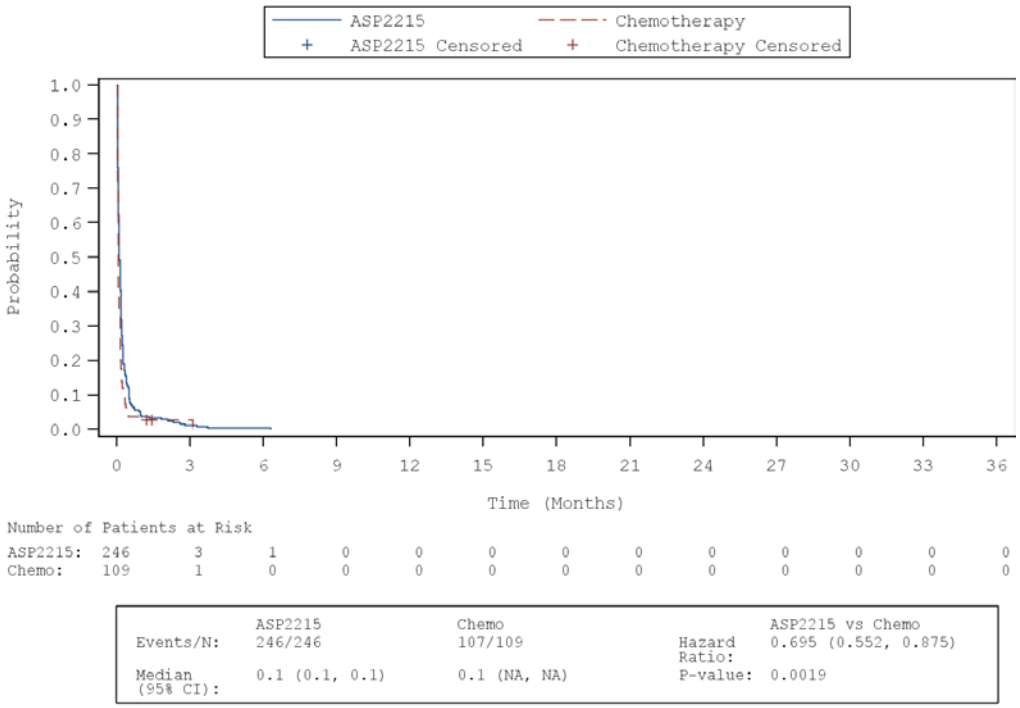


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot der Unerwünschten Ereignisse (UE) nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

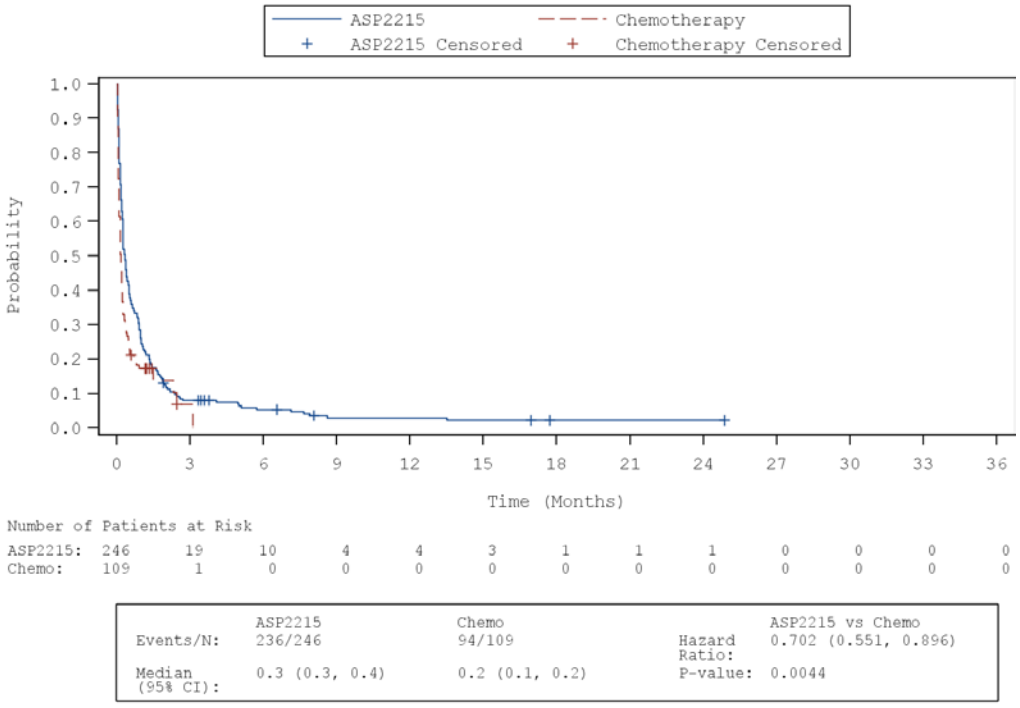


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

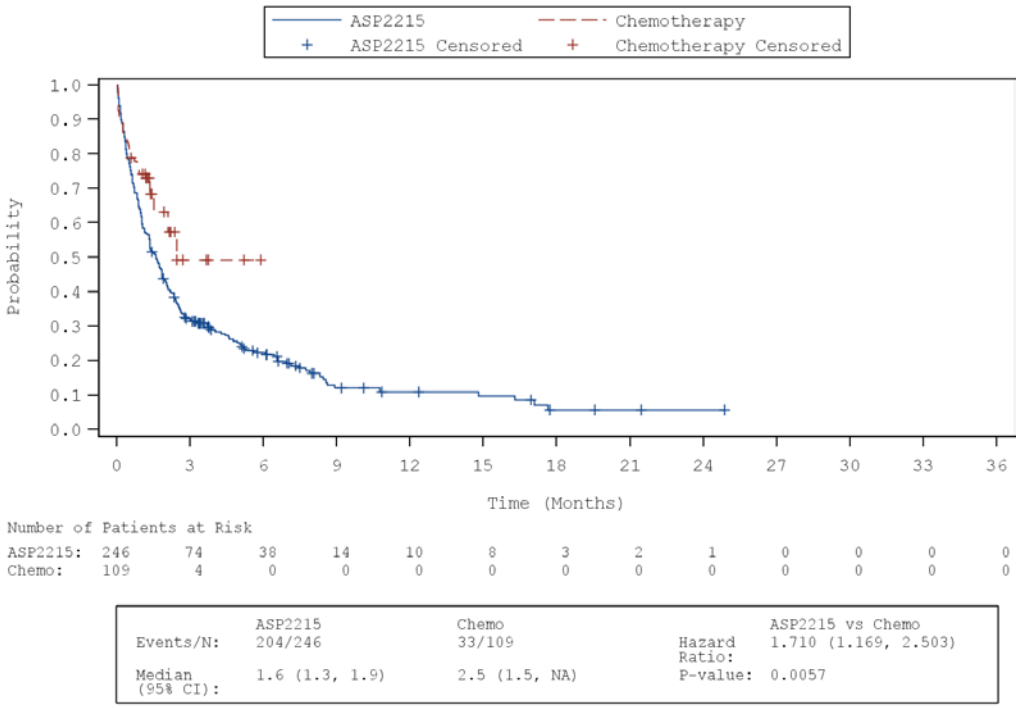


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUE) nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

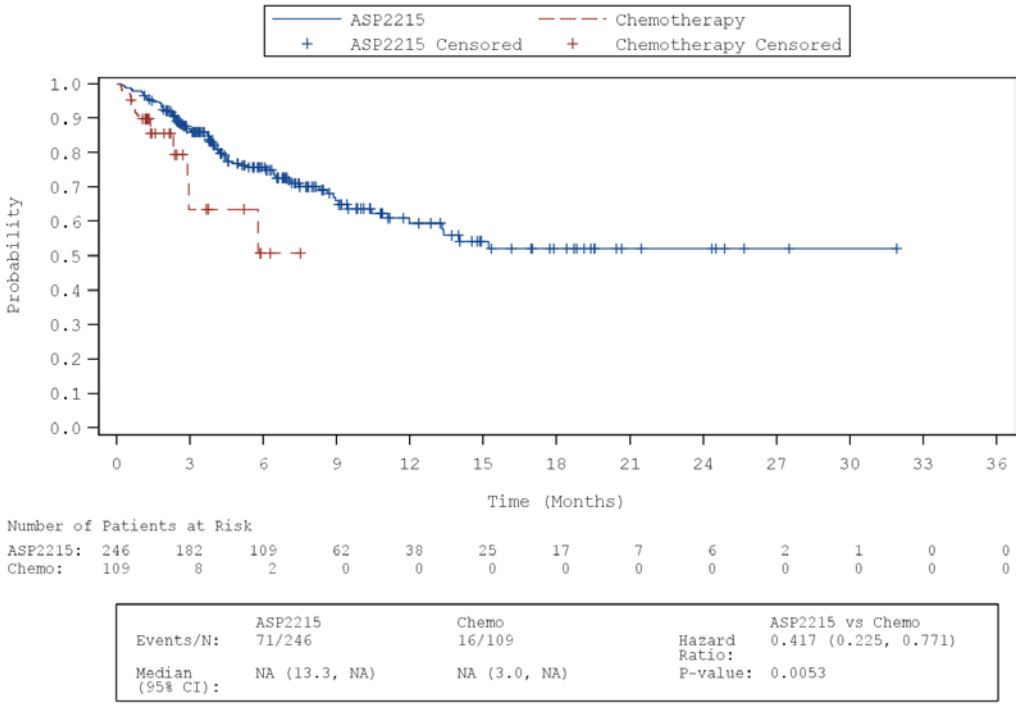


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot der UE mit CTCAE Grad 5 nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

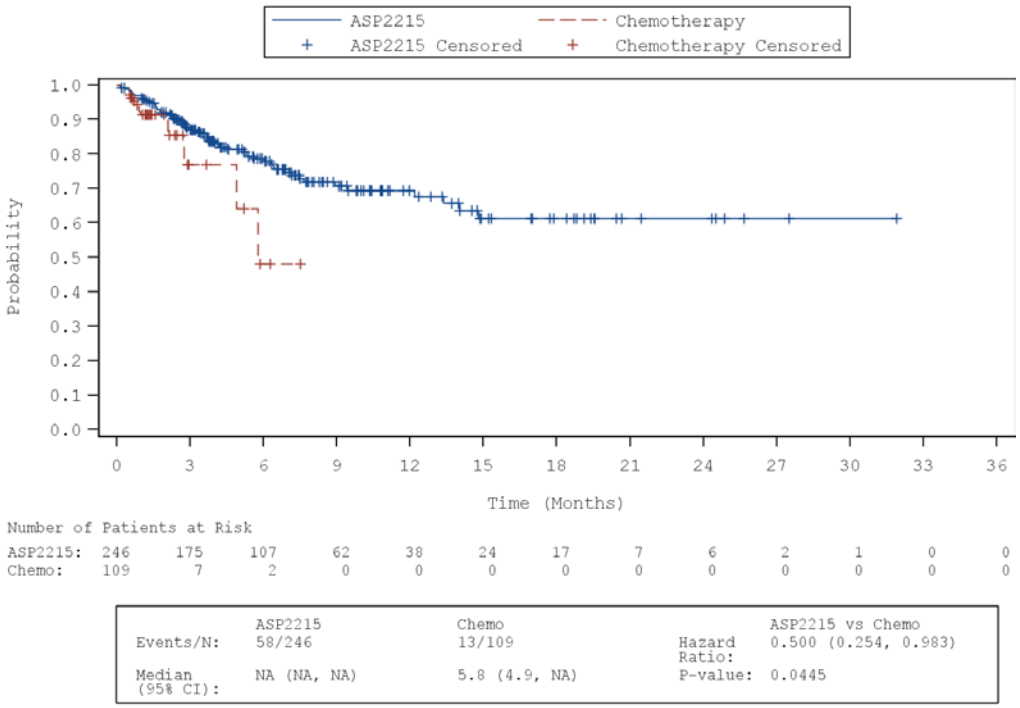


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot der Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

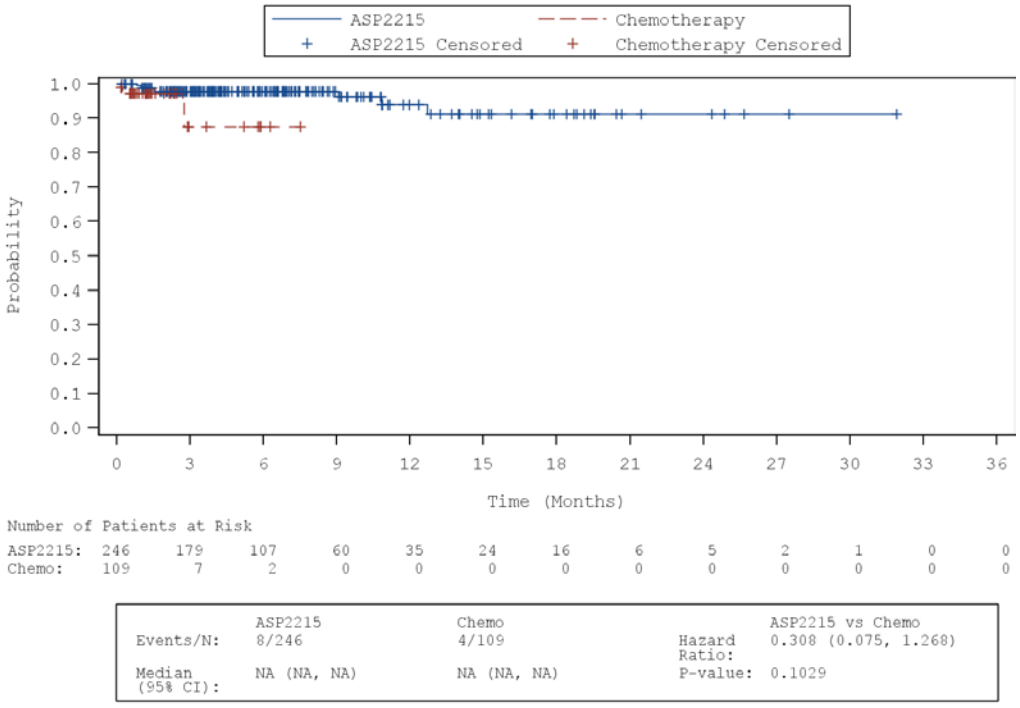


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

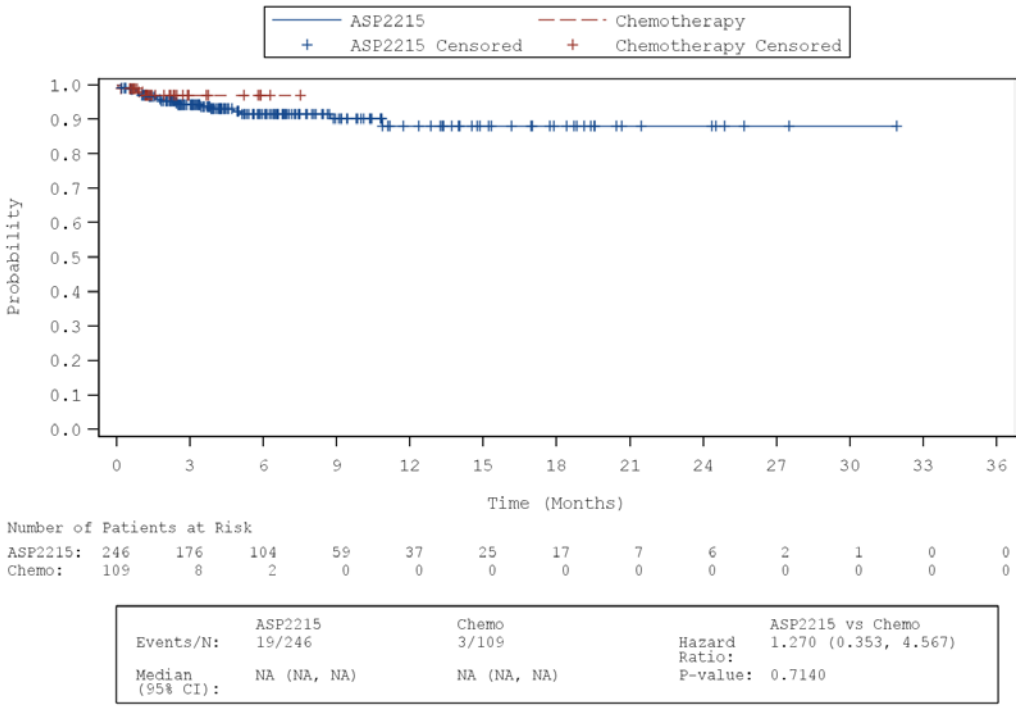


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Herzversagen – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

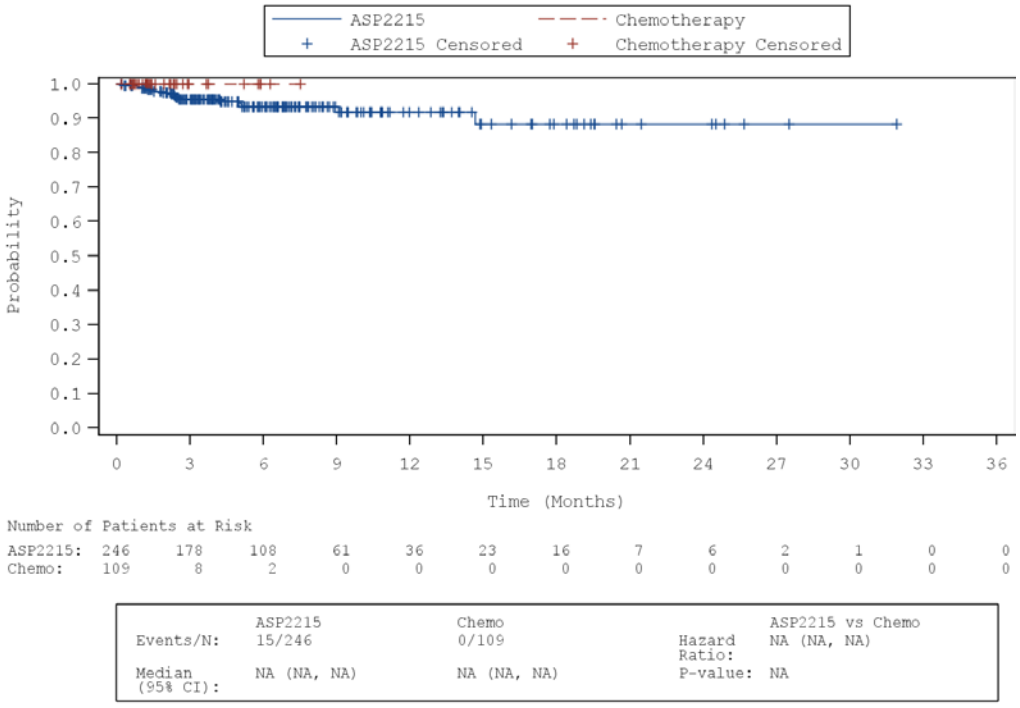


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Perikarditis/Perikarderguss – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

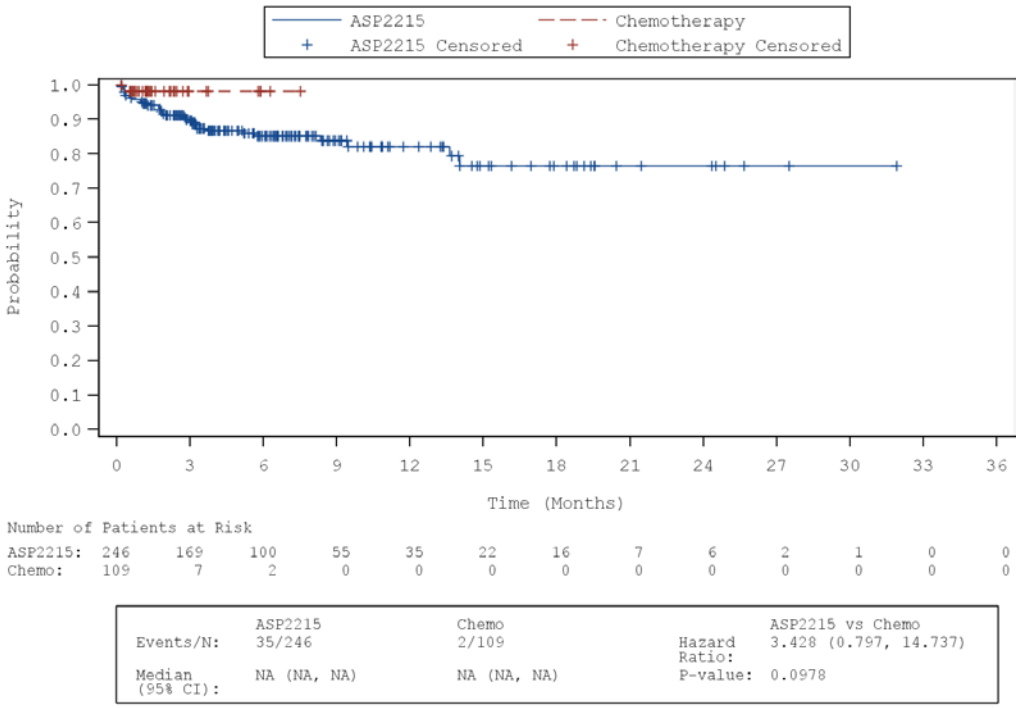


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Arrhythmie durch QT-Verlängerung – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

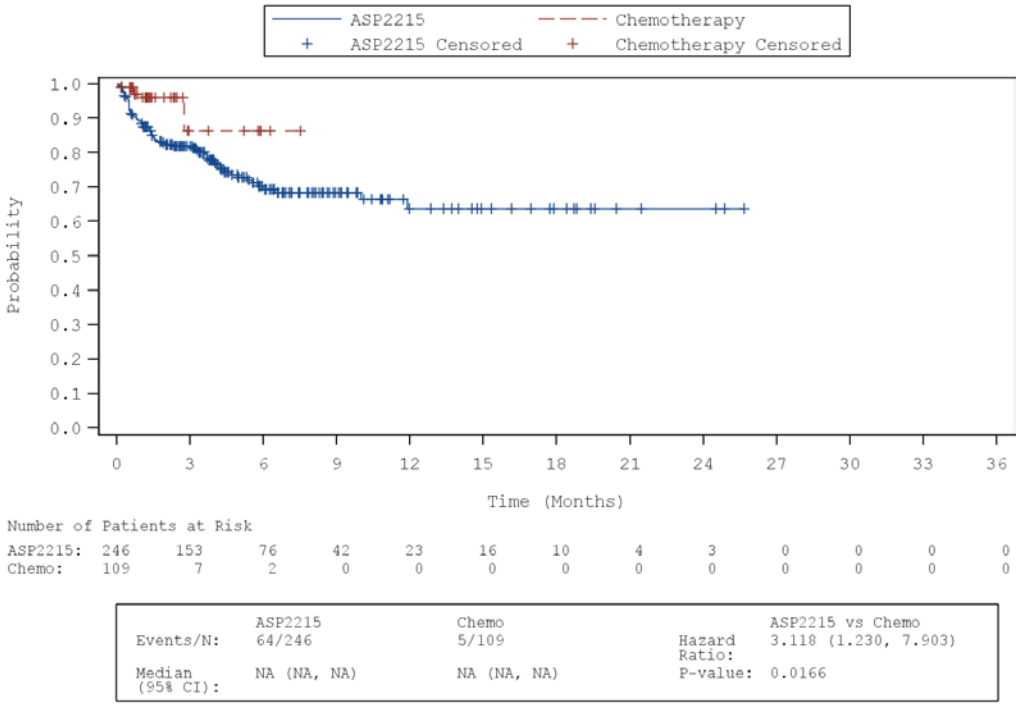


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Kreatinphosphokinase – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

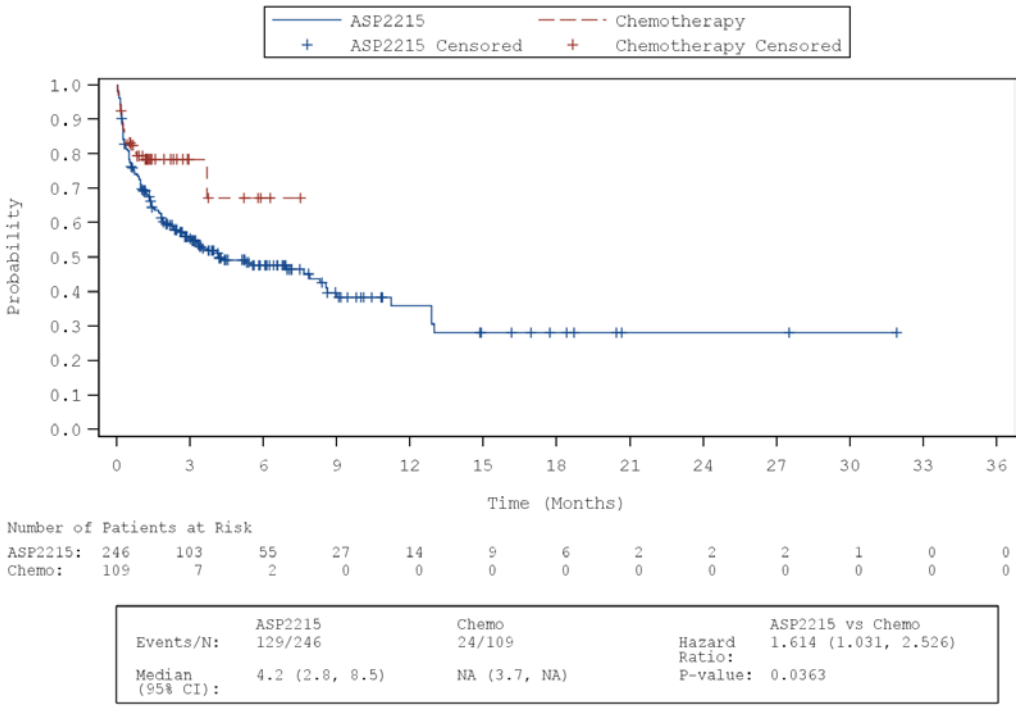


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Lebertransaminase – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

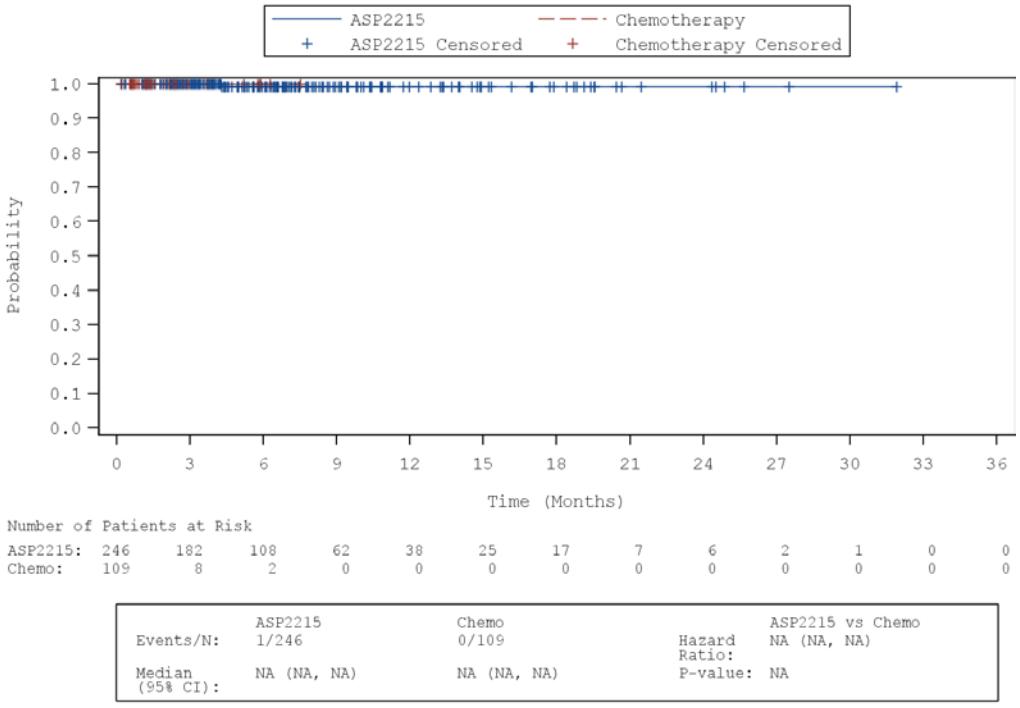


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Differenzierungssyndrom – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

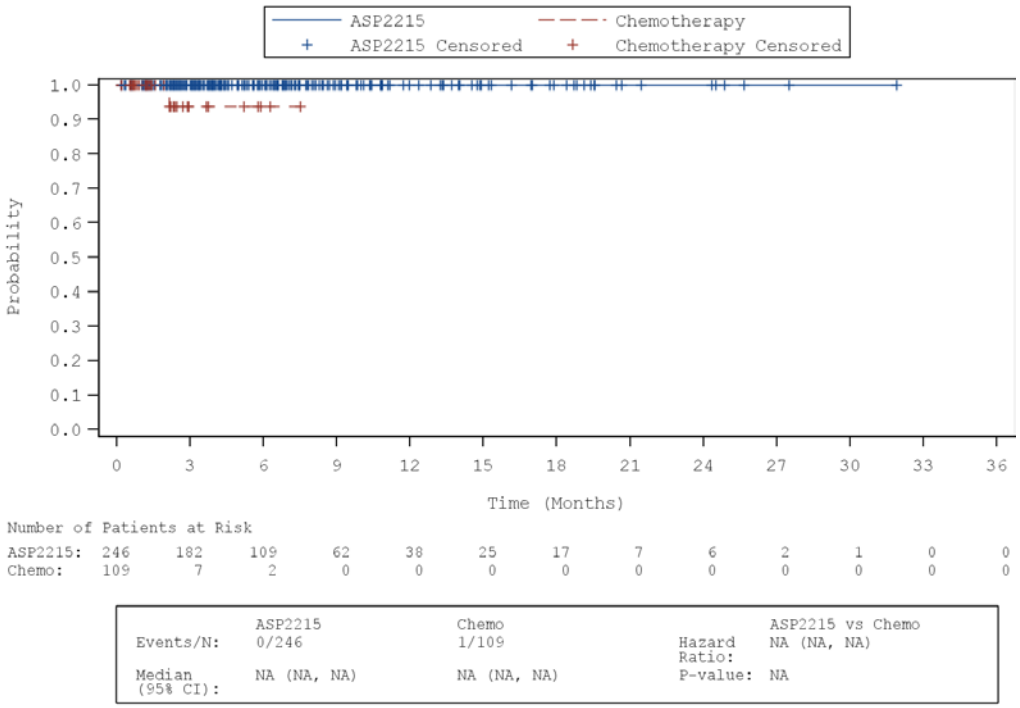


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – Plattenepithelkarzinom – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

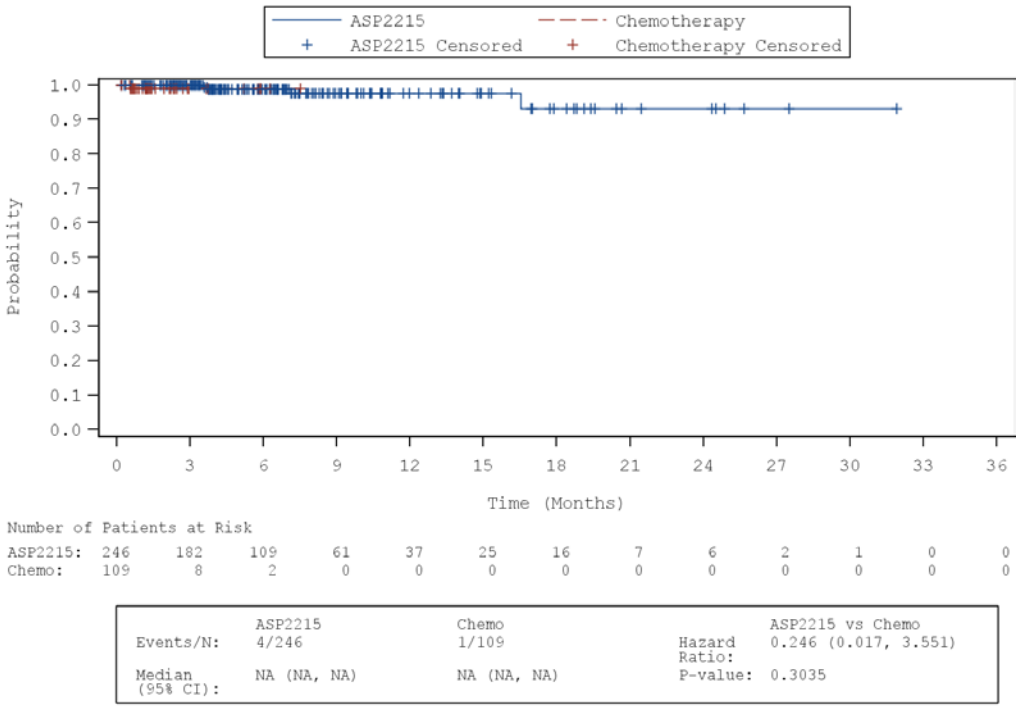


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – GI Obstruktion – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

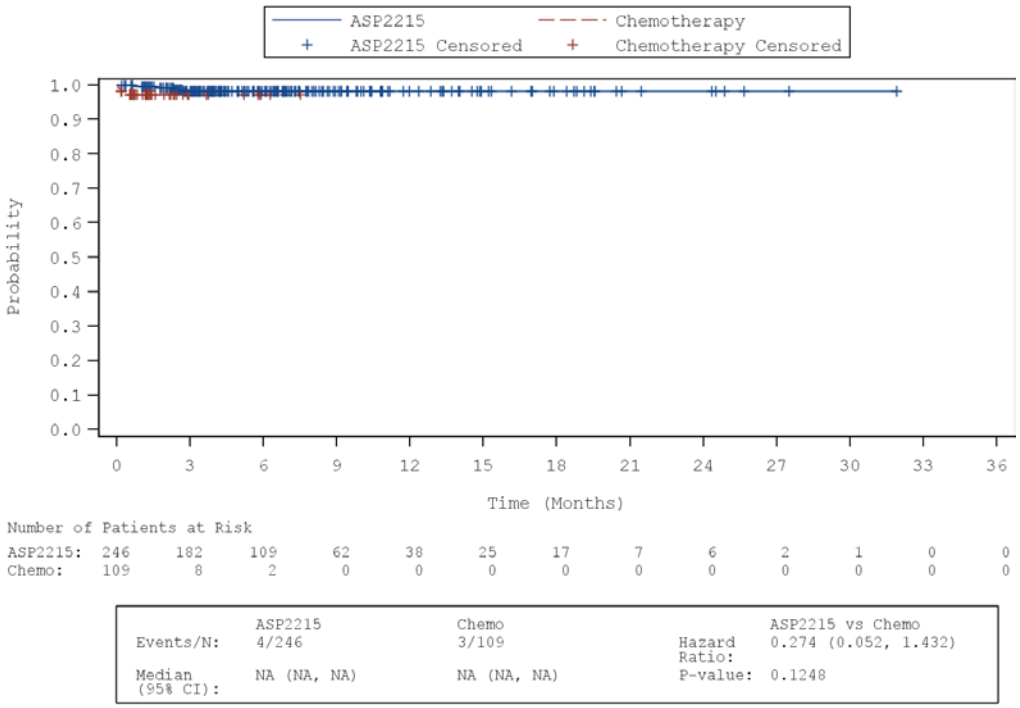


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – GI Perforation – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

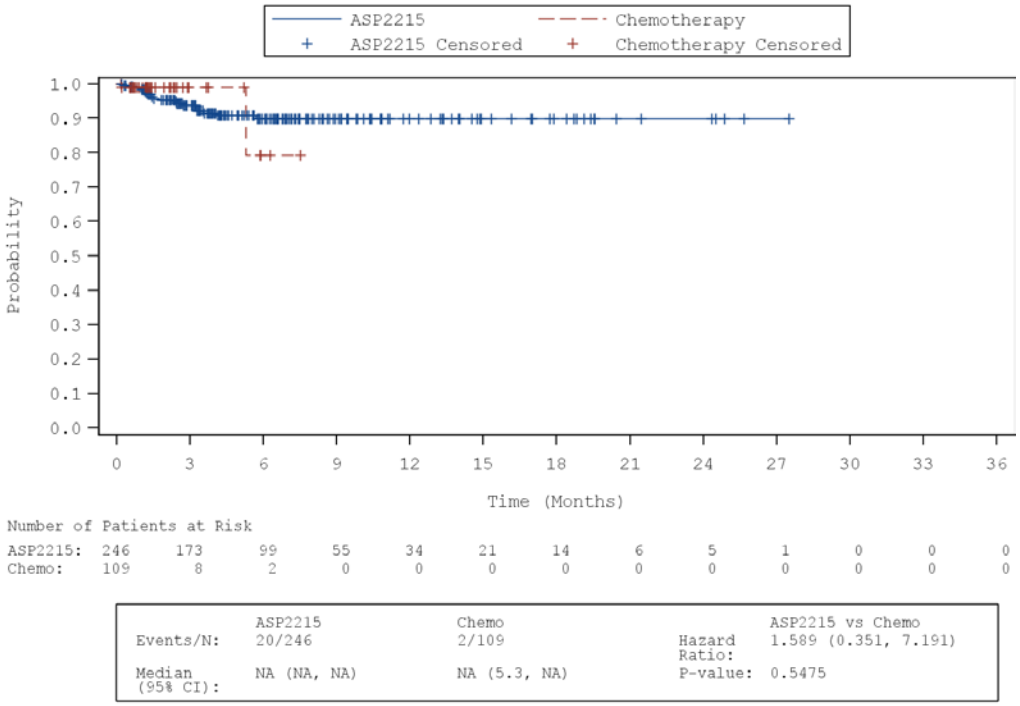


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot des UE von besonderem Interesse – GI Blutung – nach Behandlungsarm (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die mediane Behandlungsdauer unterschied sich in beiden Studienarmen stark. Während die Patienten im Gilteritinibarm in der SAF-Population im Median 126 Tage (4 bis 885 Tage) Gilteritinib erhielten, waren es für die Chemotherapieregime 28 Tage (5 bis 217 Tage). UE (inkl. SUE) wurden über die gesamte Behandlungsphase bis zum Ende einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit erhoben. Für die Langzeit-Follow-Up-Phase wurden darüber hinaus SUE für Gilteritinib dokumentiert. Da somit auch die Beobachtungszeiten in den Studienarmen stark voneinander abweichen, sind die Gesamtinzidenzraten verzerrt und werden nur ergänzend dargestellt. Ebenfalls ergänzend werden Time to Event-Analysen gezeigt, die zwar ebenfalls die unterschiedlichen Beobachtungszeiten berücksichtigen, jedoch die Zeit bis zum ersten Ereignis darstellen und nicht berücksichtigen, dass auch im weiteren Studienverlauf unerwünschte Ereignisse auftreten können. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand expositionsadjustierter Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios), die das Auftreten von UE während der gesamten Behandlungszeit erfassen und somit geeignet sind de Häufigkeit von UE in den Studienarmen bei Berücksichtigung der Behandlungszeit zu vergleichen.

Expositionsadjustierte Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios)

Der expositionsadjustierte Inzidenz-Quotient (Rate Ratio) [95 %-KI] für alle UE beträgt 0,606 [0,483; 0,761)] und zeigt mit einem p-Wert von $p < 0,0001$ einen statistisch signifikanten Vorteil für Gilteritinib. Dieser Vorteil zeigt sich ebenfalls für die Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,398 [0,313; 0,506]; $p < 0,0001$), UE mit CTCAE Grad 5 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,255; 0,755]; $p = 0,0029$) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,240; 0,801]; $p = 0,0073$). Lediglich für SUE zeigt sich eine höhere Rate von Ereignissen für den Gilteritinibarm als für den Chemotherapiearm. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,091 [0,755; 1,576]; $p = 0,6425$).

Time to Event-Analysen

In der SAF-Population beträgt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten jeglicher UE sowohl bei Gilteritinib-Behandlung und als auch bei Chemotherapiebehandlung 0,1 Monate. Es besteht zwischen beiden Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,695 [0,552; 0,875]; $p = 0,0019$). Im Median beträgt die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE Grad ≥ 3 im Gilteritinibarm 0,3 Monate und im Chemotherapiearm 0,2 Monate. Das HR [95 %-KI] ist mit einem Wert von 0,702 [0,551; 0,896]; $p = 0,0044$ bei der zeitadjustierten Auswertung statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von SUE in der SAF-Population unterscheidet sich um 0,9 Monate zwischen den Behandlungen und beträgt bei Behandlung mit Gilteritinib 1,6 Monate und bei der Behandlung mit Chemotherapie 2,5 Monate. Unter Berücksichtigung der Beobachtungszeit ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 1,710 [1,169; 2,503]; $p = 0,0057$).

In der SAF-Population wurde der Median bei UE, die zu einem Therapieabbruch führten bei Behandlung mit Gilteritinib nicht erreicht und liegt für die Patienten unter Chemotherapiebehandlung bei 5,8 Monaten. Das Risiko für ein solches UE ist unter Gilteritinibbehandlung geringer (HR [95 %-KI]: 0,500 [0,254; 0,983]) und mit einem p-Wert von p = 0,0445 statistisch signifikant. Am häufigsten führten im Gilteritinibarm auf PT-Ebene AML (3,3 %), Lungeninfektionen (2,0 %) und Erhöhung der Aspartataminotransferase (2,0 %) zum Abbruch der Behandlung. Im Chemotherapiearm war die häufigste Ursache respiratorisches Versagen (1,8 %).

Bei den UE von besonderem Interesse zeigt sich nur für die Erhöhung der Kreatinphosphokinase (HR [95 %-KI]: 3,118 [1,230; 7,903]; p = 0,0166) sowie Erhöhung der Lebertransaminase (HR [95 %-KI]: 1,614 [1,031; 2,526]; p = 0,0363) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Gilteritinib. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde für die Erhöhung der Kreatinphosphokinase für beide Behandlungsarme nicht erreicht. Für die Erhöhung der Lebertransaminase lag die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten im Gilteritinibarm bei 4,2 Monaten und wurde im Chemotherapiearm nicht erreicht. Für die weiteren UE von besonderem Interesse ergaben die zeitadjustierten Auswertungen kein signifikantes Ergebnis.

Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-22 zeigen die Kaplan-Meier-Plots der Ereigniszeitanalysen zu den UE. Für die UE von besonderem Interesse werden nur diejenigen Kaplan-Meier-Plots dargestellt, für die in mindestens einer Behandlungsgruppe ein Ereignis auftrat.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 – Gesamtinzidenzraten und Time to Event-Analysen

Studie ADMIRAL / SOC / PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gilteritinib	189/246 (76,8)	1,32 [0,79; 2,20]	1,07 [0,94; 1,23]	5,27 [-4,71; 15,25]	0,2896	0,9 [0,5; 1,1]	0,684 [0,521; 0,899]; 0,0064
Chemotherapie	78/109 (71,6)					0,3 [0,2; 0,5]	
Anämie							
Gilteritinib	116/246 (47,2)	1,67 [1,05; 2,66]	1,35 [1,01; 1,81]	12,29 [1,39; 23,20]	0,0318	8,6 [2,8; n. e.]	1,036 [0,712; 1,506]; 0,8542
Chemotherapie	38/109 (34,9)					n. e. [1,6; n. e.]	
Febrile Neutropenie							
Gilteritinib	115/246 (46,7)	1,51 [0,95; 2,41]	1,27 [0,96; 1,69]	10,05 [-0,94; 21,04]	0,0790	6,9 [3,9; n. e.]	0,684 [0,468; 0,999]; 0,0493
Chemotherapie	40/109 (36,7)					4,2 [1,6; n. e.]	
Neutropenie							
Gilteritinib	33/246 (13,4)	0,90 [0,47; 1,72]	0,91 [0,53; 1,59]	-1,26 [-9,16; 6,63]	0,7501	n. e. [n. e.; n. e.]	0,603 [0,322; 1,131]; 0,1148
Chemotherapie	16/109 (14,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL / SOC / PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Thrombozytopenie							
Gilteritinib	63/246 (25,6)	1,74 [0,97; 3,11]	1,55 [0,97; 2,49]	9,10 [0,25; 17,95]	0,0616	n. e. [n. e.; n. e.]	1,230 [0,720; 2,100]; 0,4492
Chemotherapie	18/109 (16,5)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Herzerkrankungen							
Herzerkrankungen							
Gilteritinib	67/246 (27,2)	2,03 [1,12; 3,65]	1,75 [1,08; 2,83]	11,64 [2,85; 20,43]	0,0188	17,1 [13,4; n. e.]	0,763 [0,431; 1,352]; 0,3546
Chemotherapie	17/109 (15,6)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Augenerkrankungen							
Augenerkrankungen							
Gilteritinib	97/246 (39,4)	5,26 [2,74; 10,10]	3,58 [2,05; 6,24]	28,42 [19,95; 36,90]	< 0,0001	8,7 [6,6; 16,1]	1,603 [0,857; 2,997]; 0,1397
Chemotherapie	12/109 (11,0)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gilteritinib	192/246 (78,0)	1,29 [0,77; 2,17]	1,06 [0,93; 1,21]	4,65 [-5,12; 14,43]	0,3399	1,1 [0,9; 1,3]	0,634 [0,485; 0,829]; 0,0009
Chemotherapie	80/109 (73,4)					0,3 [0,2; 0,4]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Abdominalschmerz							
Gilteritinib	37/246 (15,0)	1,03 [0,55; 1,94]	1,02 [0,60; 1,76]	0,36 [-7,64; 8,37]	0,9297	n. e. [n. e.; n. e.]	0,583 [0,312; 1,087]; 0,0897
Chemotherapie	16/109 (14,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Obstipation							
Gilteritinib	76/246 (30,9)	2,60 [1,43; 4,71]	2,10 [1,29; 3,43]	16,22 [7,41; 25,02]	0,0017	n. e. [19,3; n. e.]	1,391 [0,797; 2,428]; 0,2454
Chemotherapie	16/109 (14,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Diarrhö							
Gilteritinib	81/246 (32,9)	1,18 [0,72; 1,93]	1,12 [0,80; 1,58]	3,57 [-6,80; 13,94]	0,5057	10,6 [7,7; n. e.]	0,495 [0,318; 0,772]; 0,0019
Chemotherapie	32/109 (29,4)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Übelkeit							
Gilteritinib	79/246 (32,1)	0,96 [0,59; 1,55]	0,97 [0,70; 1,34]	-0,91 [-11,50; 9,67]	0,8653	n. e. [10,2; n. e.]	0,478 [0,313; 0,729]; 0,0006
Chemotherapie	36/109 (33,0)					6,3 [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Stomatitis							
Gilteritinib	34/246 (13,8)	0,93 [0,49; 1,77]	0,94 [0,54; 1,63]	-0,86 [-8,78; 7,06]	0,8303	n. e. [n. e.; n. e.]	0,378 [0,196; 0,731]; 0,0038
Chemotherapie	16/109 (14,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Erbrechen							
Gilteritinib	53/246 (21,5)	1,72 [0,92; 3,21]	1,57 [0,92; 2,65]	7,78 [-0,48; 16,04]	0,0882	n. e. [n. e.; n. e.]	0,618 [0,334; 1,145]; 0,1261
Chemotherapie	15/109 (13,8)					6,3 [4,4; 6,3]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gilteritinib	198/246 (80,5)	3,25 [1,98; 5,31]	1,44 [1,20; 1,72]	24,52 [13,97; 35,08]	< 0,0001	1,1 [0,9; 1,5]	0,836 [0,620; 1,127]; 0,2401
Chemotherapie	61/109 (56,0)					0,8 [0,3; 4,9]	
Asthenie							
Gilteritinib	38/246 (15,4)	1,81 [0,87; 3,78]	1,68 [0,87; 3,25]	6,27 [-0,78; 13,33]	0,1148	n. e. [n. e.; n. e.]	0,843 [0,402; 1,766]; 0,6509
Chemotherapie	10/109 (9,2)					n. e. [4,0; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Ermüdung							
Gilteritinib	70/246 (28,5)	2,70 [1,44; 5,05]	2,22 [1,31; 3,76]	15,61 [7,17; 24,05]	0,0019	n. e. [15,2; n. e.]	1,317 [0,725; 2,395]; 0,3662
Chemotherapie	14/109 (12,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Ödem peripher							
Gilteritinib	59/246 (24,0)	2,33 [1,22; 4,46]	2,01 [1,15; 3,51]	12,06 [3,96; 20,15]	0,0106	n. e. [18,4; n. e.]	0,970 [0,513; 1,833]; 0,9246
Chemotherapie	13/109 (11,9)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Fieber							
Gilteritinib	105/246 (42,7)	1,79 [1,10; 2,91]	1,45 [1,05; 2,01]	13,33 [2,78; 23,87]	0,0181	8,5 [6,1; 10,8]	0,554 [0,358; 0,857]; 0,0079
Chemotherapie	32/109 (29,4)					n. e. [3,2; n. e.]	
Leber- und Gallenerkrankungen							
Leber- und Gallenerkrankungen							
Gilteritinib	31/246 (12,6)	3,78 [1,30; 11,00]	3,43 [1,24; 9,49]	8,93 [3,49; 14,38]	0,0145	n. e. [n. e.; n. e.]	1,246 [0,417; 3,721]; 0,6939
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Erkrankungen des Immunsystems							
Erkrankungen des Immunsystems							
Gilteritinib	35/246 (14,2)	5,86 [1,76; 19,50]	5,17 [1,62; 16,45]	11,48 [6,14; 16,81]	0,0039	n. e. [n. e.; n. e.]	1,264 [0,361; 4,432]; 0,7140
Chemotherapie	3/109 (2,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gilteritinib	199/246 (80,9)	4,01 [2,45; 6,55]	1,57 [1,30; 1,91]	29,52 [18,93; 40,11]	< 0,0001	1,8 [1,5; 2,3]	0,747 [0,547; 1,021]; 0,0671
Chemotherapie	56/109 (51,4)					2,1 [0,7; 2,7]	
Pneumonie							
Gilteritinib	43/246 (17,5)	2,67 [1,21; 5,90]	2,38 [1,16; 4,89]	10,14 [3,32; 16,96]	0,0149	n. e. [n. e.; n. e.]	0,864 [0,381; 1,956]; 0,7251
Chemotherapie	8/109 (7,3)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gilteritinib	85/246 (34,6)	1,97 [1,16; 3,35]	1,64 [1,10; 2,45]	13,45 [3,76; 23,15]	0,0119	13,8 [11,8; 24,7]	0,788 [0,481; 1,289]; 0,3427
Chemotherapie	23/109 (21,1)					n. e. [2,6; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Untersuchungen							
Untersuchungen							
Gilteritinib	191/246 (77,6)	2,94 [1,82; 4,76]	1,43 [1,19; 1,73]	23,51 [12,81; 34,22]	< 0,0001	0,7 [0,5; 1,0]	1,118 [0,831; 1,505]; 0,4596
Chemotherapie	59/109 (54,1)					0,9 [0,3; 6,3]	
Alaninaminotransferase erhöht							
Gilteritinib	103/246 (41,9)	7,13 [3,55; 14,33]	4,56 [2,48; 8,39]	32,70 [24,49; 40,90]	< 0,0001	11,2 [6,9; n. e.]	3,152 [1,627; 6,105]; 0,0007
Chemotherapie	10/109 (9,2)					n. e. [5,3; n. e.]	
Aspartataminotransferase erhöht							
Gilteritinib	99/246 (40,2)	4,97 [2,64; 9,36]	3,37 [1,98; 5,75]	28,32 [19,68; 36,95]	< 0,0001	14,3 [7,7; n. e.]	2,389 [1,325; 4,308]; 0,0038
Chemotherapie	13/109 (11,9)					n. e. [5,3; n. e.]	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht							
Gilteritinib	56/246 (22,8)	15,77 [3,77; 65,90]	12,41 [3,08; 49,93]	20,93 [15,12; 26,74]	0,0002	n. e. [n. e.; n. e.]	8,709 [2,107; 35,994]; 0,0028
Chemotherapie	2/109 (1,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht							
Gilteritinib	33/246 (13,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	29,84 [1,84; 482,61]	13,41 [9,16; 17,67]	n. b.	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Chemotherapie	0/109 (0,0)					n. b. [n. b.; n. b.]	
Kreatinin im Blut erhöht							
Gilteritinib	29/246 (11,8)	3,51 [1,20; 10,24]	3,21 [1,16; 8,92]	8,12 [2,76; 13,48]	0,0216	n. e. [n. e.; n. e.]	1,314 [0,438; 3,948]; 0,6261
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Neutrophilenzahl erniedrigt							
Gilteritinib	42/246 (17,1)	1,66 [0,84; 3,30]	1,55 [0,85; 2,83]	6,06 [-1,46; 13,59]	0,1453	n. e. [n. e.; n. e.]	1,362 [0,710; 2,611]; 0,3528
Chemotherapie	12/109 (11,0)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Thrombozytenzahl vermindert							
Gilteritinib	56/246 (22,8)	0,85 [0,51; 1,44]	0,89 [0,60; 1,31]	-2,92 [-12,66; 6,81]	0,5501	n. e. [n. e.; n. e.]	0,689 [0,433; 1,097]; 0,1166
Chemotherapie	28/109 (25,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Leukozytenzahl erniedrigt							
Gilteritinib	34/246 (13,8)	0,76 [0,41; 1,40]	0,79 [0,47; 1,33]	-3,61 [-11,94; 4,72]	0,3796	n. e. [20,3; n. e.]	0,561 [0,312; 1,008]; 0,0534
Chemotherapie	19/109 (17,4)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gilteritinib	165/246 (67,1)	1,79 [1,13; 2,84]	1,26 [1,04; 1,53]	13,86 [2,81; 24,92]	0,0132	2,5 [1,7; 3,1]	0,694 [0,508; 0,949]; 0,0222
Chemotherapie	58/109 (53,2)					1,2 [0,4; 3,4]	
Appetit vermindert							
Gilteritinib	44/246 (17,9)	0,97 [0,54; 1,74]	0,97 [0,60; 1,57]	-0,46 [-9,17; 8,24]	0,9167	n. e. [n. e.; n. e.]	0,358 [0,196; 0,652]; 0,0008
Chemotherapie	20/109 (18,3)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Hyperglykämie							
Gilteritinib	36/246 (14,6)	1,16 [0,60; 2,26]	1,14 [0,64; 2,02]	1,79 [-5,89; 9,47]	0,6549	n. e. [n. e.; n. e.]	0,477 [0,241; 0,946]; 0,0340
Chemotherapie	14/109 (12,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Hypoalbuminämie							
Gilteritinib	32/246 (13,0)	2,18 [0,93; 5,10]	2,03 [0,92; 4,45]	6,59 [0,35; 12,82]	0,0729	n. e. [n. e.; n. e.]	1,057 [0,446; 2,503]; 0,9006
Chemotherapie	7/109 (6,4)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Hypokalzämie							
Gilteritinib	47/246 (19,1)	4,05 [1,68; 9,80]	3,47 [1,53; 7,87]	13,60 [7,08; 20,12]	0,0019	n. e. [n. e.; n. e.]	1,482 [0,609; 3,605]; 0,3856
Chemotherapie	6/109 (5,5)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Hypokaliämie							
Gilteritinib	71/246 (28,9)	0,89 [0,55; 1,46]	0,93 [0,66; 1,30]	-2,33 [-12,71; 8,05]	0,6572	n. e. [n. e.; n. e.]	0,399 [0,255; 0,625]; < 0,0001
Chemotherapie	34/109 (31,2)					6,3 [2,3; 6,3]	
Hypomagnesiämie							
Gilteritinib	39/246 (15,9)	1,52 [0,76; 3,04]	1,44 [0,79; 2,64]	4,84 [-2,60; 12,28]	0,2325	n. e. [n. e.; n. e.]	0,512 [0,250; 1,048]; 0,0669
Chemotherapie	12/109 (11,0)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Hyponatriämie							
Gilteritinib	33/246 (13,4)	2,66 [1,08; 6,55]	2,44 [1,05; 5,65]	7,91 [1,87; 13,95]	0,0334	n. e. [n. e.; n. e.]	1,442 [0,586; 3,550]; 0,4255
Chemotherapie	6/109 (5,5)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Hypophosphatämie							
Gilteritinib	41/246 (16,7)	4,16 [1,60; 10,84]	3,63 [1,48; 8,94]	12,08 [5,99; 18,17]	0,0035	n. e. [23,2; n. e.]	1,226 [0,458; 3,277]; 0,6851
Chemotherapie	5/109 (4,6)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gilteritinib	136/246 (55,3)	2,61 [1,63; 4,20]	1,72 [1,28; 2,31]	23,17 [12,43; 33,92]	< 0,0001	3,7 [2,3; 5,8]	1,039 [0,707; 1,529]; 0,8442
Chemotherapie	35/109 (32,1)					2,8 [2,1; n. e.]	
Arthralgie							
Gilteritinib	28/246 (11,4)	2,20 [0,89; 5,49]	2,07 [0,88; 4,85]	5,88 [0,04; 11,72]	0,0894	n. e. [23,9; n. e.]	1,020 [0,401; 2,598]; 0,9665
Chemotherapie	6/109 (5,5)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Rückenschmerzen							
Gilteritinib	29/246 (11,8)	0,99 [0,49; 1,98]	0,99 [0,53; 1,83]	-0,14 [-7,44; 7,16]	0,9704	n. e. [n. e.; n. e.]	0,354 [0,168; 0,744]; 0,0061
Chemotherapie	13/109 (11,9)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Myalgie							
Gilteritinib	35/246 (14,2)	4,35 [1,51; 12,58]	3,88 [1,41; 10,64]	10,56 [4,94; 16,17]	0,0066	n. e. [n. e.; n. e.]	2,512 [0,872; 7,232]; 0,0879
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Schmerz in einer Extremität							
Gilteritinib	36/246 (14,6)	2,16 [0,97; 4,83]	1,99 [0,96; 4,15]	7,29 [0,70; 13,89]	0,0592	n. e. [23,4; n. e.]	1,040 [0,462; 2,341]; 0,9242
Chemotherapie	8/109 (7,3)					n. e. [5,5; n. e.]	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gilteritinib	57/246 (23,2)	2,69 [1,35; 5,36]	2,30 [1,25; 4,20]	13,08 [5,35; 20,81]	0,0050	25,5 [14,8; n. e.]	0,468 [0,223; 0,980]; 0,0441
Chemotherapie	11/109 (10,1)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Akute myeloische Leukämie							
Gilteritinib	33/246 (13,4)	4,07 [1,40; 11,78]	3,66 [1,33; 10,07]	9,74 [4,21; 15,28]	0,0097	n. e. [n. e.; n. e.]	0,632 [0,197; 2,026]; 0,4396
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Erkrankungen des Nervensystems							
Erkrankungen des Nervensystems							
Gilteritinib	135/246 (54,9)	3,20 [1,96; 5,23]	1,99 [1,44; 2,76]	27,36 [16,92; 37,79]	< 0,0001	3,4 [2,3; 7,3]	1,320 [0,879; 1,984]; 0,1807
Chemotherapie	30/109 (27,5)					4,7 [4,6; n. e.]	
Schwindelgefühl							
Gilteritinib	48/246 (19,5)	12,97 [3,09; 54,41]	10,63 [2,63; 42,97]	17,68 [12,12; 23,23]	0,0005	n. e. [n. e.; n. e.]	6,357 [1,522; 26,545]; 0,0112
Chemotherapie	2/109 (1,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Geschmacksstörung							
Gilteritinib	25/246 (10,2)	2,35 [0,88; 6,32]	2,22 [0,87; 5,63]	5,58 [0,13; 11,02]	0,0896	n. e. [n. e.; n. e.]	1,260 [0,463; 3,430]; 0,6509
Chemotherapie	5/109 (4,6)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Kopfschmerz							
Gilteritinib	64/246 (26,0)	2,04 [1,12; 3,73]	1,77 [1,08; 2,92]	11,34 [2,72; 19,95]	0,0200	18,8 [14,8; n. e.]	0,848 [0,473; 1,521]; 0,5805
Chemotherapie	16/109 (14,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Psychiatrische Erkrankungen							
Psychiatrische Erkrankungen							
Gilteritinib	76/246 (30,9)	2,26 [1,27; 4,01]	1,87 [1,18; 2,97]	14,38 [5,33; 23,43]	0,0053	20,8 [10,8; n. e.]	0,920 [0,534; 1,585]; 0,7636
Chemotherapie	18/109 (16,5)					n. e. [3,6; n. e.]	
Schlaflosigkeit							
Gilteritinib	40/246 (16,3)	3,33 [1,37; 8,12]	2,95 [1,29; 6,76]	10,76 [4,46; 17,05]	0,0080	n. e. [n. e.; n. e.]	1,570 [0,645; 3,825]; 0,3203
Chemotherapie	6/109 (5,5)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gilteritinib	70/246 (28,5)	2,70 [1,44; 5,05]	2,22 [1,31; 3,76]	15,61 [7,17; 24,05]	0,0019	n. e. [13,2; n. e.]	1,072 [0,585; 1,963]; 0,8230
Chemotherapie	14/109 (12,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gilteritinib	163/246 (66,3)	3,67 [2,28; 5,90]	1,90 [1,45; 2,49]	31,40 [20,68; 42,12]	< 0,0001	2,4 [1,8; 3,1]	1,199 [0,832; 1,727]; 0,3307
Chemotherapie	38/109 (34,9)					3,7 [2,0; n. e.]	
Husten							
Gilteritinib	72/246 (29,3)	3,69 [1,87; 7,28]	2,90 [1,60; 5,25]	19,18 [11,16; 27,20]	0,0002	16,4 [11,4; n. e.]	1,406 [0,722; 2,735]; 0,3161
Chemotherapie	11/109 (10,1)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Dyspnoe							
Gilteritinib	58/246 (23,6)	4,50 [1,98; 10,21]	3,67 [1,73; 7,78]	17,16 [10,13; 24,18]	0,0003	18,0 [17,6; n. e.]	1,673 [0,738; 3,793]; 0,2179
Chemotherapie	7/109 (6,4)					n. e. [5,3; n. e.]	
Epistaxis							
Gilteritinib	42/246 (17,1)	2,60 [1,18; 5,74]	2,33 [1,13; 4,79]	9,73 [2,95; 16,52]	0,0182	n. e. [n. e.; n. e.]	1,120 [0,506; 2,482]; 0,7799
Chemotherapie	8/109 (7,3)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gilteritinib	133/246 (54,1)	1,81 [1,14; 2,86]	1,37 [1,06; 1,78]	14,62 [3,53; 25,70]	0,0115	4,0 [2,7; 5,9]	0,740 [0,515; 1,063]; 0,1028
Chemotherapie	43/109 (39,4)					2,9 [2,7; n. e.]	
Ausschlag							
Gilteritinib	36/246 (14,6)	1,70 [0,81; 3,56]	1,60 [0,82; 3,10]	5,46 [-1,53; 12,45]	0,1614	n. e. [n. e.; n. e.]	0,851 [0,406; 1,787]; 0,6705
Chemotherapie	10/109 (9,2)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Gefäßerkrankungen							
Gefäßerkrankungen							
Gilteritinib	106/246 (43,1)	2,54 [1,52; 4,25]	1,88 [1,29; 2,73]	20,15 [10,12; 30,18]	0,0004	8,3 [5,5; 14,8]	0,850 [0,533; 1,354]; 0,4927
Chemotherapie	25/109 (22,9)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Hypertonie							
Gilteritinib	34/246 (13,8)	1,59 [0,75; 3,34]	1,51 [0,77; 2,94]	4,65 [-2,28; 11,57]	0,2235	n. e. [16,7; n. e.]	0,523 [0,237; 1,150]; 0,1070
Chemotherapie	10/109 (9,2)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Hypotonie							
Gilteritinib	43/246 (17,5)	2,67 [1,21; 5,90]	2,38 [1,16; 4,89]	10,14 [3,32; 16,96]	0,0149	n. e. [n. e.; n. e.]	1,147 [0,520; 2,533]; 0,7335
Chemotherapie	8/109 (7,3)					n. e. [n. e.; n. e.]	

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, p-Wert gilt für gesamte Vierfeldertafel.
d: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model. Ein HR konnte nicht berechnet werden, wenn in mindestens einem Behandlungsarm null Ereignisse auftraten. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm
n. e.: nicht erreicht, weil weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis hatten oder eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 nicht unterschritten wurde
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Auswertung nach SOC und PT für UE, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm auftraten, traten für folgende Kategorien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der SAF-Population auf: SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Febrile Neutropenie), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT: Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT: Fieber), SOC: Untersuchungen (PT: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht), SOC: Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (PT: Appetit vermindert, Hyperglykämie, Hyperkaliämie), SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (PT: Rückenschmerzen) SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) sowie SOC: Erkrankungen des Nervensystems (PT: Schwindelgefühl).

Die häufigsten UE waren auf SOC-Ebene Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, mit einer Häufigkeit von 78,0 % im Gilteritinibarm und 73,4 % in Chemotherapiearm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,634 [0,485; 0,829]; p = 0,0009). Innerhalb dieser SOC zeigte sich für die PT Diarrhö, Übelkeit und Stomatitis ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib, mit einem jeweils deutlich gesenkten Risiko im Beobachtungszeitraum das jeweilige Ereignis zu erleiden.

Ebenfalls häufig waren UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit einer Häufigkeit von 76,8 % im Gilteritinibarm und 71,6 % im Chemotherapiearm. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,684 [0,521; 0,899]; p = 0,0064). Dieser Vorteil zeigte sich auch für den PT Febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,684 [0,468; 0,999]; p = 0,0493), mit einer Häufigkeit von 46,7 % im Gilteritinibarm und 36,7 % im Chemotherapiearm.

UE des PT Fieber (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) wurden bei 42,7 % der Patienten im Gilteritinibarm und für 29,4 % der Patienten im Chemotherapiearm dokumentiert. Mit einem HR [95 %-KI] von 0,554 [0,358: 0,857] zeigte sich ein Vorteil für Gilteritinib, der statistisch signifikant war (p = 0,0079).

In der SOC Untersuchungen zeigten sich für die PT Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 3,152 [1,627; 6,105]; p = 0,0007), Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,389 [1,325; 4,308]; p = 0,0038) und Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 8,709 [2,107; 35,994]; p = 0,0028) ein Nachteil für Gilteritinib, der jeweils statistisch signifikant war.

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten im Gilteritinibarm bei 67,1 % der Patienten Ereignisse auf während im Chemotherapiearm bei 53,2 % der Patienten Ereignisse dokumentiert wurden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,694 [0,508; 0,949]; p = 0,0022). Auch in den zugehörigen PT Appetit vermindert, Hyperglykämie und Hypokaliämie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib mit einem jeweils deutlich geringeren Risiko eines dieser UE zu erleiden.

UE des PT Rückenschmerzen (SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) traten in beiden Behandlungsarmen in etwa gleich häufig auf (11,8 % im Gilteritinibarm und 11,9 % im Chemotherapiearm). Bei Betrachtung des HR zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,354 [0,168; 0,744]; p = 0,0061).

In der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,468 [0,223; 0,980]; p = 0,0441) mit einer Häufigkeit des Auftretens von 23,2 % (Gilteritinibarm) und 10,1 % (Chemotherapiearm).

Ein Schwindelgefühl (SOC: Erkrankungen des Nervensystems) wurde im Gilteritinibarm bei 19,5 % der Patienten und im Chemotherapiearm bei 1,8 % der Patienten dokumentiert. In der zeitadjustierten Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 6,357 [1,522; 26,545]; p = 0,0112).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 – Gesamtinzidenzraten und Time to Event-Analysen

Studie ADMIRAL / SOC / PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gilteritinib	176/246 (71,5)	1,14 [0,70; 1,86]	1,04 [0,90; 1,21]	2,74 [-7,63; 13,10]	0,6013	1,2 [1,0; 1,7]	0,615 [0,464; 0,816]; 0,0007
Chemotherapie	75/109 (68,8)					0,4 [0,2; 0,6]	
Anämie							
Gilteritinib	100/246 (40,7)	1,58 [0,97; 2,55]	1,34 [0,97; 1,85]	10,38 [-0,21; 20,96]	0,0635	17,0 [8,6; n. e.]	0,910 [0,606; 1,366]; 0,6495
Chemotherapie	33/109 (30,3)					n. e. [2,2; n. e.]	
Febrile Neutropenie							
Gilteritinib	113/246 (45,9)	1,47 [0,92; 2,33]	1,25 [0,94; 1,66]	9,24 [-1,75; 20,22]	0,1058	7,9 [4,1; n. e.]	0,668 [0,457; 0,977]; 0,0375
Chemotherapie	40/109 (36,7)					4,2 [1,6; n. e.]	
Neutropenie							
Gilteritinib	33/246 (13,4)	0,97 [0,50; 1,87]	0,97 [0,55; 1,72]	-0,35 [-8,09; 7,40]	0,9298	n. e. [n. e.; n. e.]	0,629 [0,330; 1,198]; 0,1583
Chemotherapie	15/109 (13,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL / SOC / PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Thrombozytopenie							
Gilteritinib	56/246 (22,8)	1,49 [0,83; 2,68]	1,38 [0,85; 2,23]	6,25 [-2,47; 14,97]	0,1829	n. e. [n. e.; n. e.]	1,086 [0,631; 1,871]; 0,7655
Chemotherapie	18/109 (16,5)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Herzerkrankungen							
Herzerkrankungen							
Gilteritinib	25/246 (10,2)	2,97 [1,01; 8,75]	2,77 [0,99; 7,77]	6,49 [1,32; 11,66]	0,0484	n. e. [n. e.; n. e.]	1,115 [0,363; 3,419]; 0,8493
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gilteritinib	48/246 (19,5)	2,69 [1,27; 5,71]	2,36 [1,20; 4,64]	11,26 [4,10; 18,41]	0,0098	n. e. [n. e.; n. e.]	0,662 [0,307; 1,429]; 0,2934
Chemotherapie	9/109 (8,3)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gilteritinib	33/246 (13,4)	1,53 [0,73; 3,24]	1,46 [0,75; 2,86]	4,24 [-2,65; 11,13]	0,2615	n. e. [n. e.; n. e.]	0,561 [0,259; 1,215]; 0,1425
Chemotherapie	10/109 (9,2)					n. e. [4,9; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Leber- und Gallenerkrankungen							
Leber- und Gallenerkrankungen							
Gilteritinib	13/246 (5,3)	6,03 [0,78; 46,65]	5,76 [0,76; 43,48]	4,37 [1,05; 7,69]	0,0854	n. e. [n. e.; n. e.]	2,027 [0,248; 16,549]; 0,5097
Chemotherapie	1/109 (0,9)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Erkrankungen des Immunsystems							
Erkrankungen des Immunsystems							
Gilteritinib	13/246 (5,3)	6,03 [0,78; 46,65]	5,76 [0,76; 43,48]	4,37 [1,05; 7,69]	0,0854	n. e. [n. e.; n. e.]	1,541 [0,181; 13,099]; 0,6919
Chemotherapie	1/109 (0,9)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gilteritinib	133/246 (54,1)	3,95 [2,37; 6,60]	2,36 [1,64; 3,39]	31,13 [21,08; 41,18]	< 0,0001	4,8 [3,8; 6,3]	0,945 [0,600; 1,488]; 0,8062
Chemotherapie	25/109 (22,9)					n. e. [2,5; n. e.]	
Lungeninfektion							
Gilteritinib	21/246 (8,5)	1,94 [0,71; 5,29]	1,86 [0,72; 4,81]	3,95 [-1,31; 9,20]	0,1947	n. e. [n. e.; n. e.]	0,373 [0,121; 1,153]; 0,0869
Chemotherapie	5/109 (4,6)					5,9 [5,9; n. e.]	

Studie ADMIRAL / SOC / PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Pneumonie							
Gilteritinib	29/246 (11,8)	2,78 [1,05; 7,39]	2,57 [1,02; 6,46]	7,2 [1,57; 12,83]	0,0404	n. e. [n. e.; n. e.]	0,726 [0,257; 2,054]; 0,5461
Chemotherapie	5/109 (4,6)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Sepsis							
Gilteritinib	18/246 (7,3)	1,15 [0,47; 2,84]	1,14 [0,49; 2,65]	0,90 [-4,74; 6,53]	0,7613	n. e. [n. e.; n. e.]	0,442 [0,166; 1,174]; 0,1012
Chemotherapie	7/109 (6,4)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gilteritinib	13/246 (5,3)	1,97 [0,55; 7,06]	1,92 [0,56; 6,60]	2,53 [-1,62; 6,69]	0,2972	n. e. [n. e.; n. e.]	0,672 [0,166; 2,720]; 0,5777
Chemotherapie	3/109 (2,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Untersuchungen							
Untersuchungen							
Gilteritinib	129/246 (52,4)	1,45 [0,92; 2,29]	1,22 [0,95; 1,56]	9,32 [-1,88; 20,52]	0,1060	4,1 [2,1; 9,3]	0,840 [0,595; 1,186]; 0,3223
Chemotherapie	47/109 (43,1)					2,2 [0,9; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Alaninaminotransferase erhöht							
Gilteritinib	34/246 (13,8)	3,34 [1,27; 8,78]	3,01 [1,21; 7,49]	9,23 [3,40; 15,07]	0,0147	n. e. [n. e.; n. e.]	1,534 [0,578; 4,071]; 0,3902
Chemotherapie	5/109 (4,6)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Aspartataminotransferase erhöht							
Gilteritinib	36/246 (14,6)	9,17 [2,17; 38,82]	7,98 [1,96; 32,54]	12,80 [7,71; 17,88]	0,0026	n. e. [n. e.; n. e.]	4,821 [1,140; 20,396]; 0,0325
Chemotherapie	2/109 (1,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht							
Gilteritinib	13/246 (5,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	12,02 [0,72; 200,48]	5,28 [2,49; 8,08]	n. b.	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Chemotherapie	0/109 (0,0)					n. b. [n. b.; n. b.]	
Neutrophilenzahl erniedrigt							
Gilteritinib	42/246 (17,1)	1,66 [0,84; 3,30]	1,55 [0,85; 2,83]	6,06 [-1,46; 13,59]	0,1453	n. e. [n. e.; n. e.]	1,344 [0,700; 2,578]; 0,3744
Chemotherapie	12/109 (11,0)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Thrombozytenzahl vermindert							
Gilteritinib	54/246 (22,0)	0,85 [0,50; 1,45]	0,89 [0,59; 1,33]	-2,82 [-12,43; 6,79]	0,5595	n. e. [n. e.; n. e.]	0,639 [0,397; 1,031]; 0,0664
Chemotherapie	27/109 (24,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Leukozytenzahl erniedrigt							
Gilteritinib	32/246 (13,0)	0,71 [0,38; 1,32]	0,75 [0,44; 1,26]	-4,42 [-12,69; 3,85]	0,2747	n. e. [20,3; n. e.]	0,513 [0,283; 0,932]; 0,0284
Chemotherapie	19/109 (17,4)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gilteritinib	85/246 (34,6)	1,12 [0,69; 1,80]	1,08 [0,78; 1,49]	2,44 [-8,15; 13,03]	0,6536	10,8 [8,0; n. e.]	0,439 [0,286; 0,673]; 0,0002
Chemotherapie	35/109 (32,1)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Hyperglykämie							
Gilteritinib	18/246 (7,3)	0,88 [0,38; 2,02]	0,89 [0,41; 1,91]	-0,94 [-7,05; 5,17]	0,7581	n. e. [n. e.; n. e.]	0,379 [0,154; 0,933]; 0,0347
Chemotherapie	9/109 (8,3)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Hypokaliämie							
Gilteritinib	32/246 (13,0)	1,21 [0,60; 2,45]	1,18 [0,63; 2,21]	2,00 [-5,23; 9,22]	0,5984	n. e. [n. e.; n. e.]	0,319 [0,149; 0,684]; 0,0033
Chemotherapie	12/109 (11,0)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Hyponatriämie							
Gilteritinib	16/246 (6,5)	2,46 [0,70; 8,62]	2,36 [0,70; 7,94]	3,75 [-0,60; 8,10]	0,1600	n. e. [n. e.; n. e.]	1,740 [0,494; 6,123]; 0,3884
Chemotherapie	3/109 (2,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Hypophosphatämie							
Gilteritinib	20/246 (8,1)	2,32 [0,77; 6,97]	2,22 [0,78; 6,33]	4,46 [-0,45; 9,37]	0,1325	n. e. [n. e.; n. e.]	0,730 [0,227; 2,345]; 0,5966
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Tumorlysesyndrom							
Gilteritinib	3/246 (1,2)	0,21 [0,05; 0,86]	0,22 [0,06; 0,87]	-4,29 [-8,78; 0,21]	0,0304	n. e. [n. e.; n. e.]	0,094 [0,020; 0,452]; 0,0032
Chemotherapie	6/109 (5,5)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL / SOC / PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gilteritinib	17/246 (6,9)	1,54 [0,55; 4,30]	1,51 [0,57; 3,98]	2,32 [-2,72; 7,37]	0,4055	n. e. [n. e.; n. e.]	0,401 [0,129; 1,243]; 0,1134
Chemotherapie	5/109 (4,6)					n. e. [5,8; n. e.]	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gilteritinib	44/246 (17,9)	4,53 [1,74; 11,77]	3,90 [1,59; 9,56]	13,30 [7,11; 19,49]	0,0019	n. e. [15,2; n. e.]	0,633 [0,226; 1,771]; 0,3837
Chemotherapie	5/109 (4,6)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Akute myeloische Leukämie							
Gilteritinib	33/246 (13,4)	4,07 [1,40; 11,78]	3,66 [1,33; 10,07]	9,74 [4,21; 15,28]	0,0097	n. e. [n. e.; n. e.]	0,632 [0,197; 2,026]; 0,4396
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Erkrankungen des Nervensystems							
Erkrankungen des Nervensystems							
Gilteritinib	30/246 (12,2)	2,89 [1,09; 7,66]	2,66 [1,06; 6,67]	7,61 [1,94; 13,28]	0,0330	n. e. [n. e.; n. e.]	0,777 [0,276; 2,182]; 0,6314
Chemotherapie	5/109 (4,6)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gilteritinib	46/246 (18,7)	1,86 [0,94; 3,67]	1,70 [0,94; 3,08]	7,69 [0,06; 15,32]	0,0739	n. e. [18,1; n. e.]	0,440 [0,214; 0,907]; 0,0261
Chemotherapie	12/109 (11,0)					n. e. [5,3; n. e.]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gilteritinib	18/246 (7,3)	1,15 [0,47; 2,84]	1,14 [0,49; 2,65]	0,90 [-4,74; 6,53]	0,7613	n. e. [n. e.; n. e.]	0,500 [0,193; 1,297]; 0,1542
Chemotherapie	7/109 (6,4)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Gefäßerkrankungen							
Gefäßerkrankungen							
Gilteritinib	46/246 (18,7)	3,35 [1,46; 7,69]	2,91 [1,36; 6,24]	12,28 [5,57; 18,98]	0,0043	n. e. [16,7; n. e.]	1,012 [0,433; 2,367]; 0,9780
Chemotherapie	7/109 (6,4)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Hypertonie							
Gilteritinib	20/246 (8,1)	2,32 [0,77; 6,97]	2,22 [0,78; 6,33]	4,46 [-0,45; 9,37]	0,1325	n. e. [n. e.; n. e.]	0,826 [0,257; 2,656]; 0,7484
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL / SOC / PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Hypotonie							
Gilteritinib	19/246 (7,7)	2,96 [0,86; 10,21]	2,81 [0,85; 9,29]	4,97 [0,44; 9,51]	0,0864	n. e. [n. e.; n. e.]	1,079 [0,296; 3,933]; 0,9082
Chemotherapie	3/109 (2,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, p-Wert gilt für gesamte Vierfeldertafel.
d: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model. Ein HR konnte nicht berechnet werden, wenn in mindestens einem Behandlungsarm null Ereignisse auftraten. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm
n. e.: nicht erreicht, weil weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis hatten oder eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 nicht unterschritten wurde
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Auswertung nach SOC und PT für UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3, die mit einer Häufigkeit von > 5 % in mindestens einem Studienarm auftraten, wurde für folgende Kategorien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt: SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Febrile Neutropenie), SOC: Untersuchungen (PT: Aspartataminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt), SOC: Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (PT: Hyperglykämie, Hypokaliämie, Tumorlysesyndrom) sowie SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Am häufigsten traten UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf (71,5 % im Gilteritinibarm und 68,8 % im Chemotherapiearm) wobei sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib zeigte (HR [95 %-KI]: 0,615 [0,464; 0,816]; p = 0,0007). Eine febrile Neutropenie erlitten 45,9 % der Patienten im Gilteritinibarm und 36,7 % der Patienten im Chemotherapiearm mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,668 [0,457; 0,977]; p = 0,0375).

Bei 14,6 % der Patienten, die mit Gilteritinib behandelt wurden und bei 1,8 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurde eine Erhöhung der Aspartataminotransferase als UE mit CTCAE Grad ≥ 3 dokumentiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war signifikant zuungunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 4,821 [1,140; 20,396]; p = 0,0325). Eine erniedrigte Leukozytenzahl mit einem CTCAE Grad ≥ 3 wiesen 13,0 % und 17,4 % der Patienten, die mit Gilteritinib bzw. Chemotherapie behandelt wurden, auf. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,513 [0,283; 0,932]; p = 0,0284).

Ein UE mit CTCAE Grad ≥ 3 in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen trat insgesamt bei 34,6 % der Patienten im Gilteritinibarm und bei 32,1 % der Patienten im Chemotherapiearm auf. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,439 [0,286; 0,673]; p = 0,0002). In den zugehörigen PT Hyperglykämie (HR [95 %-KI]: 0,379 [0,154; 0,933]; p = 0,0347), Hypokaliämie (HR [95 %-KI]: 0,319 [0,149; 0,684]; p = 0,0033) und Tumorlysesyndrom (HR [95 %-KI]: 0,094 [0,020; 0,452]; p = 0,0032) zeigte sich ebenfalls jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Gilteritinib.

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,440 [0,214; 0,907]; p = 0,0261) mit einer Häufigkeit von 18,7 % im Gilteritinibarm und 11,0 % im Chemotherapiearm.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018 – Gesamtinzidenzraten und Time to Event-Analysen

Studie ADMIRAL / SOC / PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gilteritinib	90/246 (36,6)	5,14 [2,62; 10,10]	3,63 [2,02; 6,50]	26,49 [18,23; 34,75]	< 0,0001	n. e. [10,7; n. e.]	2,042 [1,071; 3,896]; 0,0302
Chemotherapie	11/109 (10,1)					n. e. [4,4; n. e.]	
Febrile Neutropenie							
Gilteritinib	76/246 (30,9)	4,97 [2,38; 10,35]	3,74 [1,95; 7,19]	22,64 [14,89; 30,39]	< 0,0001	n. e. [n. e.; n. e.]	2,141 [1,052; 4,357]; 0,0357
Chemotherapie	9/109 (8,3)					n. e. [4,2; n. e.]	
Herzerkrankungen							
Herzerkrankungen							
Gilteritinib	23/246 (9,3)	11,14 [1,48; 83,57]	10,19 [1,39; 74,51]	8,43 [4,38; 12,49]	0,0191	n. e. [n. e.; n. e.]	3,721 [0,479; 28,915]; 0,2091
Chemotherapie	1/109 (0,9)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gilteritinib	32/246 (13,0)	16,15 [2,18; 119,78]	14,18 [1,96; 102,44]	12,09 [7,52; 16,66]	0,0065	n. e. [n. e.; n. e.]	3,386 [0,445; 25,783]; 0,2389
Chemotherapie	1/109 (0,9)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gilteritinib	41/246 (16,7)	7,07 [2,14; 23,36]	6,06 [1,92; 19,13]	13,91 [8,34; 19,49]	0,0013	n. e. [n. e.; n. e.]	2,337 [0,693; 7,887]; 0,1713
Chemotherapie	3/109 (2,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Fieber							
Gilteritinib	32/246 (13,0)	16,15 [2,18; 119,78]	14,18 [1,96; 102,44]	12,09 [7,52; 16,66]	0,0065	n. e. [n. e.; n. e.]	5,623 [0,743; 42,571]; 0,0945
Chemotherapie	1/109 (0,9)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gilteritinib	118/246 (48,0)	5,36 [2,98; 9,63]	3,27 [2,04; 5,23]	33,29 [24,17; 42,41]	< 0,0001	6,6 [4,6; 9,1]	1,315 [0,758; 2,280]; 0,3295
Chemotherapie	16/109 (14,7)					n. e. [2,7; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Lungeninfektion							
Gilteritinib	14/246 (5,7)	1,26 [0,44; 3,58]	1,24 [0,46; 3,36]	1,10 [-3,78; 5,98]	0,6705	n. e. [n. e.; n. e.]	0,232 [0,068; 0,795]; 0,0201
Chemotherapie	5/109 (4,6)					5,9 [5,9; n. e.]	
Pneumonie							
Gilteritinib	26/246 (10,6)	3,10 [1,06; 9,12]	2,88 [1,03; 8,05]	6,90 [1,68; 12,12]	0,0396	n. e. [n. e.; n. e.]	0,982 [0,318; 3,029]; 0,9744
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Sepsis							
Gilteritinib	16/246 (6,5)	1,19 [0,45; 3,14]	1,18 [0,48; 2,94]	1,00 [-4,28; 6,27]	0,7189	n. e. [n. e.; n. e.]	0,435 [0,151; 1,250]; 0,1223
Chemotherapie	6/109 (5,5)					n. e. [3,2; n. e.]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gilteritinib	17/246 (6,9)	3,97 [0,90; 17,50]	3,77 [0,89; 16,02]	5,08 [1,03; 9,12]	0,0683	n. e. [n. e.; n. e.]	1,168 [0,245; 5,581]; 0,8453
Chemotherapie	2/109 (1,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Untersuchungen							
Untersuchungen							
Gilteritinib	30/246 (12,2)	7,43 [1,74; 31,68]	6,65 [1,62; 27,32]	10,36 [5,56; 15,16]	0,0067	n. e. [n. e.; n. e.]	4,004 [0,936; 17,131]; 0,0614
Chemotherapie	2/109 (1,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Alaninaminotransferase erhöht							
Gilteritinib	13/246 (5,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	12,02 [0,72; 200,48]	5,28 [2,49; 8,08]	n. b.	n. e. [n. e.; n. e.]	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Chemotherapie	0/109 (0,0)					n. b. [n. b.; n. b.]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gilteritinib	15/246 (6,1)	7,01 [0,91; 53,78]	6,65 [0,89; 49,69]	5,18 [1,70; 8,67]	0,0609	n. e. [n. e.; n. e.]	1,973 [0,240; 16,215]; 0,5271
Chemotherapie	1/109 (0,9)					n. e. [5,8; n. e.]	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gilteritinib	44/246 (17,9)	3,74 [1,54; 9,06]	3,25 [1,43; 7,40]	12,38 [5,96; 18,81]	0,0035	n. e. [15,2; n. e.]	0,481 [0,183; 1,266]; 0,1382
Chemotherapie	6/109 (5,5)					n. e. [n. e.; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Akute myeloische Leukämie							
Gilteritinib	33/246 (13,4)	4,07 [1,40; 11,78]	3,66 [1,33; 10,07]	9,74 [4,21; 15,28]	0,0097	n. e. [n. e.; n. e.]	0,629 [0,196; 2,019]; 0,4355
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Erkrankungen des Nervensystems							
Erkrankungen des Nervensystems							
Gilteritinib	27/246 (11,0)	4,36 [1,29; 14,68]	3,99 [1,24; 12,87]	8,22 [3,25; 13,19]	0,0176	n. e. [n. e.; n. e.]	1,257 [0,353; 4,478]; 0,7237
Chemotherapie	3/109 (2,8)					n. e. [n. e.; n. e.]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gilteritinib	36/246 (14,6)	2,50 [1,07; 5,81]	2,28 [1,05; 4,96]	8,21 [1,83; 14,59]	0,0334	n. e. [18,1; n. e.]	0,532 [0,215; 1,321]; 0,1739
Chemotherapie	7/109 (6,4)					n. e. [5,3; n. e.]	

Studie ADMIRAL SOC PT	Patienten mit mind. einem UE n[a]/N[b] (%)	Gesamtinzidenzrate				Time to Event-Analyse	
		OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert[d]
Gefäßerkrankungen							
Gefäßerkrankungen							
Gilteritinib	16/246 (6,5)	1,83 [0,60; 5,60]	1,77 [0,61; 5,18]	2,83 [-1,85; 7,52]	0,2919	n. e. [n. e.; n. e.]	0,639 [0,192; 2,125]; 0,4649
Chemotherapie	4/109 (3,7)					n. e. [n. e.; n. e.]	

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, p-Wert gilt für gesamte Vierfeldertafel.
d: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model. Ein HR konnte nicht berechnet werden, wenn in mindestens einem Behandlungsarm null Ereignisse auftraten. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm
n. e.: nicht erreicht, weil weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis hatten oder eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 nicht unterschritten wurde

Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Auswertung nach SOC und PT für SUE, die mit einer Häufigkeit von > 5 % in mindestens einem Studienarm auftraten, traten für folgende Kategorien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der SAF-Population auf: SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Febrile Neutropenie) sowie SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT: Lungeninfektion).

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden im Gilteritinibarm bei 36,6 % der Patienten und 10,1 % der Patienten im Chemotherapiearm ein SUE dokumentiert. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Gilteritinibbehandlung (HR [95 %-KI]: 2,042 [1,071; 3,896]; p = 0,0302). Das SUE febrile Neutropenie wurde bei 30,9 % und 8,3 % der Patienten im Gilteritinib- bzw. im Chemotherapiearm berichtet. Der Unterschied fällt mit einem HR [95 %-KI] von 2,141 [1,052; 4,357] zuungunsten von Gilteritinib aus und ist statistisch signifikant (p = 0,0357).

Für den PT Lungeninfektion wurde für 5,7 % der Patienten im Gilteritinibarm und für 4,6 % der Patienten im Chemotherapiearm ein Ereignis mit einem SUE dokumentiert wobei sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib zeigte (HR [95 %-KI]: 0,232 [0,068; 0,795]; p = 0,0201).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die in Modul 4 A dargestellten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Subgruppen umfassten Alter, Geschlecht, Ethnie, Baseline Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG PS), Region, zentraler FLT3-Mutationstyp, Ansprechen auf die Erstlinientherapie, vorausgewählte Salvage-Chemotherapie, vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren und zytogenetischer Risikostatus. Die Trennpunkte zur Kategorisierung sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Im Folgenden werden zuerst die Interaktions-p-Werte in einer tabellarischen Übersicht ausgewiesen und bei einem positiven Interaktionstest mit einem p-Wert von $p < 0,05$ die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Detail dargestellt (IQWiG 2017).

Gemäß IQWiG Methodenpapier wurden keine Subgruppenanalysen für Subgruppen mit weniger als zehn Patienten in mindestens einem Stratum oder wenn weniger als zehn Ereignisse aufgetreten waren, durchgeführt (IQWiG 2017). Dies betrifft die Subgruppenanalysen der UE von besonderem Interesse, für die nur Subgruppenanalysen für die UE Erhöhung der Kreatinphosphokinase und Erhöhung der Lebertransaminase durchgeführt werden konnten.

Tabelle 4-60: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt der Studie ADMIRAL (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018

Subgruppe/ Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Baseline ECOG PS	Region	Zentraler FLT3-Mutationstyp	Ansprechen auf die Erstlinientherapie	Vorausgewählte Salvage-Chemothe-rapie	Vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren	Zytogenetischer Risikostatus
ADMIRAL (ITT-Population)										
Gesamtüberleben	0,9232	0,3662	0,2488	0,3594	0,2781	0,7127	0,1011	0,4458	0,6761	0,0528
EFS	0,5377	0,6081	0,5998	0,0197	0,1730	0,9897	0,7438	0,2040	0,5552	0,0682
LFS	0,1715	0,9736	0,5544	0,4448	0,8756	0,8428	0,8043	0,6332	0,3482	0,8748
Remission										
CR-R	0,9074	0,4941	0,2188	0,0819	0,5246	0,3585	0,3516	0,1180	n. b.	0,0044
CRc-R	0,8768	0,1022	0,1785	0,3068	0,2357	0,2648	0,3617	0,0038	0,6872	0,0015
CRh-R	0,3439	0,7532	0,4030	n. b.	0,5153	n. b.	0,5188	n. b.	0,6762	n. b.
UE[a]	0,2399	0,5541	0,4866	0,0792	0,0027	0,0106	0,4003	0,0070	0,0034	0,5126
UE mit CTCAE Grad ≥ 3[a]	0,0524	0,1850	0,2900	0,7622	0,2824	0,7243	0,2302	0,0112	0,8656	0,9991
SUE[a]	0,4477	0,1075	0,9376	0,8676	0,9194	0,8365	0,1013	0,1269	0,8835	0,0060

Subgruppe/ Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Baseline ECOG PS	Region	Zentraler FLT3-Mutationstyp	Ansprechen auf die Erstlinientherapie	Vorausgewählte Salvage-Chemotherapie	Vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren	Zytogenetischer Risikostatus
ADMIRAL (ITT-Population)										
UE mit CTCAE Grad 5[a]	0,3858	0,3152	0,5032	0,5176	0,2559	0,8814	0,3051	0,5955	0,8070	0,0600
Therapieabbrüche aufgrund von UE[a]	0,9720	0,1633	0,0523	0,9050	0,0199	0,8748	0,1676	0,1876	n. b.	0,2395
UE von besonderem Interesse[a]										
Erhöhung der Kreatinphosphokinase	0,1965	0,3907	0,5768	0,0406	0,7801	n. b.	0,7367	0,5405	0,4662	0,5201
Erhöhung der Lebertransaminase	0,4985	0,4749	0,8376	0,1819	0,4239	0,0204	0,9008	0,4848	0,9809	0,2145

a: Es werden nur die Subgruppenanalysen für die Ereigniszeitanalysen dargestellt.
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für verschiedene Endpunkte lieferten die Interaktionstests in der ITT-Population Belege (p-Wert < 0,05), dass eine Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung vorliegt. Für diese Subgruppen und Endpunkte werden im Folgenden Detailergebnisse dargestellt. In Anhang 4-G werden die zu den Time to Event-Analysen gehörenden Kaplan-Meier-Plots für alle Subgruppenmerkmale gezeigt, für die ein solcher berechenbar war. Für Subgruppenmerkmale bei denen aufgrund der Ereigniszahlen kein HR berechnet werden konnte, war auch die Erstellung eines Kaplan-Meier-Plots nicht möglich.

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) und die Subgruppe Baseline ECOG PS (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018

Endpunkt/ Subgruppe/ Merkmal	Gilteritinib		Chemotherapie		HR [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
EFS						
Baseline ECOG PS						Interaktionstest: p = 0,0197
0 - 1	153/206 (74,3)	3,0 [1,4; 3,8]	57/105 (54,3)	0,7 [0,0; 1,6]	0,701 [0,504; 0,976]	0,0353
≥ 2	36/41 (87,8)	1,4 [0,0; 4,6]	5/19 (26,3)	n. b. [0,5; n. b.]	2,269 [0,883; 5,829]	0,0889

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model.
d: p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenanalyse nach Baseline ECOG PS für den Endpunkt EFS zeigt sich für das Merkmal Baseline ECOG PS 0 - 1 ein gleichgerichteter Effekt zur Hauptanalyse, der statistisch signifikant ist. Für das Merkmal Baseline ECOG PS ≥ 2 hingegen ist das Ergebnis entgegengesetzt zur Hauptanalyse. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ist eine Interpretation allerdings nur bedingt möglich. Ein eventuell vorliegender, nachteiliger Effekt von Gilteritinib ist auf dieser Basis nicht statistisch signifikant nachweisbar.

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Rate der vollständigen Remission (CR-R) und die Subgruppe Zytogenetischer Risikostatus (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018

Endpunkt/ Subgruppe/ Merkmal	Gilteritinib	Chemotherapie	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]
	n[a]/N[b] (%)	n[a]/N[b] (%)				
CR-R						
Zytogenetischer Risikostatus[d]						Interaktionstest: p = 0,0044
günstig	1/4 (25,0)	0/1 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
intermediär	45/182 (24,7)	9/89 (10,1)	2,92 [1,36; 6,29]	2,45 [1,25; 4,77]	14,6 [5,8; 23,5]	0,0048
ungünstig	1/26 (3,8)	3/11 (27,3)	0,11 [0,01; 1,17];	0,14 [0,02; 1,21]	-23,4 [-50,8; 3,9]	0,0385
andere	5/35 (14,3)	1/23 (4,3)	3,67 [0,40; 33,64]	3,29 [0,41; 26,34]	9,9 [-4,3; 24,2]	0,2281

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, p-Wert gilt für gesamte Vierfeldertafel.
d: Günstiger Risikostatus: inv(16), t(18,21), t(15,17), t(16,16); Intermediärer Risikostatus: normaler Karyotyp, Trisomie 6 (+6), Trisomie 8 (+8), Verlust des Y-Chromosoms; Ungünstiger Risikostatus: del5q, del7q, Monosomie 5, Monosomie 7, komplexe zytogenetische Veränderungen; andere: zytogenetischer Risikostatus nicht als günstig, intermediär oder ungünstig kategorisierbar.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Subgruppenanalyse nach zytogenetischem Risikostatus für den Endpunkt CR-R zeigt sich für die Merkmale intermediär und andere ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt, wohingegen für das Merkmal günstig keine Effektschätzer berechnet werden konnten. Lediglich für das Subgruppenmerkmal ungünstig zeigt die Analyse einen statistisch signifikanten Nachteil für Gilteritinib. Auf Basis der vorliegenden Auswertung kann die Möglichkeit eines nachteiligen Effektes für Patienten mit einem ungünstigen zytogenetischem Risikostatus nicht sicher bestätigt oder ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Rate der zusammengesetzten, vollständigen Remission (CRc-R) und die Subgruppen Salvage-Chemotherapie und Zytogenetischer Risikostatus (ITT-Population) der Analyse zum 17.09.2018

Endpunkt/ Subgruppe/ Merkmal	Gilteritinib	Chemotherapie	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD (%) [95 %-KI]	p-Wert[c]
	n[a]/N[b] (%)	n[a]/N[b] (%)				
CRc-R						
Vorausgewählte Salvage-Chemotherapie						Interaktionstest: p = 0,0038
Chemo-therapie mit hoher Intensität (FLAG-IDA oder MEC)	86/149 (57,7)	25/75 (33,3)	2,73 [1,53; 4,88]	1,73 [1,22; 2,45]	24,4 [11,1; 37,7]	0,0006
Chemo-therapie mit geringer Intensität (LoDAC oder Azacitidin)	48/98 (49,0)	2/49 (4,1)	22,56 [5,19; 98,07]	12,00 [3,04; 47,33]	44,9 [33,6; 56,2]	< 0,0001
Zytogenetischer Risikostatus[d]						Interaktionstest: p = 0,0015
günstig	3/4 (75,0)	0/1 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
intermediär	109/182 (59,9)	21/89 (23,6)	4,83 [2,73; 8,57]	2,54 [1,71; 3,76]	36,3 [25,0; 47,6]	< 0,0001
ungünstig	7/26 (26,9)	5/11 (45,5)	0,44 [0,10; 1,92]	0,59 [0,24; 1,47]	-18,5 [-52,5; 15,5]	0,2776
andere	15/35 (42,9)	1/23 (4,3)	16,50 [1,99; 136,49]	9,86 [1,40; 69,61]	38,5 [20,1; 56,9]	0,0015

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, p-Wert gilt für gesamte Vierfeldertafel.
d: Günstiger Risikostatus: inv(16), t(18,21), t(15,17), t(16,16); Intermediärer Risikostatus: normaler Karyotyp, Trisomie 6 (+6), Trisomie 8 (+8), Verlust des Y-Chromosoms; Ungünstiger Risikostatus: del5q, del7q, Monosomie 5, Monosomie 7, komplexe zytogenetische Veränderungen; andere: zytogenetischer Risikostatus nicht als günstig, intermediär oder ungünstig kategorisierbar.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm

Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für den Endpunkt CRc-R zeigte der Interaktionstest einen Beleg für eine Interaktion bei den Subgruppenanalysen für vorausgewählte Salvage-Chemotherapie und zytogenetischer Risikostatus.

Die Subgruppenanalyse vorausgewählte Salvage-Chemotherapie ist in beiden Merkmalen gleichgerichtet zur Hauptanalyse.

Für die Subgruppenanalyse zytogenetischer Risikostatus zeigt sich für die Merkmale intermediäre und andere ein zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt, wohingegen für das Merkmal günstig keine Effektschätzer berechnet werden konnten. Der für das Merkmal ungünstig vorliegende nachteilige Effekt für Gilteritinib ist nicht signifikant. Ein Zufallsbefund kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) und die Subgruppen Region, zentraler FLT3-Mutationstyp, vorausgewählte Salvage-Chemotherapie, vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018

Endpunkt/ Subgruppe/ Merkmal	Gilteritinib		Chemotherapie		HR [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
UE						
Region						Interaktionstest: p = 0,0027
Nordamerika	113/113 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	45/45 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	0,389 [0,271; 0,559]	< 0,0001
Europa (inkl. Türkei und Israel)	68/68 (100,0)	0,1 [0,1; 0,2]	38/39 (97,4)	0,1 [0,1; 0,1]	0,831 [0,558; 1,239]	0,3648
Asien	65/65 (100,0)	0,1 [0,1; 0,2]	24/25 (96,0)	0,1 [0,1; 0,2]	0,963 [0,602; 1,540]	0,8738
Zentraler FLT3-Mutationstyp						Interaktionstest: p = 0,0106
nur FLT3-ITD	215/215 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	97/99 (98,0)	0,1 [n. b.; n. b.]	0,632 [0,495; 0,807]	0,0002
nur FLT3-TKD	21/21 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	9/9 (100,0)	0,1 [0,0; 0,3]	1,866 [0,847; 4,108]	0,1215
FLT3-ITD + FLT3-TKD	7/7 (100,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0/0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
andere (unbekannt, fehlend, negativ)	3/3 (100,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Vorausgewählte Salvage-Chemotherapie						Interaktionstest: p = 0,0070
Chemotherapie mit hoher Intensität (FLAG-IDA oder MEC)	149/149 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	68/68 (100,0)	0,1 [n. b.; n. b.]	0,514 [0,383; 0,692]	< 0,0001
Chemotherapie mit geringer Intensität (LoDAC oder Azacitidin)	97/97 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	39/41 (95,1)	0,1 [0,1; 0,1]	0,992 [0,683; 1,442]	0,9674

Endpunkt/ Subgruppe/ Merkmal	Gilteritinib		Chemotherapie		HR [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren						Interaktionstest: p = 0,0034
ja	32/32 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	11/11 (100,0)	0,0 [0,0; 0,1]	0,233 [0,112; 0,487]	0,0001
nein	214/214 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	96/98 (98,0)	0,1 [0,1; 0,1]	0,738 [0,579; 0,941]	0,0144

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model. Ein HR konnte nicht berechnet werden, wenn in mindestens einem Behandlungsarm 0 Ereignisse auftraten.
d: p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für den Endpunkt UE zeigen die Subgruppenanalysen nach Region, zentraler FLT3-Mutationstyp, vorausgewählte Salvage-Chemotherapie und vorherige Behandlung mit FLT3-Inhibitoren einen p-Interaktionswert unter 0,05.

Für die Subgruppenanalysen nach Region, vorausgewählter Salvage-Chemotherapie und vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren sind alle Ergebnisse gleichgerichtet mit der Hauptanalyse.

In der Subgruppenanalyse nach zentralem FLT3-Mutationstyp konnte für die Merkmale FLT3-Interne Tandemduplikation (ITD) + FLT3- Tyrosinkinase-Domäne (TKD) und andere (unbekannt, fehlend, negativ) kein HR berechnet werden. Für das Subgruppenmerkmal nur FLT3-TKD ist der Effekt entgegengesetzt zur Hauptanalyse jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht signifikant. Für das Merkmal nur FLT3-ITD zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Gilteritinibbehandlung, was der Effektrichtung der Hauptanalyse entspricht.

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und die Subgruppe vorausgewählte Salvage-Chemotherapie (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018

Endpunkt/ Subgruppe/ Merkmal	Gilteritinib		Chemotherapie		HR [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
UE mit CTCAE Grad ≥ 3						
Vorausgewählte Salvage-Chemotherapie						Interaktionstest: p = 0,0112
Chemotherapie mit hoher Intensität (FLAG-IDA oder MEC)	142/149 (95,3)	0,4 [0,3; 0,5]	59/68 (86,8)	0,1 [0,1; 0,2]	0,533 [0,391; 0,728]	< 0,0001
Chemotherapie mit geringer Intensität (LoDAC oder Azacitidin)	94/97 (96,9)	0,3 [0,3; 0,4]	35/41 (85,4)	0,3 [0,1; 0,5]	1,013 [0,687; 1,496]	0,9468

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model.
d: p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für den Endpunkt UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und die Subgruppe vorausgewählte Salvage-Chemotherapie ist der Effekt für das Merkmal Chemotherapie mit hoher Intensität (FLAG-IDA oder MEC) gleichgerichtet zur Hauptanalyse, wohingegen das Subgruppenmerkmal Chemotherapie mit geringer Intensität (LoDAC oder Azacitidin) eine entgegengesetzte Effektrichtung aufweist. Letzteres ist jedoch nicht signifikant, sodass ein zufälliges Ergebnis nicht ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) und die Subgruppe Zytogenetischer Risikostatus (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018

Endpunkt/ Subgruppe/ Merkmal	Gilteritinib		Chemotherapie		HR [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
SUE						
Zytogenetischer Risikostatus[e]						Interaktionstest: p = 0,0060
günstig	4/4 (100,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
intermediär	152/181 (84,0)	1,5 [1,3; 1,9]	20/78 (25,6)	n. b. [1,5; n. b.]	2,005 [1,242; 3,238]	0,0044
ungünstig	21/36 (80,8)	1,1 [0,7; 2,4]	1/10 (10,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	7,558 [1,017; 56,185]	0,0481
andere	27/35 (77,1)	2,1 [1,0; 3,7]	12/20 (60,0)	1,5 [0,4; 2,5]	0,628 [0,316; 1,250]	0,1853

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model.
d: p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
e: Günstiger Risikostatus: inv(16), t(18,21), t(15,17), t(16,16); Intermediärer Risikostatus: normaler Karyotyp, Trisomie 6 (+6), Trisomie 8 (+8), Verlust des Y-Chromosoms; Ungünstiger Risikostatus: del5q, del7q, Monosomie 5, Monosomie 7, komplexe zytogenetische Veränderungen; andere: zytogenetischer Risikostatus nicht als günstig, intermediär oder ungünstig kategorisierbar.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm

Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beim Endpunkt SUE zeigt sich für die Subgruppenanalyse zytogenetischer Risikostatus für die Merkmale intermediär und ungünstig zur Hauptanalyse gleichgerichtete statistisch signifikante Effekte, wohingegen für das Merkmal günstig kein HR berechnet werden konnte, da im Kontrollarm bei keinem Patienten ein Ereignis auftrat. Ein zur Hauptanalyse nicht gleichgerichteter Effekt liegt für das Subgruppenmerkmal andere vor, jedoch ist dieser statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE und die Subgruppe Region (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018

Endpunkt/ Subgruppe/ Merkmal	Gilteritinib		Chemotherapie		HR [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
Therapieabbrüche aufgrund von UE						
Region						Interaktionstest: p = 0,0199
Nordamerika	26/113 (23,0)	n. b. [14,0; n. b.]	2/45 (4,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,229 [0,280; 5,400]	0,7848
Europa (inkl. Türkei und Israel)	23/68 (33,8)	13,4 [7,0; n. b.]	6/39 (15,4)	5,8 [4,9; n. b.]	0,710 [0,280; 1,799]	0,4700
Asien	9/65 (13,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	5/25 (20,0)	n. b. [2,8; n. b.]	0,129 [0,040; 0,411]	0,0005

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model.
d: p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE ergibt die Subgruppenanalyse nach Region für das Merkmal Asien einen zur Hauptanalyse gleichgerichteten, statistisch signifikanten Effekt. Für die Merkmalsausprägung Europa (inkl. Türkei und Israel) ist der ebenfalls gleichgerichtete Effekt nicht signifikant. Ein Effekt zuungunsten von Gilteritinib zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Nordamerika. Dieser ist jedoch statistisch nicht signifikant. Ein eventuell vorliegender nachteiliger Effekt von Gilteritinib ist auf Basis dieser Auswertung nicht nachweisbar.

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Kreatinphosphokinase und die Subgruppe Baseline ECOG PS (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018

Endpunkt/ Subgruppe/ Merkmal	Gilteritinib		Chemotherapie		HR [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Kreatinphosphokinase						
Baseline ECOG PS						Interaktionstest: p = 0,0406
0 - 1	57/205 (27,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	3/94 (3,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	4,852 [1,497; 15,728]	0,0085
≥ 2	7/41 (17,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	2/15 (13,3)	2,8 [n. b.; n. b.]	0,629 [0,128; 3,085]	0,5681

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model.
d: p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm
Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Kreatinphosphokinase und die Subgruppe Baseline ECOG PS ist das Ergebnis für den Endpunkt Baseline ECOG PS 0 - 1 gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant. In der Subgruppe Baseline ECOG PS ≥ 2 zeigt sich ein Effekt zugunsten von Gilteritinib, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Lebertransaminase und die Subgruppe zentraler FLT3-Mutationstyp (SAF-Population) der Analyse zum 17.09.2018

Endpunkt/ Subgruppe/ Merkmal	Gilteritinib		Chemotherapie		HR [95 %-KI][c]	p-Wert[d]
	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]		
UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Lebertransaminase						
Zentraler FLT3-Mutationstyp						Interaktionstest: p = 0,0204
nur FLT3-ITD	113/215 (52,6)	4,2 [2,8; 8,3]	19/99 (19,2)	n. b. [3,7; n. b.]	1,899 [1,154; 3,123]	0,0116
nur FLT3-TKD	10/21 (47,6)	n. b. [0,7; n. b.]	5/9 (55,6)	1,1 [0,1; n. b.]	0,470 [0,160; 1,380]	0,1696
FLT3-ITD + FLT3-TKD	4/7 (57,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0/0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
andere (unbekannt, fehlend, negativ)	2/3 (66,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Model.
d: p-Wert berechnet mittels Wald-Test.
n. b.: nicht berechenbar, weil beispielweise null Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm

Quelle: (Astellas Pharma GmbH 2019, Astellas Pharma Inc. 2019a)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beim Endpunkt UE von besonderem Interesse – Erhöhung der Lebertransaminase und der Subgruppenanalyse nach zentralem FLT3-Mutationstyp konnte für die Merkmale FLT3-ITD + FLT3-TKD und andere (unbekannt, fehlend, negativ) kein HR berechnet werden.

Für das Merkmal nur FLT3-ITD zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für die Gilteritinibbehandlung, welcher der Effektrichtung der Hauptanalyse entspricht. Für das Subgruppenmerkmal nur FLT3-TKD ist der Effekt entgegengesetzt, jedoch ist der hier vorliegende Vorteil für Gilteritinib nicht signifikant und eine Interpretation aufgrund des geringen Stichprobenumfangs nur bedingt möglich.

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Durch die Subgruppenanalysen wurde untersucht, ob sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Gilteritinib in der ITT-Population der Studie ADMIRAL zwischen verschiedenen Teilpopulationen der Studie unterscheiden. Mithilfe von Interaktionstermen wurden potenzielle Effektmodifikationen analysiert. Für die Endpunkte EFS, CR-R, CRc-R sowie für verschiedene UE ergaben sich insgesamt 10 Belege für Effektmodifikationen für die ITT-Population.

Aufgrund der post hoc durchgeführten Analysen und der geringen statistischen Power sind die Subgruppenanalysen explorativer Natur. Auch aufgrund der teilweise sehr geringen Patienten- oder Ereignisanzahl sind die Subgruppenanalysen nur bedingt interpretierbar. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann keine Effektmodifikation durch eine der untersuchten Subgruppen abgeleitet werden. Einzeln vorliegende Abweichungen von der Hauptanalyse sind in der Regel nicht statistisch signifikant. Lediglich für den Endpunkt CR-R und das Subgruppenmerkmal ungünstiger zytogenetischer Risikofaktor zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt mit entgegengesetzter Effektrichtung zur Hauptanalyse. Zu beachten sind hierbei jedoch die geringen Ereigniszahlen und der geringe Stichprobenumfang dieses Subgruppenmerkmals. Eine abschließende Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch das Merkmal ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das mediane OS beträgt in der ITT-Population bei der Behandlung mit Gilteritinib 9,3 Monate und bei der Behandlung mit Chemotherapie 5,6 Monate. Dieser Vorteil ist statistisch signifikant mit einem HR von 0,637 zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,637 [0,490; 0,830]; p = 0,0007).

Das mediane OS beträgt in der mITT-Population bei der Behandlung mit Gilteritinib 9,3 Monate und bei der Behandlung mit Chemotherapie 5,0 Monate. Dieser Vorteil ist statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,510 [0,375; 0,694]; p < 0,0001).

Um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen wurden die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen der ITT-Population.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das mediane EFS beträgt in der ITT-Population bei Gilteritinibbehandlung 2,8 Monate und bei Chemotherapiebehandlung 0,7 Monate. Zwischen den Therapiearmen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch zeigt sich ein Trend zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,793 [0,577; 1,089]; p = 0,0830).

Um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen wurden die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalysen der ITT-Population.

Leukämiefreies Überleben (LFS)

Das mediane LFS beträgt in der ITT-Population bei Gilteritinibbehandlung 4,4 Monate und bei Chemotherapiebehandlung 6,7 Monate. Zwischen den Therapiearmen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,024 [0,543; 1,931]; p = 0,9428).

Remission

Rate der vollständigen Remission (CR-R)

In der ITT-Population erreichen bei Gilteritinibbehandlung 52 von 247 Patienten (21,1 %) eine CR. Bei Chemotherapiebehandlung erzielen nur 13 von 124 Patienten eine vollständige Remission, was einem Anteil von 10,5 % entspricht. Der Behandlungseffekt zwischen den beiden Behandlungsarmen ist zugunsten von Gilteritinib statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,01 [1,15; 3,51]; p = 0,0107).

Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh-R)

In der ITT-Population erreichen 32 von 247 Patienten bei Gilteritinibbehandlung eine CRh, welches einer Rate von 13,0 % entspricht. Im Vergleich dazu erzielen nur 6 von 124 Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, eine CRh. Dies entspricht einem Anteil von 4,8 %. Zwischen der Behandlung mit Gilteritinib und Chemotherapie besteht eine signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib (RR [95 %-KI]: 2,64 [1,14; 6,10]; p = 0,0164).

Rate der zusammengesetzten Remission (CRc-R)

In der ITT-Population erzielen bei der Behandlung mit Gilteritinib 134 von 247 Patienten eine CRc, welches einer Rate von 54,3 % entspricht. Bei Chemotherapiebehandlung erreichen 27 von 124 Patienten eine CRc. Dies entspricht einem Anteil von 21,8 %. Das RR mit einem Wert von 2,50 zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib (RR [95 %-KI]: 2,50 [1,76; 3,54]; p < 0,0001).

Patient Reported Outcomes (PRO)

Auf einen Vergleich der Behandlungsarme wird aufgrund der geringen Patientenzahl im Kontrollarm verzichtet. Ebenso erfolgt keine Darstellung von Sensitivitätsanalysen. Im Sinne der Vollständigkeit und Transparenz werden jedoch die Auswertungen des Studienberichts in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 gezeigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auf einen Vergleich der Behandlungsarme wird aufgrund der geringen Patientenzahl im Kontrollarm verzichtet. Ebenso erfolgt keine Darstellung von Sensitivitätsanalysen. Im Sinne der Vollständigkeit und Transparenz werden jedoch die Auswertungen des Studienberichts in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 gezeigt.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE), UE nach Schweregrad, schwerwiegende UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE von besonderem Interesse

Die mediane Behandlungsdauer unterschied sich in beiden Studienarmen stark. Während die Patienten im Gilteritinibarm in der SAF-Population im Median 126 Tage (4 bis 885 Tage) Gilteritinib erhielten, so waren es für die Chemotherapieregime 28 Tage. UE (inkl. SUE) wurden über die gesamte Behandlungsphase bis zum Ende einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit erhoben. Für die Langzeit-Follow-Up-Phase wurden darüber hinaus SUE für Gilteritinib dokumentiert. Da somit auch die Beobachtungszeiten in den Studienarmen stark voneinander abweichen, sind die Gesamtinzidenzraten verzerrt und werden nur ergänzend dargestellt. Ebenfalls ergänzend werden Time to Event-Analysen gezeigt, die zwar ebenfalls die unterschiedlichen Beobachtungszeiten berücksichtigen, jedoch die Zeit bis zum ersten Ereignis darstellen und nicht berücksichtigen, dass auch im weiteren Studienverlauf unerwünschte Ereignisse auftreten können. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand expositionsadjustierter Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios), die das Auftreten von UE während der gesamten Behandlungszeit erfassen und somit geeignet sind die Häufigkeit von UE in den Studienarmen bei Berücksichtigung der Behandlungszeit zu vergleichen.

Expositionsadjustierte Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios)

Der expositionsadjustierte Inzidenz-Quotient (Rate Ratio) [95 %-KI] für alle UE beträgt 0,606 [0,483; 0,761] und zeigt mit einem p-Wert von $p < 0,0001$ einen statistisch signifikanten Vorteil für Gilteritinib. Dieser Vorteil zeigt sich ebenfalls für die Endpunkte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,398 [0,313; 0,506]; $p < 0,0001$), UE mit CTCAE Grad 5 (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,255; 0,755]; $p = 0,0029$) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,240; 0,801]; $p = 0,0073$). Lediglich für SUE zeigt sich eine höhere Rate von Ereignissen für den Gilteritinibarm als für den Chemotherapiearm. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,091 [0,755; 1,576]; $p = 0,6425$).

Time to Event-Analysen

In der SAF-Population beträgt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten jeglicher UE sowohl bei Gilteritinib-Behandlung und als auch bei Chemotherapiebehandlung 0,1 Monate. Es besteht zwischen beiden Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,695 [0,552; 0,875]; $p = 0,0019$). Im Median beträgt die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE mit CTCAE Grad ≥ 3 im Gilteritinibarm 0,3 Monate und im Chemotherapiearm 0,2 Monate. Das HR [95 %-KI] ist mit einem Wert von 0,702 [0,551; 0,896]; $p = 0,0044$ bei der zeitadjustierten Auswertung statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Gilteritinib.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von SUE in der SAF-Population unterscheidet sich um 0,9 Monate zwischen den Behandlungen und beträgt bei Behandlung mit Gilteritinib 1,6 Monate und bei der Behandlung mit Chemotherapie 2,5 Monate.

Unter Berücksichtigung der Beobachtungszeit ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 1,710 [1,169; 2,503]; p = 0,0057).

In der SAF-Population wurde der Median bei UE, die zu einem Therapieabbruch führten bei Behandlung mit Gilteritinib nicht erreicht und liegt für die Patienten unter Chemotherapiebehandlung bei 5,8 Monaten. Das Risiko für ein solches UE ist unter Gilteritinibbehandlung geringer (HR [95 %-KI]: 0,500 [0,254; 0,983]) und mit einem ist mit einem p-Wert von p = 0,0445 statistisch signifikant.

Bei den UE von besonderem Interesse zeigt sich nur für die Erhöhung der Kreatinphosphokinase (HR [95 %-KI]: 3,118 [1,230; 7,903]; p = 0,0166) sowie Erhöhung der Lebertransaminase (HR [95 %-KI]: 1,614 [1,031; 2,526]; p = 0,0363) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Gilteritinib. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten wurde für die Erhöhung der Kreatinphosphokinase für beide Behandlungsarme nicht erreicht. Für die Erhöhung der Lebertransaminase liegt die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten im Gilteritinibarm bei 4,2 Monaten und wird im Chemotherapiearm nicht erreicht. Für die weiteren UE von besonderem Interesse ergaben die zeitadjustierten Auswertungen kein signifikantes Ergebnis.

Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm

In der Auswertung nach SOC und PT für UE, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm auftraten, treten für folgende Kategorien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der SAF-Population auf: SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Febrile Neutropenie), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (PT: Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT: Fieber), SOC: Untersuchungen (PT: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht), SOC: Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (PT: Appetit vermindert, Hyperglykämie, Hyperkaliämie), SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (PT: Rückenschmerzen) SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) sowie SOC: Erkrankungen des Nervensystems (PT: Schwindelgefühl).

Die häufigsten UE waren auf SOC-Ebene Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, mit einer Häufigkeit von 78,0 % im Gilteritinibarm und 73,4 % in Chemotherapiearm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,634 [0,485; 0,829]; p = 0,0009). Innerhalb dieser SOC zeigt sich für die PT Diarrhö, Übelkeit und Stomatitis ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib, mit einem jeweils deutlich gesenkten Risiko im Beobachtungszeitraum das jeweilige Ereignis zu erleiden.

Ebenfalls häufig waren UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit einer Häufigkeit von 76,8 % im Gilteritinibarm und 71,6 % im Chemotherapiearm. Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,684 [0,521; 0,899]; p = 0,0064). Dieser Vorteil zeigt sich auch für den PT Febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]: 0,684 [0,468; 0,999]; p = 0,0493), mit einer Häufigkeit von 46,7 % im Gilteritinibarm und 36,7 % im Chemotherapiearm.

UE des PT Fieber (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) wurden bei 42,7 % der Patienten im Gilteritinibarm und für 29,4 % der Patienten im Chemotherapiearm dokumentiert. Mit einem HR [95 %-KI] von 0,554 [0,358: 0,857] zeigt sich ein Vorteil für Gilteritinib, der statistisch signifikant war (p-Wert = 0,0079).

In der SOC Untersuchungen zeigt sich für die PT Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 3,152 [1,627; 6,105]; p = 0,0007), Aspartataminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,389 [1,325; 4,308]; p = 0,0038) und Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (HR [95 %-KI]: 8,709 [2,107; 35,994]; p = 0,0028) ein Nachteil für Gilteritinib, der jeweils statistisch signifikant ist.

Für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten im Gilteritinibarm bei 67,1 % der Patienten Ereignisse auf während im Chemotherapiearm bei 53,2 % der Patienten Ereignisse dokumentiert wurden. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,694 [0,508; 0,949]; p = 0,0022). Auch in den zugehörigen PT Appetit vermindert, Hyperglykämie und Hypokaliämie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib mit einem jeweils deutlich geringeren Risiko eines dieser UE zu erleiden.

UE des PT Rückenschmerzen (SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) traten in beiden Behandlungsarmen in etwa gleich häufig auf (11,8 % im Gilteritinibarm und 11,9 % im Chemotherapiearm). Bei Betrachtung des HR zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,354 [0,168; 0,744]; p = 0,0061).

In der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,468 [0,223; 0,980]; p = 0,0441) mit einer Häufigkeit des Auftretens von 23,2 % (Gilteritinibarm) und 10,1 % (Chemotherapiearm).

Ein Schwindelgefühl (SOC: Erkrankungen des Nervensystems) wurde im Gilteritinibarm bei 19,5 % der Patienten und im Chemotherapiearm bei 1,8 % der Patienten dokumentiert. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 6,357 [1,522; 26,545]; p = 0,0112).

Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm

In der Auswertung nach SOC und PT für UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3, die mit einer Häufigkeit von > 5 % in mindestens einem Studienarm auftraten, wurde für folgende Kategorien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt: SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Febrile Neutropenie), SOC: Untersuchungen (PT: Aspartataminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt), SOC: Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (PT: Hyperglykämie, Hypokaliämie, Tumorlysesyndrom) sowie SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Am häufigsten traten UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf (71,5 % im Gilteritinibarm und 68,8 % im Chemotherapiearm) wobei sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib zeigt (HR [95 %-KI]: 0,615 [0,464; 0,816]; p = 0,0007). Eine febrile Neutropenie erlitten 45,9 % der Patienten im Gilteritinibarm und 36,7 % der Patienten im Chemotherapiearm mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,668 [0,457; 0,977]; p = 0,0375).

Bei 14,6 % der Patienten, die mit Gilteritinib behandelt wurden und bei 1,8 % der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurde eine Erhöhung der Aspartataminotransferase als UE mit CTCAE Grad ≥ 3 dokumentiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist signifikant zuungunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 4,821 [1,140; 20,396]; p = 0,0325). Eine erniedrigte Leukozytenzahl mit einem CTCAE Grad ≥ 3 wiesen 13,0 % und 17,4 % der Patienten, die mit Gilteritinib bzw. Chemotherapie behandelt wurden, auf. Hierbei zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,513 [0,283; 0,932]; p = 0,0284).

Ein UE mit CTCAE Grad ≥ 3 in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen trat insgesamt bei 34,6 % der Patienten im Gilteritinibarm und bei 32,1 % der Patienten im Chemotherapiearm auf. Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,439 [0,286; 0,673]; p = 0,0002). In den zugehörigen PT Hyperglykämie (HR [95 %-KI]: 0,379 [0,154; 0,933]; p = 0,0347), Hypokaliämie (HR [95 %-KI]: 0,319 [0,149; 0,684]; p = 0,0033) und Tumorlysesyndrom (HR [95 %-KI]: 0,094 [0,020; 0,452]; p = 0,0032). zeigt sich ebenfalls jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Gilteritinib.

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Gilteritinib (HR [95 %-KI]: 0,440 [0,214; 0,907]; p = 0,0261) mit einer Häufigkeit von 18,7 % im Gilteritinibarm und 11,0 % im Chemotherapiearm.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm

In der Auswertung nach SOC und PT für SUE, die mit einer Häufigkeit von > 5 % in mindestens einem Studienarm auftraten, treten für folgende Kategorien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der SAF-Population auf: SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Febrile Neutropenie) sowie SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT: Lungeninfektion).

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurden im Gilteritinibarm bei 36,6 % der Patienten und 10,1 % der Patienten im Chemotherapiearm ein SUE dokumentiert. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Gilteritinibbehandlung (HR [95 %-KI]: 2,042 [1,071; 3,896]; p = 0,0302). Das SUE febrile Neutropenie wurde bei 30,9 % und 8,3 % der Patienten im Gilteritinib- bzw. im Chemotherapiearm berichtet. Der Unterschied fällt mit einem HR [95 %-KI] von 2,141 [1,052; 4,357] zuungunsten von Gilteritinib aus und ist statistisch signifikant (p = 0,0357).

Für den PT Lungeninfektion wurde für 5,7 % der Patienten im Gilteritinibarm und für 4,6 % der Patienten im Chemotherapiearm ein Ereignis mit einem SUE dokumentiert wobei sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib zeigt (HR [95 %-KI]: 0,232 [0,068; 0,795]; p = 0,0201).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		
Nicht zutreffend					

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Gilteritinib wurde am 24.10.2019 durch die Europäische Kommission zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit FLT3-Mutation zugelassen und der Orphan Drug Status bestätigt. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 gilt der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für Orphan Drugs als belegt. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist laut VerfO des G-BA, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Abs. 1 Satz 1, daher nicht notwendig. Aus Gründen der Vollständigkeit wurde eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise dennoch durchgeführt und hier zusammenfassend dargestellt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Gilteritinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die randomisierte, kontrollierte, Open Label, Phase 3 Studie ADMIRAL herangezogen. Die Methodik der Studie entspricht den Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des potenziellen Verzerrungspotenzials hinsichtlich der Planungs-, Durchführungs- und Anwendungsqualität geprüft (Abschnitt 4.2.4, Abschnitt 4.2.5.1 und Anhang 4-E). Es wurden die dazugehörigen Studienunterlagen (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan und Studienbericht) herangezogen und die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier dargestellt. Die Studie ist hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen (G-BA 2019b).

Die Patienten in der Studie ADMIRAL wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme mittels einer IRT randomisiert. Die patientenrelevanten Endpunkte wurden größtenteils nicht vom offenen Studiendesign beeinflusst, da sie objektiv feststellbar und erhebbar waren. Das ITT-Prinzip wurde für die Auswertung adäquat umgesetzt und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar und transparent in den Studienunterlagen beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Zur Feststellung des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte aus den in der AM-NutzenV festgelegten Nutzendimensionen Mortalität (OS), Morbidität (EFS, LFS, Remission, BFI, FACIT-Dys-SF, Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung, EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu) und Sicherheit berücksichtigt. Die Erhebungsinstrumente der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte sind wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben validiert und akzeptiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird in den jeweiligen Abschnitten des Modulteils 4.3.1.3 genauer beschrieben.

In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Nachweise für Gilteritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der hohen Studienqualität mit der Evidenzstufe Ib und der Darstellung valider, patientenrelevanter Endpunkte hoch.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Gilteritinib erfolgte anhand der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase 3 Studie ADMIRAL mit insgesamt 371 Studienteilnehmern mit rezidivierter oder refraktärer AML mit FLT3-Mutation.

Gilteritinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Gilteritinib durch die Zulassung als belegt.

Die Aussagekraft der Nachweise wurde als hoch eingestuft, da die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zum größten Teil nicht vom offenen Studiendesign beeinflusst wurden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingestuft.

Entsprechend der Methoden des IQWiG wird bei Vorliegen einer qualitativ hochwertigen Studie die Aussagekraft für einen Zusatznutzen als **„Hinweis“** gewertet (IQWiG 2017).

Die Ergebnisse der Studie ADMIRAL sind unter Berücksichtigung des Studiendesigns sowie der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Bei der AML handelt es sich um eine seltene, aggressive und heterogene Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch einen schnellen Krankheitsverlauf mit starker Reduzierung der Lebensqualität, einem hohen Rezidivrisiko und einer geringen Gesamtüberlebens-wahrscheinlichkeit gekennzeichnet ist. Insbesondere bei der rezidivierten oder refraktären AML führen fehlende etablierte Therapieoptionen sowie mögliche zusätzliche Mutationen wie z. B. im FLT3-Gen zu einer schlechten Krankheitsprognose. Dies wird sowohl durch die hohen Rezidiv- als auch durch die geringen Gesamtüberlebensraten der Patienten deutlich. Die Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären AML-Erkrankung und FLT3-Mutation sind in den letzten Jahrzehnten fast unverändert. Deshalb besteht ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, um eine Remission zu erreichen, das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern und die Lebensqualität durch die Reduzierung der therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen zu verbessern.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind zusammenfassend in Tabelle 4-79 dargestellt.

Tabelle 4-79: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	**n[a]/N[b] (%)** **Gilteritinib** **Chemotherapie**	**Ergebnisse[c]** **Gilteritinib vs. Chemotherapie**	**Aussagekraft und Ausmaß des Zusatznutzens[d]**
Mortalität			
OS			
ITT-Population	171/247 (69,2) 90/124 (72,6)	Monate (Median): 9,3 vs. 5,6 HR [95 %-KI]: 0,637 [0,490; 0,830] p-Wert = 0,0007	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
mITT-Population[e]	171/247 (69,2) 63/82 (76,8)	Monate (Median): 9,3 vs. 5,0 HR [95 %-KI]: 0,510 [0,375; 0,694] p-Wert < 0,0001	Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.
Morbidität			
Remission			
CR-R			
ITT-Population	52/247 (21,1) 13/124 (10,5)	Reverses RR [95 %-KI]: 0,50 [0,29; 0,87] p-Wert = 0,0107	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen[f]

Endpunkt	n[a]/N[b] (%) Gilteritinib Chemotherapie	Ergebnisse[c] Gilteritinib vs. Chemotherapie	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatznutzens[d]
CRh-R			
ITT-Population	32/247 (13,0) 6/124 (4,8)	Reverses RR [95 %-KI]: 0,38 [0,16; 0,88] p-Wert = 0,0164	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen[f]
CRc-R			
ITT-Population	134/247 (54,3) 27/124 (21,8)	Reverses RR [95 %-KI]: 0,40 [0,28; 0,57] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen[f]

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Remission handelt es sich um die ITT-Population, für die Endpunkte zur Sicherheit um die SAF-Population.
c: Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 17.09.2018.
d: Die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Schwellenwerten gemäß IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0 (IQWiG 2017).
e: Anzahl analysierter Studienteilnehmer abzüglich derer, die im Vergleichsarm eine Chemotherapie mit FLAG-IDA erhalten haben. Post hoc definierte Studienpopulation, um der zVT-Stellung des G-BA zu entsprechen (G-BA 2019c), die nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Es zeigt sich eine Bestätigung der Ergebnisse zur ITT-Population.
f: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Effektschätzern (Kehrwert).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-80: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Sicherheit

Endpunkt	n[a]/N[b] (%) Gilteritinib Chemotherapie	Ergebnisse[c] Gilteritinib vs. Chemotherapie	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatznutzens[d]
Sicherheit[e]			
UE			
SAF-Population	246/246 (100,0) 107/109 (98,2)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,606 [0,483; 0,761] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE mit CTCAE Grad ≥ 3			
SAF-Population	236/246 (95,6) 94/109 (86,2)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,398 [0,313; 0,506] p-Wert < 0,0001	
SUE			
SAF-Population	204/246 (82,9) 33/109 (30,3)	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,091 [0,755; 1,576] p-Wert = 0,6425	
UE mit CTCAE Grad 5			
SAF-Population	71/246 (28,9) 16/109 (14,7)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,255; 0,755] p-Wert = 0,0029	

Therapieabbrüche aufgrund von UE			
SAF-Population	58/246 (23,6) 13/109 (11,9)	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,439 [0,240; 0,801] p-Wert: 0,0073	

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Remission handelt es sich um die ITT-Population, für die Endpunkte zur Sicherheit um die SAF-Population.
c: Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse vom 17.09.2018.
d: Die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Schwellenwerten gemäß IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0 (IQWiG 2017).
e: Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgt aufgrund der unterschiedlichen Expositions- und Beobachtungszeiten auf Basis expositionsadjustierter Inzidenzquotienten.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für die Behandlung mit Gilteritinib zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung im OS gegenüber der Behandlung mit einer Salvage-Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,637 [0,490; 0,830]; p = 0,0007). Das mediane OS in der Behandlungsgruppe mit Gilteritinib betrug 9,3 Monate gegenüber 5,6 Monaten in der Behandlungsgruppe mit Salvage-Chemotherapie, womit unter Gilteritinib eine Verlängerung der Überlebenszeit von 3,7 Monaten im Median erzielt worden ist.

In der Analyse der mITT-Population zeigt sich unter Behandlung mit Gilteritinib eine Verlängerung des OS um 4,3 Monate im Vergleich zur Chemotherapie (Gilteritinib 9,3 Monate vs. Chemotherapie 5,0 Monate). Dies geht mit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 49 % einher (HR [95 %-KI]: 0,510 [0,375; 0,694]; p < 0,0001).

Um die Robustheit der Ergebnisse des Endpunkts OS zu untersuchen, wurden die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Hervorzuheben sind die Sensitivitätsanalysen mit einer Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt einer HSZT sowie mit Zensierung der Patienten bei Beginn einer neuen antileukämischen Therapie. Da in diesen beiden Analysen Patienten zensiert wurden, die eine andere Therapie als Gilteritinib oder Salvage-Chemotherapie in der Studie erhalten haben, kann hier der Einfluss dieser Folgebehandlungen auf das OS ausgeschlossen werden. Der positive Effekt auf das OS von Gilteritinib im Vergleich zur Chemotherapie wird durch diese Analysen bestätigt und fällt sogar noch stärker aus.

In einer zusätzlich post hoc durchgeführten Analyse wurden nur die Patienten der ITT-Population ausgewertet, die mindestens eine Dosis der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben. Auch in dieser Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib mit einem HR von 0,677 (95 %-KI: [0,511; 0,883]; p = 0,0042). Dies unterstreicht den Überlebensvorteil der Patienten, die mit Gilteritinib behandelt wurden gegenüber Patienten, die eine Chemotherapie erhielten.

Gesamtschau Mortalität

Aus Sicht der Astellas GmbH liegt gegenüber der Vergleichstherapie eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV, insbesondere in einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens vor. Hinsichtlich der Nutzendimension Mortalität ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das mediane EFS beträgt in der Hauptanalyse der ITT-Population 2,8 Monate im Gilteritinibarm und 0,7 Monate im Chemotherapiearm. Das entspricht einer Verlängerung um 2,1 Monate unter Gilteritinibbehandlung und einem numerischen Vorteil im HR (HR [95 %-KI]: 0,793 [0,577; 1,089]; p = 0,0830).

Um die Robustheit der Ergebnisse zum sekundären Endpunkt EFS zu untersuchen, wurden die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Leukämiefreies Überleben (LFS)

In der Hauptanalyse der ITT-Population beträgt das mediane LFS unter Gilteritinibtherapie 4,4 Monate und unter Behandlung mit der Vergleichstherapie 6,7 Monate. Zwischen den Studienarmen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,024 [0,543; 1,931]; p = 0,9428).

Remission

Rate der vollständigen Remission (CR-R)

Eine vollständige Remission erreichten in der ITT-Population 21,1 % der Patienten unter Behandlung mit Gilteritinib (52 von 247) und 10,5 % der Patienten unter Chemotherapie-behandlung (13 von 124). Der Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission nach Behandlung mit Gilteritinib war statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (RR [95 %-KI]: 2,01 [1,15; 3,51]; p = 0,0107).

Rate der vollständigen Remission mit partieller hämatologischer Wiederherstellung (CRh-R)

In der ITT-Population erreichen 13,0 % der Patienten unter Gilteritinibbehandlung (32 von 247) ein CRh. Im Vergleich dazu erzielen nur 6 von 124 Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, eine CRh. Dies entspricht einem Anteil von 4,8 %. Zwischen der Behandlung mit Gilteritinib und Chemotherapie besteht ein signifikanter Unterschied zugunsten von Gilteritinib (RR [95 %-KI]: 2,64 [1,14; 6,10]; p = 0,0164).

Rate der zusammengesetzten vollständigen Remission (CRc-R)

Die Hauptanalyse der ITT-Population zeigt, dass der Anteil der Patienten mit einer zusammengesetzten vollständigen Remission im Gilteritinibarm größer ist als im Chemotherapiearm (CRh-R: Gilteritinib 54,3 % vs. Chemotherapie 21,8 %).

Mit einem RR von 2,50 ist dieser Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Gilteritinib (RR [95 %-KI]: 2,50 [1,76; 3,54]; p < 0,0001).

Der Behandlungserfolg der Gilteritinibbehandlung in Bezug auf die Remission spiegelt sich auch in der Rate der durchgeführten HSZT wider. Die Durchführung einer HSZT zur Konsolidierung ist auch bei rezidivierter oder refraktärer AML ein bedeutendes Ziel der (Re-) Induktionstherapie und wird in der Regel nur bei Patienten durchgeführt, die in Remission sind. In der vorliegenden Studie haben im Gilteritinibarm 25,5 % (62/247) der Patienten und im Chemotherapiearm 15,3 % (19/124) der Patienten eine HSZT erhalten. Das RR [95 %-KI] fällt mit 1,66 [1,05; 2,65] und p = 0,0260 statistisch signifikant zugunsten von Gilteritinib aus. Unter Gilteritinibbehandlung war es also wahrscheinlicher eine HSZT erhalten zu können als unter Chemotherapie.

Hinsichtlich der unter der Nutzendimension Morbidität berichteten Patient Reported Outcomes lässt sich keine Aussage zum medizinischen Zusatznutzen von Gilteritinib ableiten, da sich die in der Studie erhobenen Daten nicht für einen Vergleich des Behandlungseffekts zwischen den Studienarmen eignen.

Gesamtschau Morbidität

In der Nutzendimension Morbidität liegen unter Berücksichtigung der Ergebnisse zur Remission statistisch signifikante Effekte zugunsten von Gilteritinib vor. Aus Sicht der Astellas GmbH zeigt sich gegenüber der Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Mit einem teils erheblichen und einem teils beträchtlichen Zusatznutzen in den Einzelkategorien der Remission wird in der Nutzendimension Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hinsichtlich der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich keine Aussage zum medizinischen Zusatznutzen von Gilteritinib ableiten, da die in der Studie erhobenen Daten keinen sicheren Vergleich des Behandlungseffekts zwischen den Studienarmen erlauben.

Sicherheit

Die Auswertung der Nutzendimension Sicherheit basiert auf der Safety-Population. Die mediane Behandlungsdauer unterscheidet sich zwischen den Studienarmen. In der SAF-Population wurden Patienten im Gilteritinibarm im Median 126 Tage (4 bis 885 Tage) mit Gilteritinib behandelt, wohingegen die Behandlung im Chemotherapiearm im Median für 28 Tage erfolgte. Da UE bis zum Ende des 30-Tage-Follow-up erfasst wurden, unterscheidet sich ebenfalls die Beobachtungszeit zwischen den Studienarmen. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand expositionsadjustierter Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios).

Da die Beobachtungszeiten in den Studienarmen stark voneinander abweichen, stellen Gesamtinzidenzraten keine adäquate Analysemethode dar und werden nur ergänzend dargestellt.

Ebenfalls ergänzend werden Time to Event-Analysen gezeigt, die zwar ebenfalls die unterschiedlichen Beobachtungszeiten berücksichtigen, jedoch die Zeit bis zum ersten Ereignis darstellen und nicht berücksichtigen, dass auch im weiteren Studienverlauf unerwünschte Ereignisse auftreten können. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand expositionsadjustierter Inzidenz-Quotienten (Rate Ratios), die das Auftreten von UE während der gesamten Behandlungszeit erfassen und somit geeignet sind die Häufigkeit von UE in den Studienarmen bei Berücksichtigung der Behandlungszeit zu vergleichen.

Gesamtschau Sicherheit.

Bei der Beurteilung der Effekte in der Nutzenkategorie **Sicherheit** ist zunächst auf die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der SAF-Population (Gilteritinib Median 126 Tage (4 bis 885 Tage); Chemotherapie Median 28 Tage (5 bis 217 Tage)) als relevantem Verzerrungsfaktor zu verweisen. Insgesamt zeigen sich statistisch signifikante patientenrelevante Vorteile zugunsten von Gilteritinib bei jeglichen UE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 bzw. CTCAE Grad 5 und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Lediglich SUE sind unter Gilteritinib geringfügig häufiger aufgetreten (Raten über die kumulierte Beobachtungszeit: 0,279 für Gilteritinib gegenüber 0,256 für die Vergleichstherapie)

So ergibt sich für Gilteritinib im Vergleich zur Chemotherapie ein überlegenes Sicherheitsprofil mit Nebenwirkungen, die durch geeignete Maßnahmen handhabbar sind. Insgesamt zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Schlussfolgerung zum medizinischen Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Gilteritinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit FLT3-Mutation liegen Ergebnisse zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit auf Basis der Studie ADMIRAL vor.

Gilteritinib führt im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Bezüglich der Sicherheit zeigen sich außer bei zwei Laborparametern (Kreatinphosphokinase und Lebertransaminasen) durchweg deutliche Vorteile von Gilteritinib gegenüber der Salvage-Chemotherapie in nahezu allen Analysen (UE; Therapieabbrüche aufgrund von UE; CTCAE > Grad 3 sowie Grad 5). Die entgegengerichteten Effekte bei den SUE sind vor dem Hintergrund der längeren Beobachtungszeit unter Gilteritinib und des unterschiedlichen Behandlungssettings zu betrachten. Insgesamt ist somit von einem beträchtlichen Nutzen von Gilteritinib bzgl. der Dimension Sicherheit auszugehen.

Auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mit FLT3-Mutation wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Gilteritinib als **erheblich** eingestuft. Es liegt eine bisher nicht erreichte erhebliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie mit einer FLT3-Mutation	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-82: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendokumente	Registereinträge	Publikation(en)
ADMIRAL	Studienbericht (Astellas Pharma Inc. 2019a) PRO Studienbericht (Astellas Pharma Inc. 2019b) Studienprotokoll (Astellas Pharma Inc. 2017) Statistischer Analyseplan (Astellas Pharma Inc. 2018a) Statistischer PRO Analyseplan (Astellas Pharma Inc. 2018b) Nachberechnungen (Astellas Pharma GmbH 2019)	Clinicaltrials.gov: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019b) Clinicaltrialsregister.eu: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019a) ICTRP: (Astellas Pharma global Development Inc. 2019c) PharmNet.Bund: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019d)	(Perl et al. 2019)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. 2019. Fachinformation XOSPATA 40 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2019).
2. Astellas Pharma Global Development Inc. 2019a. EudraCT 2015-000140-42 (Clinicaltrialsregister.eu): A Phase 3 Open-Label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 versus Salvage Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) with FLT3 Mutation. Zugriff 27.09.2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000140-42/DE
3. Astellas Pharma Global Development Inc. 2019b. NCT02421939 (clinicaltrials.gov): A Study of ASP2215 Versus Salvage Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FMS-like Tyrosine Kinase (FLT3) Mutation. Zugriff 27.09.2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02421939?term=NCT02421939&rank=1

4. Astellas Pharma global Development Inc. 2019c. NCT02421939 (WHO ICTRP): A Phase 3 Open-Label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 Versus Salvage Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FLT3 Mutation. Zugriff 27.09.2019. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421939
5. Astellas Pharma Global Development Inc. 2019d. NCT02421939 (PharmNet.Bund): 2015-000140-42 A Phase 3 Open-Label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 versus Salvage Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) with FLT3 Mutation. Zugriff 27.09.2019. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__
6. Astellas Pharma GmbH. 2019. Nachberechnungen zur Studie ADMIRAL (2215-CL-0301).
7. Astellas Pharma Inc. 2017. Studienprotokoll ADMIRAL (2215-CL-0301).
8. Astellas Pharma Inc. 2018a. Statistischer Analyseplan ADMIRAL (2215-CL-0301).
9. Astellas Pharma Inc. 2018b. PRO Statistischer Analyseplan ADMIRAL (2215-CL-0301).
10. Astellas Pharma Inc. 2019a. Studienbericht ADMIRAL (2215-CL-0301).
11. Astellas Pharma Inc. 2019b. PRO Studienbericht ADMIRAL (2215-CL-0301).
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft&Deutsche Krebshilfe (AWMF). 2017. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie, Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1, Registernummer: 032/054OL. http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html
13. Bender R. & Beckmann L. 2019. Limitations of the incidence density ratio as approximation of the hazard ratio. Trials 20(1): 485.
14. Bennett L., Zhao Z., et al. 2011. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. British journal of cancer 105(10): 1495-1502.
15. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).
16. Brandts C., Kim A., et al. 2018. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige, Kompetenznetz Leukämien.
17. Cella D., Jensen S.E., et al. 2012. Measuring health-related quality of life in leukemia: the Functional Assessment of Cancer Therapy--Leukemia (FACT-Leu) questionnaire. Value Health 15(8): 1051-1058.
18. Cheson B.D., Bennett J.M., et al. 2003. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 21(24): 4642-4649.
19. Choi S.W., Victorson D.E., et al. 2011. Development of a conceptual framework and calibrated item banks to measure patient-reported dyspnea severity and related functional limitations. Value Health 14(2): 291-306.

20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). 2019. Akute Myeloische Leukämie (AML): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/
22. Döhner H., Estey E., et al. 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129(4): 424-447.
23. European Medicines Agency (EMA). 2019. Orphan Maintenance Assessment Report: Xospata (gilteritinib) Treatment of acute myeloid leukaemia EU/3/17/1961.
24. Ferguson P., Hills R.K., et al. 2016. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. Haematologica 101(11): 1351-1358.
25. Feyer P., Steingräber M., et al. 2004. Mukositis-Guidelines. Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 36.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Bosutinib.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobimetinib.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Midostaurin.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019a. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 15.03.2019).
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019c. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-201.
33. Greiner W., Claes C., et al. 2005. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care 6(2): 124-130.
34. Grutters J.P., Joore M.A., et al. 2010. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. Thorax 65(10): 903-907.
35. Hinchcliff M., Beaumont J.L., et al. 2011. Validity of two new patient-reported outcome measures in systemic sclerosis: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Health Profile and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea short form. Arthritis Care Res (Hoboken) 63(11): 1620-1628.

36. Holtzer-Goor K.M., Schaafsma M.R., et al. 2015. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. Qual Life Res 24(12): 2895-2906.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017.
38. Kell J. 2016. Considerations and challenges for patients with refractory and relapsed acute myeloid leukaemia. Leuk Res 47: 149-160.
39. Korol E.E., Wang S., et al. 2017. Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. Oncology and Therapy 5(1): 1-16.
40. Leunis A., Redekop W.K., et al. 2014. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. Eur J Haematol 93(3): 198-206.
41. Mendoza T.R., Wang X.S., et al. 1999. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer 85(5): 1186-1196.
42. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). 2019. Acute Myeloid Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Version 3.2019 - May 7, 2019.
43. National Cancer Institute (NCI). 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versoin 4.03.
44. Othus M., van Putten W., et al. 2016. Relationship between event-free survival and overall survival in acute myeloid leukemia: a report from SWOG, HOVON/SAKK, and MRC/NCRI. Haematologica 101(7): e284-286.
45. Perl A.E., Martinelli G., et al. 2019. Perl A.E., Martinelli G., et al. 2019. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med 381(18): 1728-1740.
46. Schulz K.F., Altman D.G., et al. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 340: c332.
47. Tomaszewski E.L., Fickley C.E., et al. 2016. The Patient Perspective on Living with Acute Myeloid Leukemia. Oncol Ther 4(2): 225-238.
48. Tromme I., Devleesschauwer B., et al. 2014. Health-related quality of life in patients with melanoma expressed as utilities and disability weights. The British journal of dermatology 171(6): 1443-1450.
49. Victorson D.E., Anton S., et al. 2009. A conceptual model of the experience of dyspnea and functional limitations in chronic obstructive pulmonary disease. Value Health 12(6): 1018-1025.
50. Whiteley J., Reisman A., et al. 2016. Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure. Current medical research and opinion 32(8): 1325-1334.
51. Yang S., de Souza P., et al. 2010. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. British journal of cancer 102(10): 1456-1460.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1.686
3	Repaglinide/	2.118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1.069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2.854
7	or/1-6	3.467
8	Diabetes mellitus/	224.164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91.081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379.777
11	or/8-10	454.517
12	(random* or double-blind*).tw.	650.136
13	placebo*.mp.	243.550
14	or/12-13	773.621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.10.2019	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-[a]	
#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	Gilteritinib.mp.	33
2	(ASP-2215 or ASP2215 or ASP 2215).mp.	19
3	XOSPATA.mp.	0
4	"6-ethyl-3-[3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino]-5-(oxan-4-ylamino)pyrazine-2-carboxamide".mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	38
6	remove duplicates from 5	**28**

a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.10.2019	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008a[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006[b]	
#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	Gilteritinib.mp.	50
2	(ASP-2215 or ASP2215 or ASP 2215).mp.	7
3	XOSPATA.mp.	2
4	"6-ethyl-3-[3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino]-5-(oxan-4-ylamino)pyrazine-2-carboxamide".mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	53
6	randomized controlled trial.pt.	492.570
7	controlled clinical trial.pt.	93.387
8	randomized.ab.	458.288
9	placebo.ab.	202.205
10	clinical trials as topic.sh.	188.862
11	randomly.ab.	320.219
12	trial.ti.	206.715
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1.246.216
14	exp animals/ not humans.sh.	4.634.867
15	13 not 14	1.146.289
16	randomized controlled trial.pt.	492.570
17	randomized.mp.	809.202
18	placebo*.mp.	223.020
19	16 or 17 or 18	881.736
20	5 and 15	6
21	5 and 19	5
22	20 or 21	**7**

a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.
b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.10.2019	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006[a]	
#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp gilteritinib/	236
2	Gilteritinib.mp.	248
3	(ASP-2215 or ASP2215 or ASP 2215).mp.	73
4	XOSPATA.mp.	7
5	"6-ethyl-3-[3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino]-5-(oxan-4-ylamino)pyrazine-2-carboxamide".mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	254
7	random*.tw.	1.471.026
8	placebo*.mp.	444.801
9	double-blind*.tw.	204.494
10	7 or 8 or 9	1.722.803
11	6 and 10	51
12	11 not Medline.cr.	51
13	remove duplicates from 12	**47**

a: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.10.2019
Suchstrategie	Gilteritinib OR ASP-2215 OR ASP2215 OR ASP 2215 OR Xospata [*Other terms*]
Treffer	25

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	21.10.2019
Suchstrategie	Gilteritinib OR ASP-2215 OR ASP2215 OR ASP 2215 OR Xospata [*Search Term*]
Treffer	6

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	21.10.2019
Suchstrategie	Gilteritinib OR ASP-2215 OR ASP2215 OR ASP 2215 OR Xospata [*Search Term*]
Treffer	24

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	21.10.2019
Suchstrategie	Gilteritinib OR ASP-2215 OR ASP2215 OR ASP 2215 OR Xospata [*Textfelder*] Gilteritinib OR ASP-2215 OR ASP2215 OR ASP 2215 OR Xospata [*Title*] Gilteritinib OR ASP-2215 OR ASP2215 OR ASP 2215 OR Xospata [*Active Substance*] Gilteritinib OR ASP-2215 OR ASP2215 OR ASP 2215 OR Xospata [*Product name/code*]
Treffer	4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov (NCT02421939). 2015. A Study of ASP2215 Versus Salvage Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FMS-like Tyrosine Kinase (FLT3) Mutation. A Phase 3 Open-Label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 Versus Salvage Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FLT3 Mutation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02421939	Publikationstyp
2	clinicaltrials.gov (NCT03182244). 2017. A Study of ASP2215 Versus Salvage Chemotherapy In Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FLT3 Mutation. Phase 3 Open-label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 Versus Salvage Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FLT3 Mutation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03182244	Publikationstyp
3	Dhillon S. 2019. Gilteritinib: First Global Approval. Drugs 79(3): 331	Publikationstyp
4	Gorcea C.M., Burthem J., et al. 2018. ASP2215 in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: background and design of the ADMIRAL trial. Future oncology (London, England) 14(20): 1995.	Publikationstyp
5	Perl A.E., Cortes J.E., et al. 2016. A phase 3, open-label, randomized study of the FLT3 inhibitor gilteritinib versus salvage chemotherapy in adults with first relapse or primary refractory FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia. 34.	Publikationstyp
6	Perl A.E., Cortes J.E., et al. 2017. An open-label, randomized phase III study of gilteritinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3 mutation-positive acute myeloid leukemia. 35(15)	Publikationstyp
7	Perl A.E., Martinelli G., et al. 2019. Gilteritinib significantly prolongs overall survival in patients with FLT3-mutated (FLT3mut+) relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML): results from the Phase III ADMIRAL trial. 79(13).	Publikationstyp
8	Wang J., Li J., et al. 2018. A phase III randomized study of gilteritinib versus salvage chemotherapy in FLT3 mutation-positive subjects with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. 29.	Publikationstyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
9	WHO ITCRP (EUCTR2015-000140-42-DE). 2015. This is a phase 3, open-label, multicenter, randomized study to compare the efficacy and safety of ASP2215 therapy to salvage chemotherapy in FLT3-mutated AML subjects who are refractory to or have relapsed after first-line AML therapy. A Phase 3 Open-Label, Multicenter, Randomized Study of ASP2215 versus Salvage Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) with FLT3 Mutation - ADMIRAL. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000140-42-DE	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
*Clinical Trials.GOV**			
1	NCT03625505	AbbVie Astellas Pharma Inc Genentech I. 2019 Okt 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625505	Vergleichstherapie
2	NCT03680677	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2019 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Frailty Phenotype Assessments to Optimize Treatment Strategies for Older Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680677	Population
3	NCT03409081	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) of Gilteritinib (ASP2215) in Patients With FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Mutated Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) or With FLT3-Mutated AML in Complete Remission (CR) With Minimal Residual Disease (MRD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409081	Vergleichstherapie
4	NCT02495233	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP2215 in Combination With Erlotinib in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation-Positive (EGFRm+) Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Acquired Resistance to an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495233	Population
5	NCT02456883	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C] ASP2215 in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456883	Population
6	NCT02571816	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ASP2215. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571816	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT02014558	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics of ASP2215 in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014558	Vergleichstherapie
8	NCT02927262	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP2215 (Gilteritinib), Administered as Maintenance Therapy Following Induction/Consolidation Therapy for Subjects With FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3/ITD) Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Complete Remission. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927262	Population
9	NCT03730012	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Aug 30. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP2215 (Gilteritinib) Combined With Atezolizumab in Patients With Relapsed or Treatment Refractory FMS-like Tyrosine Kinase (FLT3) Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03730012	Intervention
10	NCT03964038	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Sep 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Relative Bioavailability of Gilteritinib Following a Single Dose of Gilteritinib Mini-tablet Oral Suspension and Gilteritinib Mini-tablets Compared to a Single Dose of Gilteritinib Tablet in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964038	Population
11	NCT02561455	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Rollover Study for Subjects Who Have Participated in an Astellas Sponsored ASP2215 Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561455	Population
12	NCT02752035	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP2215 (Gilteritinib) by Itself, ASP2215 Combined With Azacitidine or Azacitidine by Itself to Treat Adult Patients Who Have Recently Been Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia With a FLT3 Gene Mutation and Who Cannot Receive Standard Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752035	Population
13	NCT02236013	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP2215 in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02236013	Population
14	NCT03070093	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2019 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Study of Gilteritinib (ASP2215) in Patients With FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Mutated Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) or FLT3-Mutated AML in Complete Remission (CR) With Minimal Residual Disease (MRD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070093	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
15	NCT02997202	Astellas Pharma Global Development Inc. 2019 Sep 16. ClinicalTrials.gov: A Trial of the FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Inhibitor Gilteritinib Administered as Maintenance Therapy Following Allogeneic Transplant for Patients With FLT3/Internal Tandem Duplication (ITD) Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997202	Population
16	NCT02181660	Astellas Pharma Inc. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ASP2215 in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02181660	Vergleichstherapie
17	NCT03182244	Astellas Pharma Inc. 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP2215 Versus Salvage Chemotherapy In Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FLT3 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03182244	keine Daten
18	NCT02310321	Astellas Pharma Inc. 2019 Sep 30. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP2215 in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy in Japanese Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310321	Population
19	NCT03013998	Beat AML L. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013998	Population
20	NCT02622932	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2019 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [14C] Anlotinib in Patients With Advanced Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622932	Population
21	NCT03315299	Children's Hospital Los Angeles Astellas Pharma Global Development I. 2018 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Individual Patient Expanded Access Gilteritinib (ASP2215). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315299	Population
22	NCT02115295	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Cladribine, Idarubicin, Cytarabine, and Venetoclax in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, High-Risk Myelodysplastic Syndrome, or Blastic Phase Chronic Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115295	Vergleichstherapie
23	NCT03836209	PrECOG LAPI. 2019 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Randomized Trial of Gilteritinib vs Midostaurin in FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836209	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
24	NCT04027309	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Deutsch-Österreichische Studiengruppe Akute Myeloische Leukämie (AMLSG) Astellas Pharma Global Development I. 2019 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Gilteritinib Versus Midostaurin in Combination With Induction and Consolidation Therapy Followed by One-year Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes With Excess Blasts-2 With FLT3 Mutations Eligible for Intensive Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027309	Population
*EU Clinical Trials Register**			
-	-	-	
*International Clinical Trials Registry Platform (WHO)**			
-	-	-	-
*PharmNetBund**			
-	-	-	-
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV: Last Update Posted* *EU Clinical Trials Register: Start Date* *International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on* *PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]*			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADMIRAL

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Gegenstand der Studie ist der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit ASP2215 gegenüber einer Salvage-Chemotherapie bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-Mutation, die nach einer Erstlinien-AML-Therapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3 mit 2:1-Randomisierung in die Studienarme ASP2215 oder Salvage-Chemotherapie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Substanzielles Amendment 2 (13.08.2015) • Modifizierung der Ausschlusskriterien: o Ausschluss von Patienten mit einem Fridericia korrigiertem QT-Intervall > 450 ms basierend auf der zentralen Ablesung beim Screening. o Ausschluss von Patienten, die beim Screening ein Long QT-Syndrom aufwiesen. o Ausschluss von Patienten, die beim Screening Hypokaliämie und Hypomagnesiämie aufwiesen. • Entfernung von HSZT aus den Abbruchkriterien • 12-Kanal- Elektrokardiogramm (EKG) und pharmakokinetische Probenahme wurden hinzugefügt. • Es wurde hinzugefügt, dass, wenn das mittlere Fridericia-korrigierte QT Intervall (QTcF) eines Patienten von Tag 1 im Vergleich zu Tag 8 > 30 ms ohne andere Ätiologie anstieg, an Tag 9 ein bestätigendes EKG durchgeführt werden musste und der Prüfarzt eine Dosisreduktion in Betracht ziehen sollte. Ein Kriterium für die Kategorie der Dosisänderung von Medikamenten wurde hinzugefügt, um eine Dosisänderung von Gilteritinib in Betracht zu ziehen, wenn das mittlere QTcF eines Patienten von Tag 1 zu Tag 8 > 30 ms ohne andere Ätiologie anstieg und dieser Anstieg an Tag 9 bestätigt wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Substanzielles Amendment 3 (nur Korea, 08.10.2015) • Beschreibung der FLT3-Mutationstypen als nur ITD oder ITD mit gleichzeitiger TKD-Mutation. Substanzielles Amendment 4 (09.12.2015) • Klarstellung, dass, wenn die Knochenzellularität zwischen 5 % und 20 % lag, der Prüfarzt bestimmen sollte, ob der Patient einen weiteren Behandlungszyklus erhielt. • Nähere Erläuterung der gemittelten Triplikate des QTcF > 450 ms als Ausschlussgrund und Modifizierung des Begriffs Long QT Syndrome. Ein Hinweis wurde ergänzt bezüglich der Verwendung von Gilteritinib mit Medikamenten, die das QT- oder QTs-Intervall verlängern. Diese Medikamente wurden der Liste der verbotenen oder mit Warnung versehenen Begleitmedikationen hinzugefügt. Eine Anweisung, dass im Falle einer QTFc > 500 ms die Behandlung mit Gilteritinib unterbrochen oder die Dosis reduziert werden soll, wurde ergänzt. • Nähere Erläuterung dazu, dass die Behandlung von Patienten, die MEC oder FLAG-IDA erhielten und kein Ansprechen zeigten oder eine voranschreitende Krankheit aufwiesen, nach Behandlungszyklus 1 abgesetzt werden sollte. Amendment 5 (nur Korea, 31.03.2016) • Keine relevanten Änderungen Amendment 6 (nur Frankreich, 22.06.2016) • Keine relevanten Änderungen Substanzielles Amendment 7 (08.08.2016) • Klarstellung, dass das Langzeit-Follow-up alle drei Monate für bis zu drei Jahre nach Ende der Behandlung stattfinden wird. • Aufnahme von Midostaurin als zulässige Vorbehandlung. • Ausschluss von Patienten mit unerlaubten FLT3-Mutationstypen. • Der Ausschluss von Multidrug and Toxin Extrusion Protein (MATE1) Substraten als unerlaubte Begleitmedikation wurde gestrichen. Lymphozyteninfusionen wurden als erlaubte Begleitmedikation ergänzt. • Klarstellung in den Abbruchkriterien, dass Patienten berechtigt sind die Behandlung bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums fortzusetzen oder aber bis Gilteritinib kommerziell erhältlich ist. • Das HR wurde in die Interimsanalyse eingeschlossen. Aktualisierung der Ziele und der Bedingungen der PGx Substudienteilnahme zur Klarstellung, dass Gene, die relevant für AML-Patienten sind, in Beziehung zur Gilteritinibbehandlung analysiert werden könnten und das einverstandene Patienten daran teilnehmen können.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien Patienten waren für die Studie geeignet, wenn alle der folgenden Bedingungen zutrafen: 1. Einholung einer vor Studienbeginn vom Patienten oder einem gesetzlich ermächtigten Vertreter unterschriebenen Einverständniserklärung und Datenschutzrichtlinie. 2. Der Patient wird zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung als Erwachsener anhand der lokalen Regularien betrachtet. 3. Diagnose einer primären oder sekundären AML nach einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) gemäß WHO-Klassifikation. Nachweis der Diagnose durch pathologische Untersuchung des behandelnden Studienzentrums. 4. Patient war nach AML-Erstlinientherapie auf diese refraktär oder erlitt ein Rezidiv (mit oder ohne HSZT) • Definition, ob ein Patient refraktär gegenüber der AML-Erstlinien-therapie war: a. Der Patient erreichte keine CR/CRi/CRp unter der Initialtherapie. Ein für eine Standardtherapie geeigneter Patient musste mindestens einen Zyklus eines Anthracyclin beinhaltenden Induktionstherapieblocks mit einer Standarddosis für das ausgewählte Induktionsregime erhalten haben. Ein für eine Standardtherapie ungeeigneter Patient musste mindestens einen kompletten Block der Induktionstherapie, die als optimale Therapie der Wahl betrachtet wurde, erhalten haben, um eine Remission des Patienten gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt herbeizuführen. • Ein unbehandeltes erstes hämatologisches Rezidiv war definiert als: b. Der Patient musste mit der Erstlinientherapie eine CR/CRi/CRp erreicht und ein hämatologisches Rezidiv erlitten haben. 5. FLT3-Mutation im Knochenmark oder im Vollblut, nachgewiesen durch ein Zentrallabor. Patienten mit einer rasant proliferierenden Erkrankung konnten nach Abschluss der letzten interventionellen Behandlung basierend auf einem lokal durchgeführten Test in die Studie aufgenommen werden, sofern sie laut des lokalen Testergebnisses eine FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 oder FLT-TKD/I836-Mutation besaßen. 6. ECOG Performance-Score ≤ 2. 7. Eignung für die zuvor ausgewählte Salvage- Chemotherapie laut Einschätzung des Prüfarztes. 8. Erfüllung der in klinischen Labortests gezeigten Kriterien: • Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase im Serum ≤ 2,5 x Upper Limit of Normal (ULN) • Serumalbumin im Serum ≤ 1,5 x ULN • Kreatinin im Serum ≤ 1,5 x ULN oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von > 50 ml/min (berechnet durch die Modification of Diet in Renal Disease Formel). 9. Eignung für orale Verabreichung der Studienmedikation.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Ein weiblicher Patient musste entweder: • wenn nicht im gebärfähigen Alter: o vor dem Screening postmenopausal sein (definiert durch mindestens ein Jahr ohne Menstruation) oder o als chirurgisch steril dokumentiert sein (mindestens einen Monat vor dem Screening) • oder, wenn im gebärfähigen Alter: o einverstanden gewesen sein, während der Studie und 180 Tage nach dem Ende der finalen Verabreichung der Studienmedikation nicht schwanger zu werden o und einen mittels Urins nachgewiesenen negativen Schwangerschaftstest beim Screening gehabt haben o und, falls heterosexuell aktiv, einverstanden gewesen sein, durchgängig eine hocheffektive Verhütungsmethode nach lokal akzeptierten Standards zusätzlich zu einer Barrieremethode anzuwenden, beginnend ab dem Zeitpunkt des Screenings, während der Studie sowie 180 Tage nach der finalen Verabreichung der Studienmedikation. 11. Ein weiblicher Patient musste zugestimmt haben beim Screening, während der Studie und 60 Tage nach der finalen Verabreichung der Studienmedikation nicht zu stillen. 12. Ein weiblicher Patient durfte ab dem Zeitpunkt des Screenings, während der Studie und 180 Tage nach der finalen Verabreichung der Studienmedikation keine Eizellen gespendet haben. 13. Ein männlicher Patient und dessen weibliche gebärfähige Partner mussten eine hoch effektive Verhütungsmethode nach lokal akzeptierten Standards zusätzlich zu einer Barrieremethode angewendet haben, beginnend ab dem Zeitpunkt des Screenings, während der Studie und für 120 Tage nach der finalen Verabreichung der Studienmedikation. 14. Ein männlicher Patient durfte ab dem Zeitpunkt des Screenings, während der Studie und 120 Tage nach der finalen Verabreichung der Studienmedikation keinen Samen gespendet haben. 15. Einwilligung während der Behandlung nicht an einer anderen interventionellen Studie teilzunehmen. <u>Ausschlusskriterien</u> Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine der folgenden Bedingungen zutraf: 1. Diagnose einer akuten pro-myeloischen Leukämie. 2. Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homologue 1 (BCR-ABL)-positive Leukämie (chronische myeloische Leukämie in der Blastenkrise). 3. Sekundäre AML als Folge einer vorherigen Chemotherapie bei anderen Tumoren (ausgenommen bei MDS) 4. Vorliegen eines zweiten oder nochmaligen hämatologischen Rezidivs oder Erhalt einer Salvage-Therapie nach Refraktärität. 5. Klinisch aktive Leukämie des zentralen Nervensystems.

		6. Vorliegende Diagnose einer anderen malignen Erkrankung, es sei denn Vorliegen einer Krankheitsfreiheit für mindestens fünf Jahre. Für die Studie geeignet waren Patienten mit nicht-melanomen Hautkrebs, in-situ Karzinom oder zervikaler intraepithelialer Neoplasie, ungeachtet eines krankheitsfreien Zeitraums, wenn die maßgebliche Behandlung der Erkrankung abgeschlossen war. Patienten mit organ-begrenztem Prostatakarzinom und keinem Hinweis einer rezidivierenden oder progressiven Erkrankung waren für die Studie geeignet, wenn eine Hormontherapie eingeleitet, der bösartige Tumor chirurgisch entfernt oder mittels definitiver Strahlentherapie behandelt wurde. 7. Vorherige Behandlung mit Gilteritinib oder eines anderen FLT3-Inhibitors (mit Ausnahme von Sorafenib und Midostaurin während der Erstlinientherapie als Teil der Induktions-, Konsolidierungs- und/oder Erhaltungstherapie). 8. Klinische signifikante Abweichungen des Gerinnungsprofils, beispielsweise eine disseminierte intravasale Gerinnung. 9. Größere Operation innerhalb von vier Wochen vor der Gabe der ersten Studienmedikation. 10. Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen vor der Gabe der ersten Studienmedikation. 11. Herzinsuffizienz Klasse drei oder vier laut der New York Heart Association (NYHA) oder eine Herzinsuffizienz Klasse drei oder vier laut der NYHA in der Vergangenheit, es sei denn ein innerhalb eines Monats vor Studieneintritt durchgeführtes Echokardiogramm zeigte das Ergebnis einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von ≥ 45 %. 12. Mittelwert der Dreifachbestimmung von QTcF > 450 ms basierend auf dem zum Zeitpunkt des Screenings zentral abgelesenen Messwert. 13. Long QT Syndrom zum Zeitpunkt des Screenings. 14. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie zum Zeitpunkt des Screenings (definiert durch Werte unter dem Lower Limit of Normal (LLN)) 15. Notwendige Behandlung mit Begleitmedikamenten, die starke Cytochrom P450 (CYP3A)-Induktoren sind 16. Notwendige Behandlung mit Begleitmedikamenten, die starke Inhibitoren oder Induktoren von P-Glycoprotein (Pgp) sind, ausgenommen Medikamente, die für die Behandlung des Patienten absolut unerlässlich waren. 17. Notwendige Behandlung mit Begleitmedikamenten, die den 5-Hydroxytryptamin-Serotoninrezeptor 1 ($5HT_1R$) oder den 5-Hydroxytryptamin-Serotoninrezeptor 2B ($5HT_{2B}R$) oder den nichtspezifischen Sigma-Rezeptor als Ziel haben mit Ausnahme von Medikamenten, die für die Behandlung des Patienten absolut unerlässlich waren. 18. Aktive unkontrollierte Infektion. 19. Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus. 20. Aktive Hepatitis B oder C oder andere aktive hepatische Erkrankung. 21. Nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie. 22. Aktive klinisch signifikante Graft versus Host Disease (GvHD) oder Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden bei einer GvHD. 23. Vorliegen einer anderen FLT3-Mutation als die folgenden: FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 oder FLT3-TKD/I836.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurch-führung	Multizentrische Studie, ca. 107 Zentren in Nordamerika, Europa Asien und Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>ASP2215 (Gilteritinib)</u> • Orale Gabe in Tablettenform unter Zuhilfenahme von Wasser einmal täglich morgens in kontinuierlichen 28 Tage Zyklen. Drei Tabletten à 40 mg = tägliche Dosis von 120 mg. • Einnahme stets zum gleichen Zeitpunkt mindestens zwei Stunden nach oder eine Stunde vor der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. • Fortsetzung der Behandlung bis ein Abbruchkriterium erfüllt wurde. <u>Salvage-Chemotherapie</u> Alle Behandlungen wurden als 28 Tage Zyklus gemäß den institutionellen Richtlinien für die Vorbereitung/Verabreichung von Chemotherapieprodukten gegeben. Die Optionen für die Salvage-Chemotherapie waren auf die Folgenden beschränkt: LoDAC (16 Patienten): • 20 mg Cytarabin zwei Mal täglich durch s.c. oder i.v. Injektion für 10 Tage. Azacitidin (25 Patienten): • Täglich 75 mg/m^2 Azacitidin durch s.c. oder i.v. Injektion für 7 Tage. Wenn die Dosis nach Zyklus 1 herabgesetzt werden musste, wurden die institutionellen Richtlinien befolgt. MEC Induktionschemotherapie (28 Patienten): • Mitoxantron: 8 mg/m^2 pro Tag für 5 Tage (Tag 1 bis 5), i.v. • Etoposid: 100 mg/m^2 pro Tag für 5 Tage (Tag 1 bis 5), i.v. • Cytarabin: 1.000 mg/m^2 pro Tag für 5 Tage (Tag 1 bis 5), i.v. FLAG-IDA Induktionschemotherapie (40 Patienten): • G-CSF: 300 µg/m^2 pro Tag für 5 Tage (Tag 1 bis 5), s.c./i.v. Zusätzliche Gabe von G-CSF bis zum Erreichen der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) > 0,5 x 10^9/l durch s.c./i.v. 7 Tage nach Abschluss der Chemotherapie wurde empfohlen. • Fludarabin: 30 mg/m^2 pro Tag für 5 Tage (Tag 2 bis 6), i.v. • Cytarabin: 2.000 mg/m^2 pro Tag für 5 Tage (Tag 2 bis 6), i.v. • Idarubicin: 10 mg/m^2 pro Tag für 3 Tage (Tag 2 bis 4), i.v.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Behandlung von Patienten, die LoDAC oder Azacitidin erhielten, sollte so lange fortgesetzt werden, bis ein Abbruchkriterium für die Behandlung erfüllt wurde. MEC oder FLAG-IDA Patienten wurden einen Zyklus lang behandelt und an Tag 15 oder später gemäß ihrem Ansprechen auf die Therapie anhand von institutionellen Richtlinien evaluiert. Bei einer Zellularität des Knochenmarks ≥ 20 % einhergehend mit einer Reduktion von Blasten um mindestens 50 % erhielt der Patient einen zweiten Zyklus der gleichen Chemotherapie. Bei einer Zellularität des Knochenmarks zwischen 5 % und 20 % entschied der Prüfarzt darüber, ob der Patient eine weitere Behandlung bekommt oder hingehend seiner Genesung beobachtet werden sollte. Bei einer Zellularität des Knochenmarks ≤ 5 %: wurde der Patient wurde hingehend seiner Genesung beobachtet. Patienten, die CR, CRi oder CRp erreichten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes einen weiteren Chemotherapiezyklus erhalten. Bei Patienten, die nach dem ersten Zyklus nicht auf die Therapie ansprachen (NR) oder bei Patienten, bei denen die Erkrankung voranschritt, wurde die Studienbehandlung eingestellt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien</u> • OS • CR/CRh-R <u>Sekundäre Zielkriterien</u> • EFS • LFS • CR-R • Dauer der Remission • CRh • CRc • Rate der Transfusionskonversion und des Transfusionserhalts • Transplantationsrate • BFI • UE, Vitalfunktion, ophthalmologische Untersuchungen, EKG, ECOG Performance-Score • Evaluierung von Gilteritinib- (und Metabolit-) Plasmakonzentrationen und Populationspharmakokinetik Definitionen: <u>OS</u> • Zeit ab Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		CR/CRh-R • Anzahl der Patienten, die bei einem der Postbaseline-Besuche CR oder CRh erreichten, geteilt durch die Anzahl der Patienten der Analysepopulation. EFS • Zeit ab Randomisierung bis zum Datum des dokumentierten Rezidivs (ausgenommen Rezidiv nach partieller Remission), dem Behandlungsversagen oder dem Tod aus irgendeinem Grund innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienmedikaments, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. LFS • Zeit ab dem Datum der ersten CRc bis zum Datum des dokumentierten Rezidivs (außer Rezidiv nach PR) oder des Todes (für Patienten, die CRc erreichten). CR-R • Anzahl der Patienten, die als bestes Ansprechen CR erzielten, geteilt durch die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation. Dauer der Remission • Die Dauer der Remission enthielt die Dauer der CRc, der CR/CRh, der CR und die Dauer des Ansprechens (CRc + PR). CRc-R • Patienten mussten, um bei einem Postbaseline-Besuch als CRc eingestuft werden, entweder CR, CRp oder CRi bei dem Besuch erreicht haben. CRh-R • Beim Postbaseline-Besuch wurden Patienten bei CRh eingestuft, wenn die Blastenzahl im Knochenmark < 5 % betrug, die partielle hämatologische Wiederherstellung ANC $\geq$ 0,5 x10^9/l lag, die Blutplättchen $\geq$ 50 x10^9/l lagen, keine Beweise für eine extramedulläre Leukämie vorlagen oder die Patienten nicht bei CR eingestuft werden konnten. Rate der Transfusionskonversion und des Transfusionserhalts Um die Rate der Transfusionskonversion und des Transfusionserhalts definieren zu können, wurde der Transfusionsstatus (unabhängig vs. abhängig) während der Baselineperiode und während der Postbaseline-periode für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten, wie folgt definiert:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline-Transfusionsstatus • Die Baselineperiode war definiert als Zeitraum von 28 Tagen vor der ersten Dosis bis 28 Tage nach der ersten Dosis. Für Patienten, die die Behandlung < 28 Tage erhielten, war die Baselineperiode definiert als Zeitraum von 28 Tagen vor der ersten Dosis bis zum Ende der Behandlung. • Patienten wurden als Baseline-Transfusionsunabhängig eingestuft, wenn sie keine Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusionen während der Baselineperiode erhielten. Anderenfalls galt der Patient als Baseline-Transfusionsabhängig. Postbaseline-Transfusionsstatus • Die Postbaselineperiode war definiert als Zeitraum von 29 Tagen nach der ersten Dosis bis zur letzten Dosis. • Patienten, die über > 84 Tage in Behandlung waren, wurden als Post-baseline-Transfusionsunabhängig klassifiziert, wenn es eine es einen Zeitraum von 56 aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb der Postbase-lineperiode ohne Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusion gab. • Wenn keine Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusion innerhalb der Postbaseline stattfand, war der Transfusionsstatus für Patienten, die > 28 Tage, aber < 84 Tage in Behandlung waren, nicht auswertbar. • Für Patienten, die sich < 28 Tage in Behandlung befanden, war der Postbaseline-Transfusionsstatus nicht auswertbar. • Anderenfalls wurde der Patient als Postbaseline-Transfusionsabhängig gewertet. Die Rate der Transfusionskonversion wurde definiert als die Anzahl der Patienten, die während der Baselineperiode abhängig von Transfusionen waren, aber während der Postbaselineperiode unabhängig von Transfusionen wurden, geteilt durch die Anzahl der Patienten, die während der Baselineperiode abhängig von Transfusionen wurden. Die Rate des Transfusionserhalts wurde definiert als Anzahl der Patienten, die während der Baselineperiode unabhängig von Transfusionen waren und auch während der Postbaselineperiode unabhängig von Transfusionen blieben, geteilt durch die Anzahl der Patienten, die während Baselineperiode unabhängig von Transfusionen waren. <u>Transplantationsrate</u> • Prozent der Patienten, die während der Studie HSZT erhielten. <u>Fatigue</u> Erhebung anhand des BFI-Fragebogens. Der BFI wurde bei den Besuchen in den Zentren direkt an die Patienten über ein elektronisches PRO Gerät übermittelt. Ein höherer BFI Fatigue-Score weist auf ein ungünstigeres Ergebnis hin.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		UE UE wurden dokumentiert ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Ende des 30-Tage-Follow-up. Alle gesammelten UE, die innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation begannen, wurden auch als behandlungsbedingte UE gezählt, außer bei Patienten, die, ohne die Studie zu verlassen, eine HSZT erhielten und die Wiederaufnahme der Gilteritinibbehandlung nach der HSZT planten. Für diese Patienten wurden Ereignisse als UE definiert, die nach Beginn der Verabreichung der Studienmedikation bis zur letzten Dosis vor dem prä-HSZT Besuch plus 30 Tage beobachtet wurden. UE, die nach Wiederaufnahme von Gilteritinib und innerhalb von 30 Tagen nach Einnahme der letzten Dosis von Gilteritinib begannen, wurden ebenfalls als behandlungsbedingtes UE gezählt. Die Klassifizierung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE-Kriterien (Version 4.03) und die Kodierung gemäß MedDRA. ECOG PS Anzahl und Prozentzahl der Patienten jeder Kategorie des ECOG PS wurden für jeden Bewertungspunkt nach Behandlungsarm.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Substanzielles Amendment 8 (20.09.2017) Substanzielle Änderungen: Zusatz eines co-primären Ziels für die Interimsanalyse 1 Für die Interimsanalyse 1 wurde das co-primäre Zielkriterium der CR/CRh-Rate wurde den primären Zielkriterien hinzugefügt: (1) Bestimmung des Zusatznutzens der ASP2215-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie in FLT3-mutierten AML- Patienten, die refraktär sind oder nach einer AML-Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben. Der Vergleich zur Salvage-Chemotherapie erfolgte wie anhand des OS gezeigt. (2) Bestimmung des klinischen Nutzens der ASP2215-Therapie anhand der Rate der CR und der CRh in der gleichen Patientenpopulation wie oben beschrieben. Begründung: Diese Veränderungen wurden durchgeführt, um eine Interimsanalyse basierend auf der CR/CRh-Rate hinzuzufügen. Aktualisierung der sekundären Zielkriterien/Endpunkte Es wurden zwei neue sekundäre Zielkriterien/Endpunkte zu der Studie hinzugefügt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von ASP2215 im Vergleich zu Salvage-Chemotherapie hinsichtlich (1) der CRh-Rate und (2) der Rate der Transfusionskonversion/dem Transfusionserhalt zu überprüfen. Begründung: Diese Zielkriterien waren Teil der neu hinzugefügten Interimsanalyse, die auf der CR/CRh-Rate beruhte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nicht substanzielle Änderungen: Zusatz eines sekundären Zielkriteriums für die Pharmakokinetik Die Bestimmung der Pharmakokinetik von ASP2215 und seinen Metaboliten wurde als neues sekundäres Zielkriterium hinzugefügt. Begründung: Das pharmakokinetische Ziel wurde hinzugefügt, um den pharmakokinetischen Endpunkt und das pharmakokinetische Analyseset anzupassen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen wurden mittels eines gruppensequenziellen Designs basierend auf dem co-primären Endpunkt OS mittels der O'Brien-Fleming Grenzen (nicht verbindlich), implementiert durch die Alpha-Beta-Ausgabenmethode von Lan-DeMets (East®), bestimmt. OS Der Studienplan sah vor, 369 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 in den Gilteritinibarm und den Salvage-Chemotherapiearm zu randomisieren. Die geplanten 258 Todesereignisse liefern für die finale Analyse eine Power von 90 %, um einen Unterschied zwischen dem Gilteritinibarm und dem Salvage-Chemotherapiearm zu detektieren. CR/CRh-Rate Der co-primäre Endpunkt der CR/CRh-Rate wurde nur in der Interimsanalyse 1 analysiert (siehe Punkt 7b). Eine Fallzahl von 141 Patienten bietet eine Power von 80 %, um unter Verwendung eines zweiseitigen 95 % genauen KI eine CR/CRh-Rate von 12 % auszuschließen, wenn eine CR/CRh-Rate von 21 % für Gilteritinib angenommen wurde. EFS und CR-Rate Für die finale Analyse bietet die geplante Fallzahl von 258 EFS Ereignissen eine Power von 90 %, um den Unterschied der EFS im Gilteritinibarm (Median 6 Monate) und im Salvage-Chemotherapiearm (Median 3,9 Monate) zu detektieren. Zudem bietet die Fallzahl eine Power von > 90 %, um einen Unterschied zwischen der CR-Rate des Gilteritinibarms (25 % CR-Rate) und des Salvage-Chemotherapiearms (10 % CR-Rate) am allgemeinen 1-seitigen 0,0245 Signifikanzniveau zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen durch IDMC: Interimsanalyse 1 Interimsanalyse 1 wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit des Endpunktes CR/CRh für Patienten des Gilteritinibarms zu evaluieren. Die Ergebnisse der Interimsanalyse wurden von einem unabhängigen Reviewcommittee begutachtet, während die Studienteams auf die Ergebnisse keinen Zugriff erhielten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Interimsanalyse 1 war für den Zeitpunkt geplant, wenn etwa 141 Patienten in den Gilteritinibarm randomisiert wurden und sollte mindestens 112 Tage (vier Behandlungszyklen) nach Gabe der ersten Gilteritinib-Dosis oder der Randomisierung (für Patienten, die kein Gilteritinib erhielten) stattfinden. Die tatsächliche Anzahl an Patienten, die im RAS für die Interimsanalyse 1 eingeschlossen wurde, betrug 142. Das vorbestimmte Kriterium, dass die Untergrenze des exakten 95 %-KI der CR/CRh-Rate höher als 12 % sein sollte, wurde erfüllt. Die deskriptive Statistik inklusive der zweiseitigen 95 %-KI der CR/CRh-Rate wurde dem IDMC zur Verfügung gestellt. Ein nomineller einseitiger p-Wert 0,0005 (z. B. zweiseitiger p- Wert 0,001), der beliebig ausgewählt wurde, wurde verwendet, um die die Evaluation der Einzelarm CR/CRh-Rate in der Interimsanalyse 1 zu bestätigen. Die Untergrenze wurde zum Vergleich mit dem Benchmark der CR/CRh-Rate von 12 % herangezogen. <u>Interimsanalyse 2</u> Geplant für den Zeitpunkt, wenn etwa 50 % aller geplanten Todesereignisse für diese Studie aufgetreten sind (Todesereignisse = 129). Interimsstudie 2 diente dazu zu bestimmten, ob die Studie früher als geplant beendet werden sollte, falls Gilteritinib einen vorteilhafteren oder schädlicheren Ausgang als der Salvage-Chemotherapiearm gehabt hätte. Die tatsächliche Anzahl eingeschlossener Todesereignisse betrug 139. Dementsprechend wurden die Grenzen für die OS für die Interimsanalyse 2 und die finale Analyse angepasst. Basierend auf der Interimsanalyse 2 hat der IDMC empfohlen, die Studie ohne Änderungen fortzuführen. <u>Abbruchkriterien für individuelle Patienten während der Behandlung:</u> • Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung. • Nach Einschätzung des Prüfarztes oder des klinischen Monitors hält der Patient das Protokoll nicht ein. • Signifikante Abweichung des Patienten von einem Einschluss- oder Ausschlusskriterium nach Anmeldung (Patienten, die eine klinische Verbesserung aufwiesen, konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor in der Studie verbleiben). • Ausbildung einer nicht tolerierbaren oder nicht akzeptablen Toxizität. • Der Patient erhielt eine von der zugewiesenen Behandlung abweichende antileukämische Therapie (Ausnahmen: Behandlung mit Hydroxyurea für bis zu zwei Wochen, prophylaktische, intrathekale Chemotherapie oder kraniale Bestrahlung und Infusion von Spenderlymphozyten als Teil des HSZT-Behandlungsplans). • Beschluss des Prüfarztes oder des Subprüfarztes, dass die Weiterführung der Studienbehandlung schädlich für den Patienten war. • Der Patient war, trotz angemessener Bemühungen seitens des Prüfarztes diesen zu lokalisieren, Lost-to-Follow-up. • Patient erhielt MEC oder FLAG-IDA und sprach nicht an oder wies ein Voranschreiten der Erkrankung nach Zyklus 1 auf.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Patient erhielt LoDAC, Azacitidin oder Gilteritinib und sprach nicht an oder wies ein Voranschreiten der Erkrankung auf und hatte nach Meinung des Prüfarztes nicht länger einen medizinischen Nutzen. • Der Patient war in der Vergleichsgruppe (Chemotherapie) und erhielt eine HSZT. • Schwangerschaft. • Tod des Patienten. <u>Abbruchkriterien für individuelle Patienten nach der Behandlung:</u> • Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung. • Der Patient war, trotz angemessener Bemühungen seitens des Prüfarztes diesen zu lokalisieren, Lost-to-Follow-up. • Es waren mehr als 3 Jahre vergangen seit Ende des Behandlungs-besuchs seitens des Patienten. • Tod des Patienten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch eine interaktive Antworttechnologie (IRT) in einem Verhältnis von 2:1 auf die Studienarme ASP2215 oder Salvage-Chemotherapie.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie und nach vorausgewählten Methoden der Chemotherapie. <u>Ansprechen auf die Erstlinien-AML-Therapie:</u> • Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach allogener HSZT. • Rezidiv 6 Monate nach allogener HSZT. • Primär refraktäre Erkrankung ohne HSZT. • Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach CRc und ohne HSZT. • Rezidiv 6 Monate nach CRc und ohne HSZT. <u>Vorausgewählte Chemotherapie:</u> • Chemotherapie mit hoher Intensität (FLAG-IDA oder MEC). • Chemotherapie mit geringer Intensität (LoDAC oder Azacitidin).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis	Die Randomisierung erfolgte durch eine IRT in einem Verhältnis von 2:1 auf die Studienarme ASP2215 oder Salvage-Chemotherapie. Open Label Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Vor der Initiierung der Studienbehandlung kontaktierte das Studienpersonal die IRT, um die randomisierte Zuordnung zu den Behandlungen zu veranlassen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine Open Label Studie, weder die Patienten noch das Studienpersonal waren gegenüber der Intervention verblindet. Die Ergebnisse der Interimsanalysen und periodischer Sicherheitsdaten waren nur dem IDMC bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht anwendbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse der primären Zielkriterien: <u>OS</u> Das OS wurde in der Interimsanalyse 2 und in der finalen Analyse getestet. Die primäre Analyse der OS basierte auf der ITT-Population. Der einseitige p-Wert zur Überprüfung der Hypothese wurde mittels des stratifizierten Log-Rank Test (primärer Test) mit Strata (durch IRT) ermittelt, um das Ansprechen auf die Erstlinien-AML-Therapie und ausgewählte Salvage-Chemotherapie zu überprüfen. <u>CR/CRh</u> Die CR/CRh-Rate wurde nur für den Gilteritinibarm und nur in der Interimsanalyse 1 bestimmt. Das zweiseitige 95 % genaue KI der CR/CRh-Rate für die 141 Patienten des Gilteritinibarms wurden im Response Analysis Set (RAS) berechnet. Das untere Limit wurde verwendet, um es mit dem Benchmark der CR/CRh-Rate von 12 % zu vergleichen. Die CR/CRh-Rate basierte zusammen mit dem zweiseitigen 95 % genauen KI auf der binominalen Verteilung, die mittels des SAS Codes berechnet wurde. Für die finale Analyse wurde die CR/CRh-Rate für den Gilteritinibarm und den Salvage-Chemotherapiearm zusammengefasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse der sekundären Zielkriterien: EFS Das EFS wurde nur in Interimsanalyse 2 und der finalen Analyse ausgewertet und nur, wenn die 0-Hypothese bezüglich der OS verworfen wurde. Die Analyse erfolgte in gleicher Art und Weise wie für das OS (stratifizierter Log-Rank-Test mit Strata (durch IRT)). CR Die CR-Rate wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests analysiert, um das Ansprechen gegenüber der Erstlinien-AML-Therapie und der vorausgewählten Salvage-Chemotherapie (durch IRT) in der ITT-Population zu kontrollieren. Die CR-Rate wurde nur in Interimsanalyse 2 und der finalen Analyse ausgewertet und nur, wenn die 0-Hypothese bezüglich der OS und EFS hierarchisch verworfen wurde. Analyse weiterer sekundärer Zielkriterien: LFS und Dauer der Remission LFS und die Dauer der Remission wurden für Patienten, die die Remission erreichten mittels des stratifizierten Log-Rank-Test (primärer Test) mit Strata (durch IRT) ermittelt, um das Ansprechen auf die Erstlinien-AML-Therapie und ausgewählte Salvage-Chemotherapie zu überprüfen. Das HR des Behandlungseffekts wurde zusammen mit dem 95 %-KI berechnet. Die Überlebenskurve und der Median wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zusammen mit dem dazugehörigen 95 %-KI gemeldet. Für Interimsanalyse 1 wurde die CR/CRh-Rate deskriptiv zusammengefasst durch Median, das dazugehörige 95 %-KI und Range, die aus der Kaplan-Meier-Plot geschätzt wurde. CR/CRh wurde für Patienten, die entweder CR oder CRh erreichten, in derselben Analyse wie die CR/CRh-Rate analysiert. Die Dauer von CR, CRh, CRc und Ansprechen wurden auch auf gleiche Art und Weise wie die Dauer von CR/CRh zusammengefasst, aber nur für Patienten, die CR, CRh, CRc und das Ansprechen erreichten. CRc-Rate Die Anzahl und Prozentzahl der Patienten mit CRc wurde für jeden Behandlungsarm zusammen mit dem 95 % genauen KI basierend auf der Binomialverteilung zusammengefasst. Außerdem wurde der Behandlungsunterschied zusammen mit dem 95 %-KI berechnet. Rate der Transfusionskonversion und des Transfusionserhalts Der Transfusionsstatus (unabhängig vs. abhängig) wurde während der Baselineperiode und während der Postbaselineperiode in einer 2 x 2 Kontingenztabelle zusammengefasst. Die Rate der Transfusionskonversion und des Transfusionserhalts wurde basierend auf dem Transfusionsstatus berechnet. Das 95 %-KI wurde sowohl für Rate der Transfusionskonversion als auch der Rate des Transfusionserhalts Transplantationsrate Die Anzahl und Prozentzahl der Patienten mit Transplantationen wurde für jeden Behandlungsarm zusammen mit dem 95 % genauen KI basierend auf der Binomialverteilung zusammengefasst. Außerdem wurde der Behandlungsunterschied zusammen mit dem 95 %-KI berechnet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Müdigkeit (BFI) Der BFI wurde unter Verwendung des Mittelwerts, des SD, des Minimums, Maximums und des Medians für jeden Behandlungsarm bei jedem Besuch in der ITT-Population zusammengefasst. Zusätzlich wurde die Änderung innerhalb eines Patienten berechnet als die Postbaselinemessung minus die Baselinemessung und in gleicher Weise zusammengefasst. Die Veränderung vom Baseline BFI-Score wurde mittels einer Kovarianzanalyse ermittelt (ANCOVA) und beinhaltete die Behandlung als festen Faktor sowie den Baseline BFI-Score, das Ansprechen auf die Erstlinien-AML-Therapie und die vorausgewählte Salvage-Chemotherapie als Kovariaten. Nebenwirkungen (UE) Alle UE, die durch die Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienbehandlung aufgenommen wurden, wurden zusammengefasst. Alle UE wurden mittels des NCI-CTCAE bewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppen-analysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: OS und CR/CRh sowie EFS und CR-Rate wurden nach Behandlung bei der jeweiligen Interimsanalyse oder der finalen Analyse in Subgruppen zusammengefasst basierend auf • Altersgruppe: < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre • Ethnie: weiß, schwarz oder Afroamerikaner, Asiate, andere • Geschlecht: männlich, weiblich • Baseline ECOG: 0 - 1, ≥ 2 • Region: Nordamerika, Europa (inklusive Türkei und Israel), Asien • Typ der FLT3-Mutation: nur FLT3-ITD, nur FLT3-TKD, FLT3-ITD & TKD, andere (unbekannt, nicht vorhanden, negativ) • Ansprechen auf die Erstlinien-AML-Therapie durch IRT: Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach allogener HSZT, Rezidiv nach sechs Monaten nach allogener HSZT, primär refraktär ohne HSZT, Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach CRc und keine HSZT, Rezidiv nach sechs Monaten nach CRc und keine HSZT • Salvage-Chemotherapie: hohe Intensität, niedrige Intensität • Vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren: ja, nein • Zytogenetischem Risikostatus: günstig, mittel, ungünstig, anders Sensitivitätsanalysen: OS • Patienten im FAS. • Patienten im PPS. • Verwendung eines stratifizierten, Cox proportionalen Hazard Model mit Schichten zur Kontrolle der Reaktion auf die Erstlinien-AML-Therapie und die vorausgewählte Salvage-Chemotherapie für Patienten in der ITT. • Zensierung des OS bei Erhalt der HSZT. • Zensierung zu Beginn der ersten neuen Leukämietherapie. • Verwendung eines stratifizierten, Cox proportionalen Hazard Model mit Schichten zur Kontrolle der Reaktion auf die Erstlinien-AML-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie und die vorausgewählte Salvage-Chemotherapie und für den Beginn einer neuen antileukämischen Therapie als zeitabhängige binäre Kovariate für Patienten in der ITT. • Anwendung eines neuen Tests zur Bestimmung der Übereinstimmung zweier Überlebensfunktionen basierend auf gewichteten Differenzen von Kaplan-Meier-Plot mit Abschätzung des Unterschieds zwischen der eingeschränkten mittleren Überlebenszeit und dem 95 %-KI durch eine vorgegebene Annahmeschlusszeit von 18 Monaten. <u>CR/CRh-Rate</u> • Für die Sensitivitätsanalyse wurde die CR/CRh-Rate bei Zyklus 4 als Anzahl der Patienten, die CR/CRh am Ende von vier Behandlungszyklen erreichten, geteilt durch die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, definiert. • Patienten im FAS. • Patienten im PPS. • Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments eingenommen haben. • Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Postbaseline-Überprüfung des Knochenmarks hatten. • Anwendung der gleichen Analysemethode, die in der primären Analyse eingesetzt wurde, um die CR/CRh-Rate vor der HSZT zu evaluieren. • Dauer der CR/CRh mit Todesfällen ohne Bericht über ein Rezidiv, die als Ereignis eingestuft wurden. • Dauer der CR/CRh bei Patienten mit und ohne Transplantation während der Studienperiode. <u>EFS</u> • Verwendung des Datums der ersten neuen antileukämischen Therapie oder der letzten Behandlungsauswertung als Datum des Behandlungsversagens. • Wertung von Patienten, die die Behandlung aufgrund von „Lost-to-Follow-up“ abbrachen, als Patienten mit EFS-Ereignis. Das Datum des Ereignisses war hierbei das Rücktrittsdatum oder das Datum der letzten Evaluation, welches am Ende der Behandlung, am Ende des 30-Tage-Follow-up oder am Ende des Langzeit-Follow-up auf dem CRF gesammelt wurde, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. • Patienten, die die Behandlung abbrachen und als bestes Ansprechen nur NR erreichten, wurden als Behandlungsverfehler definiert und das Datum der Randomisierung als Datum des Ereignisses festgelegt. • Patienten, die die Behandlung abbrachen und als bestes Ansprechen eine CR, CRp, CRi oder PR erreichten und ein Rezidiv erlitten wurden als Rezidiv definiert und das Ereignisdatum als das Datum der ersten NR nach CR, CRp, CRi oder PR festgelegt. • EFS wurde ähnlich wie für die primäre Analyse definiert. Allerdings wurden Patienten, die die Behandlung mit einer Beurteilung der Erkrankung abbrachen und nicht ansprachen, nicht auswertbar waren oder als bestes Ansprechen eine CR erreichten, als Behandlungsverfehler definiert und das Datum der Randomisierung als Datum des Ereignisses gewertet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		CRR • Definierung der CR-R vor der HSZT als Anzahl der Patienten, die CR erreichten, bevor sie eine HSZT erhielten, geteilt durch die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation. Dauer der CR/CRh • Betrachtung von Todesfällen ohne Bericht über ein Rezidiv als Ereignis. Rate der Transfusionskonversion und des Transfusionserhalts Einstufung der Patienten, die einen nicht auswertbaren Postbaseline-Transfusionsstatus aufwiesen, als transfusionsabhängig.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Abbildung 4-23
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gilteritinib: n = 247 Salvage-Chemotherapie: n = 124 b) Gilteritinib: n = 24 Salvage-Chemotherapie: n = 109 c) Gilteritinib: n = 247 Salvage-Chemotherapie: n = 124

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Gilteritinib:</u> Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 1 Abbruch der Behandlung: n = 209 • Voranschreiten der Erkrankung: n = 70 • Mangel an Wirksamkeit: n = 21 • Tod: n = 36 • Krankheitsrückfall: n = 33 • Nebenwirkung: n = 28 • Widerruf der Einverständniserklärung: n = 5 • Entscheidung des Arztes: n = 11 • Patienten auf Hochdosis-Chemotherapie, die entweder Zyklus 1 der Behandlung mit CRc oder zwei Zyklen der Behandlung beendet haben: n = nicht zutreffend • Andere Gründe: n = 4 • Protokollabweichung: n = 1 <u>Salvage-Chemotherapie:</u> Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 15 Abbruch der Behandlung: n = 124 • Voranschreiten der Erkrankung: n = 16 • Mangel an Wirksamkeit: n = 31 • Tod: n = 10 • Krankheitsrückfall: n = 2 • Nebenwirkung: n = 5 • Widerruf der Einverständniserklärung: n = 24 • Entscheidung des Arztes: n = 11 • Patienten auf Hochdosis-Chemotherapie, die entweder Zyklus 1 der Behandlung mit CRc oder zwei Zyklen der Behandlung beendet haben: n = 19 • Andere Gründe: n = 5 • Protokollabweichung: n = 1
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 20.10.2015 mit dem Besuch des ersten Patienten. Am 20.02.2018 endete das Screening mit 371 randomisierten Patienten. Der Datenschnitt für die finale Analyse erfolgte am 17.09.2018. Die Patienten wurden nach Abschluss der Behandlung (Gilteritinib oder Salvage-Chemotherapie) 30 Tage lang beobachtet. Anschließend wurden die Patienten alle drei Monate für bis zu drei Jahre lang nachbeobachtet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: (Astellas Pharma Inc. 2017, Astellas Pharma Inc. 2018a, Astellas Pharma Inc. 2019a) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

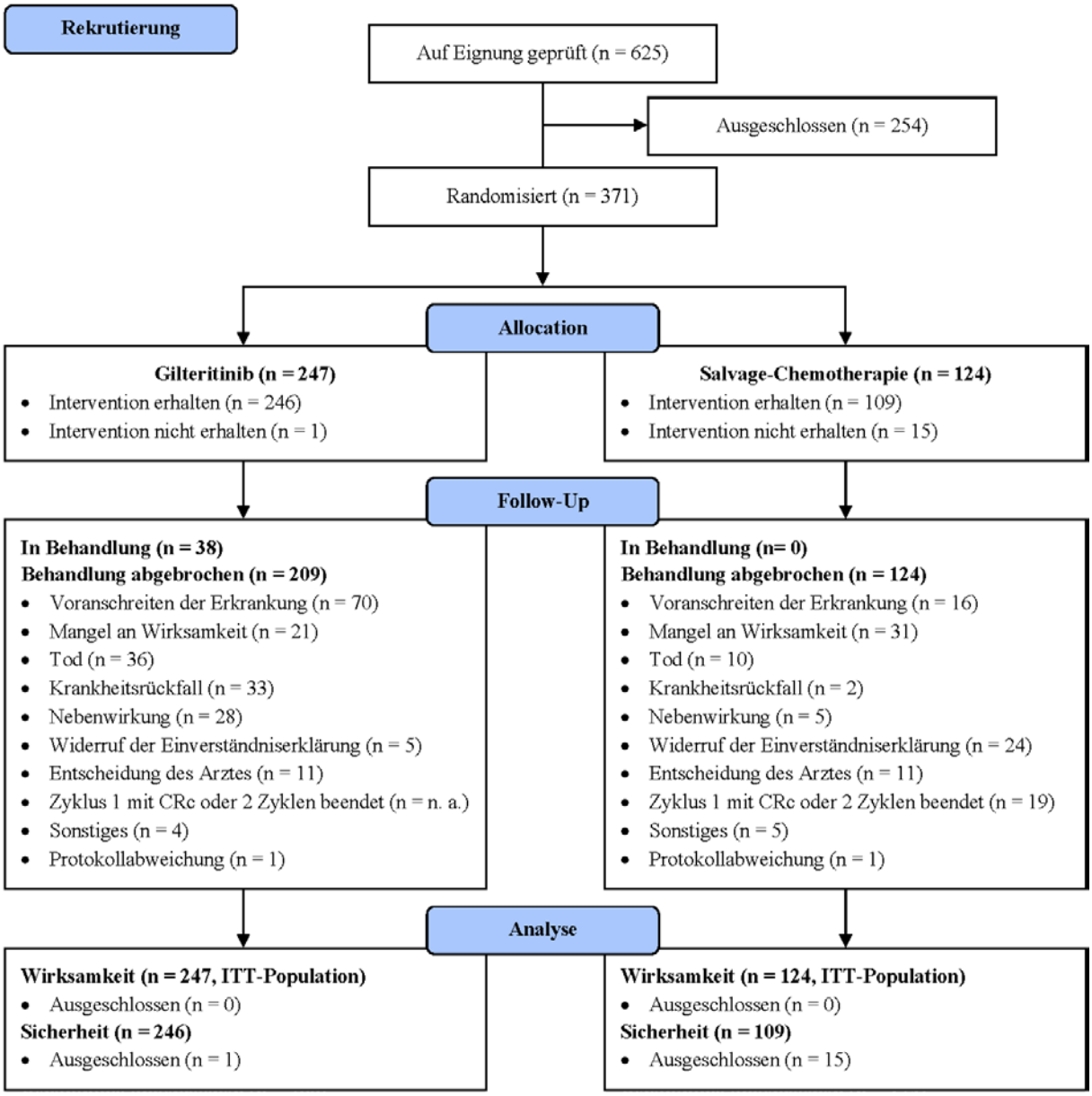


Abbildung 4-23: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie ADMIRAL.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADMIRAL

Studie: ADMIRAL

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Astellas Pharma Inc. 2019a)	A
Studienprotokoll (Astellas Pharma Inc. 2017)	B
Statistischer Analyseplan (Astellas Pharma Inc. 2018a, Astellas Pharma Inc. 2018b)	C
Studienregister • Clinicaltrials.gov: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019b) • Clinicaltrialsregister.eu: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019a) • ICTRP: (Astellas Pharma global Development Inc. 2019c) • PharmNet.Bund: (Astellas Pharma Global Development Inc. 2019d)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte einer interaktiven Antworttechnologie (IRT) in einem Verhältnis von 2:1 auf die Studienarme ASP2215 oder Salvage-Chemotherapie.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

In der Studie ADMIRAL erfolgte die Randomisierung mittels einer Interaktive Response Technology. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrenden Aspekte. Es handelt sich um eine Open Label Studie, bei der weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet waren. Da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt im gleichen Maße von offenen Studiendesign beeinflusst werden, erfolgt eine Einschätzung einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da der Endpunkt objektiv erhoben wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und auch keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vorliegen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da der Endpunkt objektiv erhoben wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und auch keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vorliegen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Leukämiefreies Überleben (LFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden nur Patienten ausgewertet, die eine CRc erreicht haben. Dadurch wurde die Randomisierung aufgebrochen und es liegt keine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben und es lagen auch keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte. Da jedoch die Endpunkterheber nicht verblindet waren und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde, wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: Remission

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da der Endpunkt objektiv erhoben wurde, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und auch keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vorliegen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Brief Fatigue Inventory (BFI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt wurde und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der behandelnden Personen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: FACIT-Dys-SF

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt wurde und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der behandelnden Personen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: Leukämiespezifische Symptome: Schwindel und Mundschleimhautentzündung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt wurde und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der behandelnden Personen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt wurde und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der behandelnden Personen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: FACT-Leu

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt wurde und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der behandelnden Personen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, Open Label Studie der Phase 3.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine mögliche Verzerrung des Endpunktes durch unterschiedliche Behandlungszeiten wurde durch Verwendung von Time to Event-Analysen minimiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt wurde und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der behandelnden Personen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	Gilteritinib		Chemotherapie		HR [95 %-KI]; p-Wert[c]
	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
ITT-Population					
Sensitivitätsanalysen					
neue antileukämische Therapie als zeitabhängige Kovariate	171/247 (69,2)	9,3 [7,7; 10,7]	90/124 (72,6)	5,6 [4,7; 7,3]	0,838 [0,634; 1,107]; 0,2131

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: HR (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard Model.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse: Restricted Mean Survival Time für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) der Analyse zum 17.09.2018

Studie ADMIRAL	Gilteritinib		Chemotherapie		Behandlungs-unterschied [95 %-KI]; p-Wert[c]
	n[a]/N[b] (%)	MW (Monate) [95 %-KI]	n[a]/N[b] (%)	MW (Monate) [95 %-KI]	
ITT-Population					
Gewichtete Differenzen der Kaplan-Meier-Kurven	160/247 (64,8)	10,0 [9,2; 10,8]	89/124 (71,8)	7,2 [6,1; 8,3]	2,8 [1,5; 4,1]; < 0,0001

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Gesamtheit der Patienten in der jeweiligen Analysepopulation.
c: Die Restricted Mean Survival Time ist eine Sensitivitätsanalyse zur Bestimmung der mittleren Überlebenszeit zu einem vordefinierten Zeitpunkt (hier 18 Monate). Der Behandlungsunterschied mit 95 %-KI und p-Wert wurde unter Annahme einer Normalverteilung berechnet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Kaplan-Meier-Plots der Sensitivitätsanalysen der Analyse zum 17.09.2018 S. 272

Kaplan-Meier-Plots der Unerwünschten Ereignisse der Analyse zum 17.09.2018 S. 283

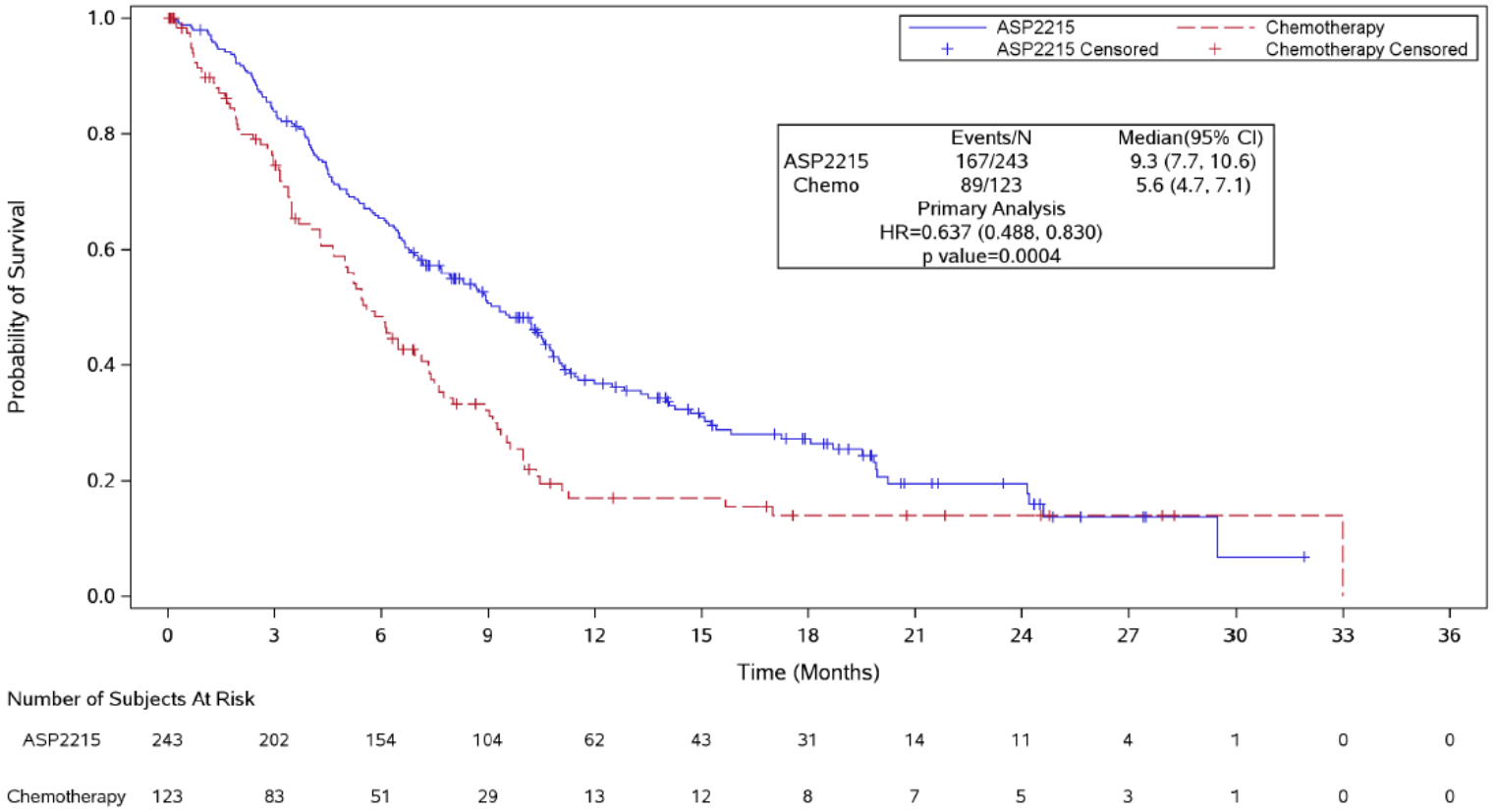
Kaplan-Meier-Plots der Subgruppenanalysen der Analyse zum 17.09.2018 S. 413

Kaplan-Meier-Plots der Sensitivitätsanalysen

Adhoc Figure 12.3.1.2M Kaplan-Meier Plot of Overall Survival In month scale Full Analysis Set....273
Adhoc Figure 12.3.1.3M Kaplan-Meier Plot of Overall Survival In month scale Per Protocol Set....274
Adhoc Figure 12.3.1.4M Kaplan-Meier Plot of Overall Survival Censoring at HSCT In month scale Intension to Treatment Set....275
Adhoc Figure 12.3.1.5M Kaplan-Meier Plot of Overall Survival Censoring at the New Anti-Leukemia Therapy In month scale Intension to Treatment Set....276
Adhoc Figure 12.3.2.2M Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival In month scale Full Analysis Set....277
Adhoc Figure 12.3.2.3M Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival In month scale Per Protocol Set....278
Adhoc Figure 12.3.2.4M Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival With Treatment Failure Event Date at the First Anti-Leukemia Therapy In month scale Intension to Treatment Set....279
Adhoc Figure 12.3.2.5M Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival Including Lost to Follow-up as Events In month scale Intension to Treatment Set....280
Adhoc Figure 12.3.2.6M Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival With Only Best Response Of NR Considered as Treatment Failure In month scale Intension to Treatment Set....281
Adhoc Figure 12.3.2.7M Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival With Best Response Of Not Evaluable Also Considered as Treatment Failure In month scale Intension to Treatment Set....282

Program: /sas/projects/2215/2215-cl-0301-ia2/progs/prod/figures/fa_12_3_1.sas [Output: fa_12_3_1_2a_*.png] Final
Study: 2215-CL-0301 Data Cut-off date 17SEP2018 Source: ADTTE

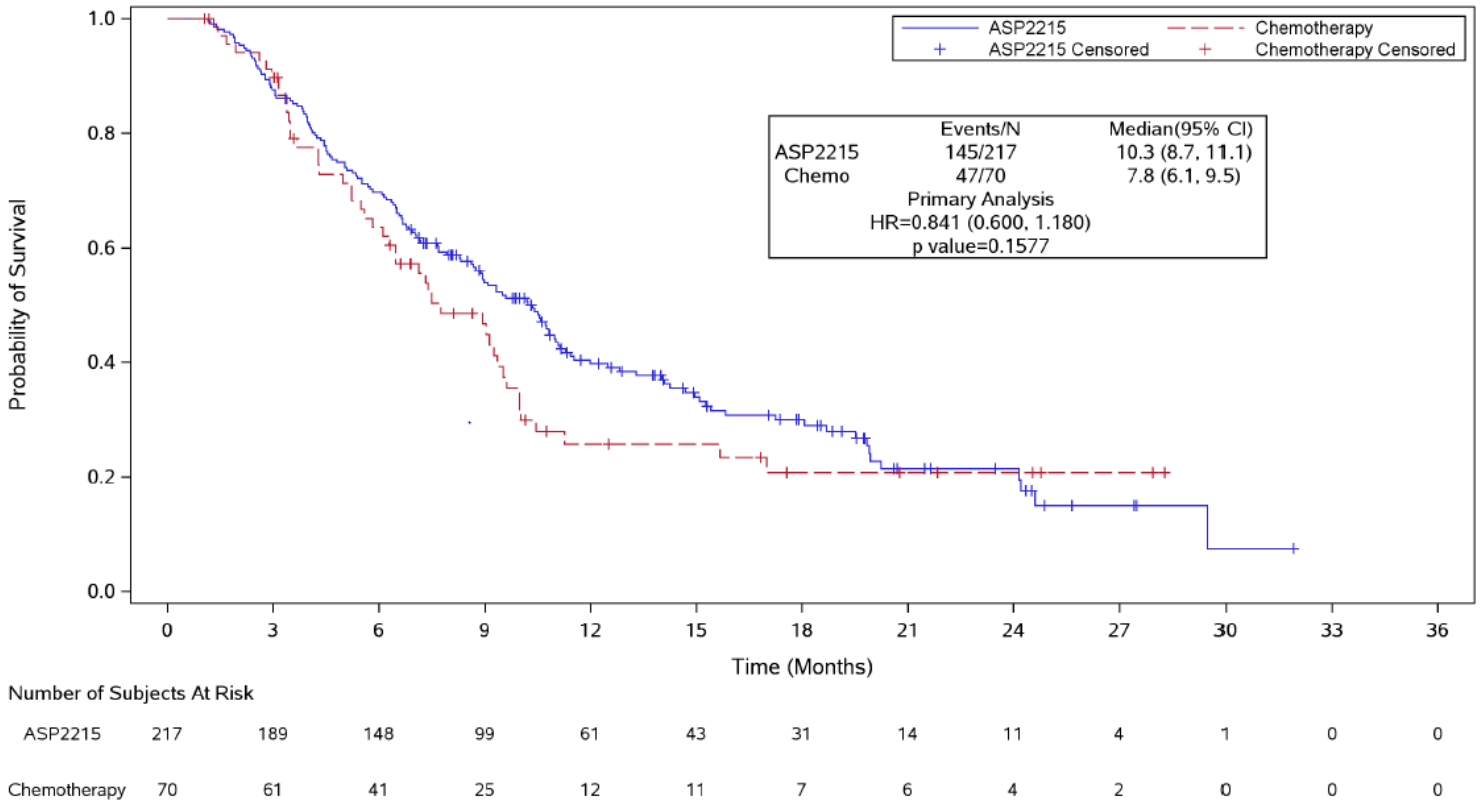
Adhoc Figure 12.3.1.2M
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
In month scale
Full Analysis Set



Note: p-value is from stratified 1-sided log-rank test.
Date 16Jan2019 18:44:09 Astellas Pharma Global Development Page 1 of 1

Program: /sas/projects/2215/2215-cl-0301-ia2/progs/prod/figures/fa_12_3_1.sas [Output: fa_12_3_1_3a_*.png] Final
Study: 2215-CL-0301 Data Cut-off date 17SEP2018 Source: ADTTE

Adhoc Figure 12.3.1.3M
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival
In month scale
Per Protocol Set



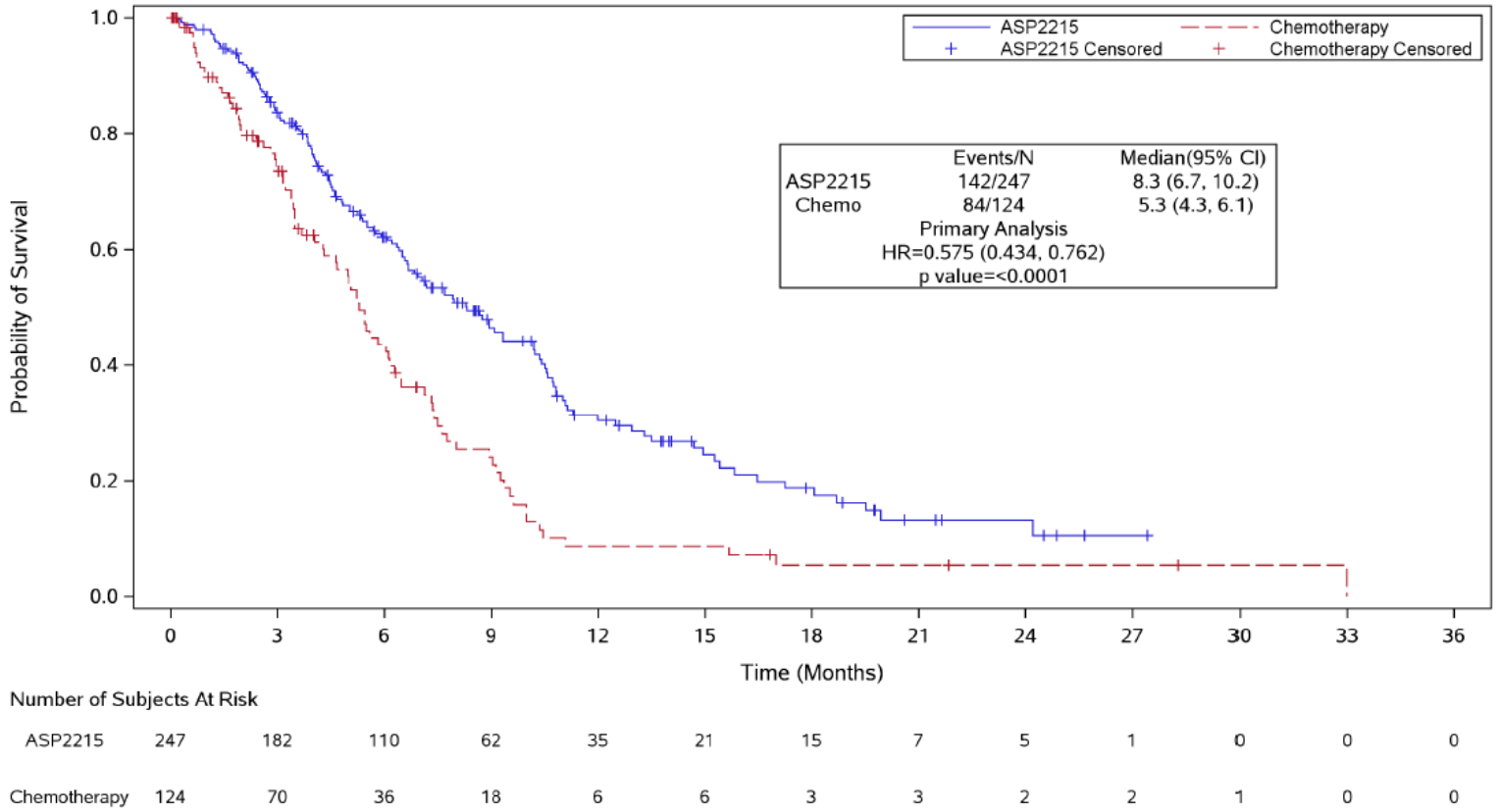
Number of Subjects At Risk

ASP2215	217	189	148	99	61	43	31	14	11	4	1	0	0
Chemotherapy	70	61	41	25	12	11	7	6	4	2	0	0	0

Note: p-value is from stratified 1-sided log-rank test.
Date 16Jan2019 18:44:13 Astellas Pharma Global Development Page 1 of 1

Program: /sas/projects/2215/2215-cl-0301-ia2/progs/prod/figures/fa_12_3_1.sas [Output: fa_12_3_1_4a_*.png] Final
Study: 2215-CL-0301 Data Cut-off date 17SEP2018 Source: ADTTE

Adhoc Figure 12.3.1.4M
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival Censoring at HSCT
In month scale
Intension to Treatment Set



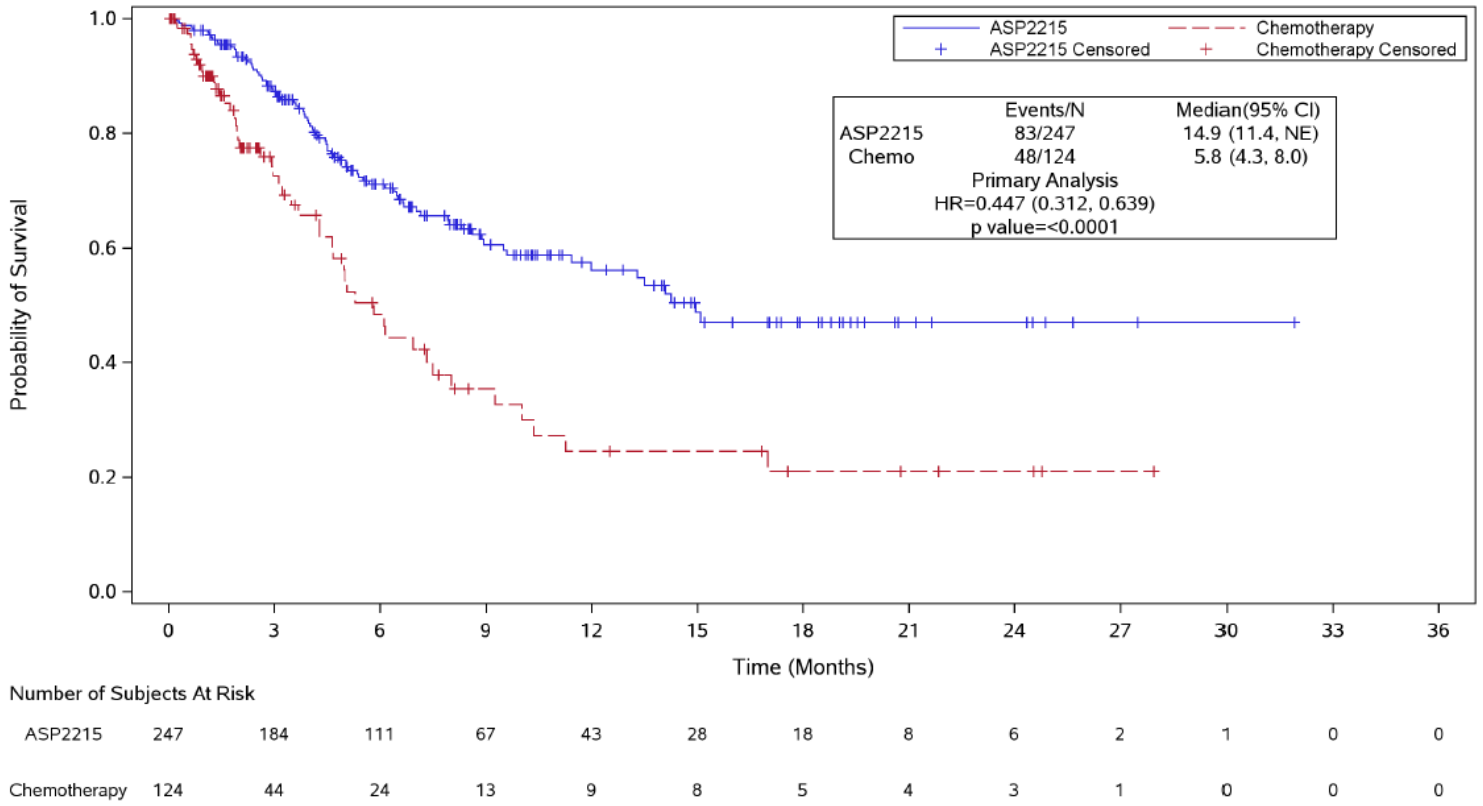
Number of Subjects At Risk

ASP2215	247	182	110	62	35	21	15	7	5	1	0	0	0
Chemotherapy	124	70	36	18	6	6	3	3	2	2	1	0	0

Note: p-value is from stratified 1-sided log-rank test.
Date 16Jan2019 18:44:16 Astellas Pharma Global Development Page 1 of 1

Program: /sas/projects/2215/2215-cl-0301-ia2/progs/prod/figures/fa_12_3_1.sas [Output: fa_12_3_1_5a_*.png] Final
Study: 2215-CL-0301 Data Cut-off date 17SEP2018 Source: ADTTE

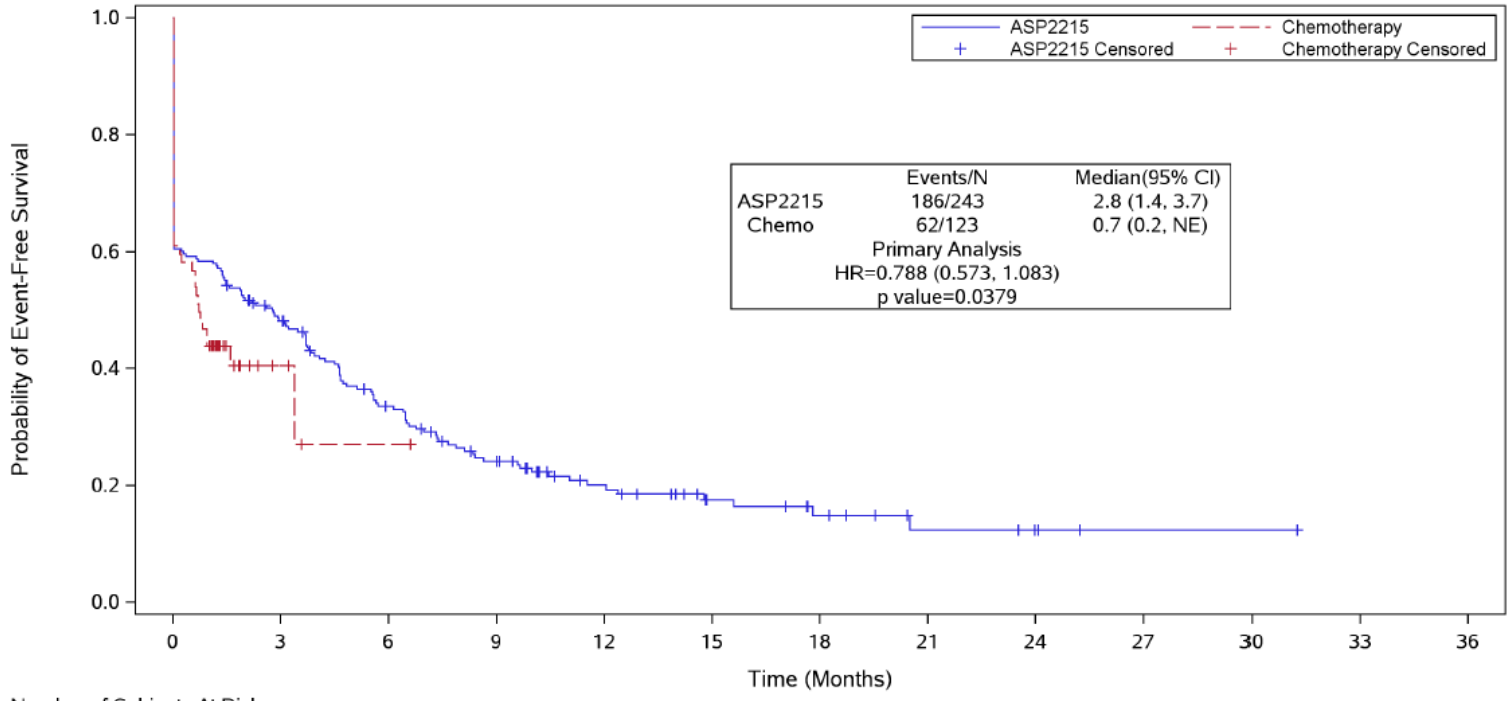
Adhoc Figure 12.3.1.5M
Kaplan-Meier Plot of Overall Survival Censoring at the New Anti-Leukemia Therapy
In month scale
Intension to Treatment Set



Note: p-value is from unstratified 1-sided log-rank test.
Date 16Jan2019 18:44:19 Astellas Pharma Global Development Page 1 of 1

Program: /sas/projects/2215/2215-cl-0301-ia2/progs/prod/figures/fa_12_3_2.sas [Output: fa_12_3_2_2a_*.png] Final
Study: 2215-CL-0301 Data Cut-off date 17SEP2018 Source: ADTTE

Adhoc Figure 12.3.2.2M
Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival
In month scale
Full Analysis Set



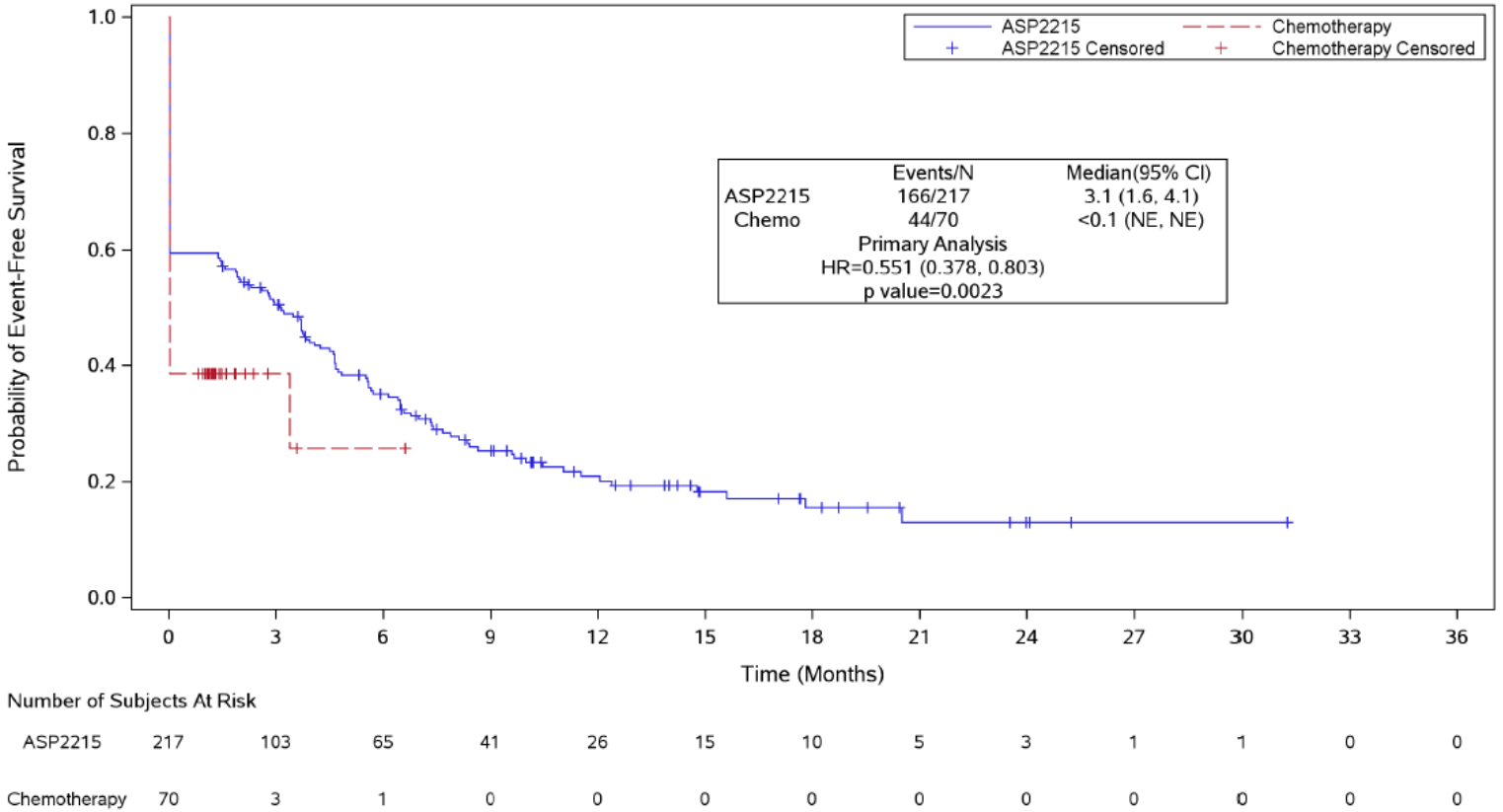
Number of Subjects At Risk

ASP2215	243	107	68	43	26	15	10	5	3	1	1	0	0
Chemotherapy	123	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: p-value is from stratified 1-sided log-rank test.
Date 16Jan2019 18:50:15 Astellas Pharma Global Development Page 1 of 1

Program: /sas/projects/2215/2215-cl-0301-ia2/progs/prod/figures/fa_12_3_2.sas [Output: fa_12_3_2_3a_*.png] Final
Study: 2215-CL-0301 Data Cut-off date 17SEP2018 Source: ADTTE

Adhoc Figure 12.3.2.3M
Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival
In month scale
Per Protocol Set



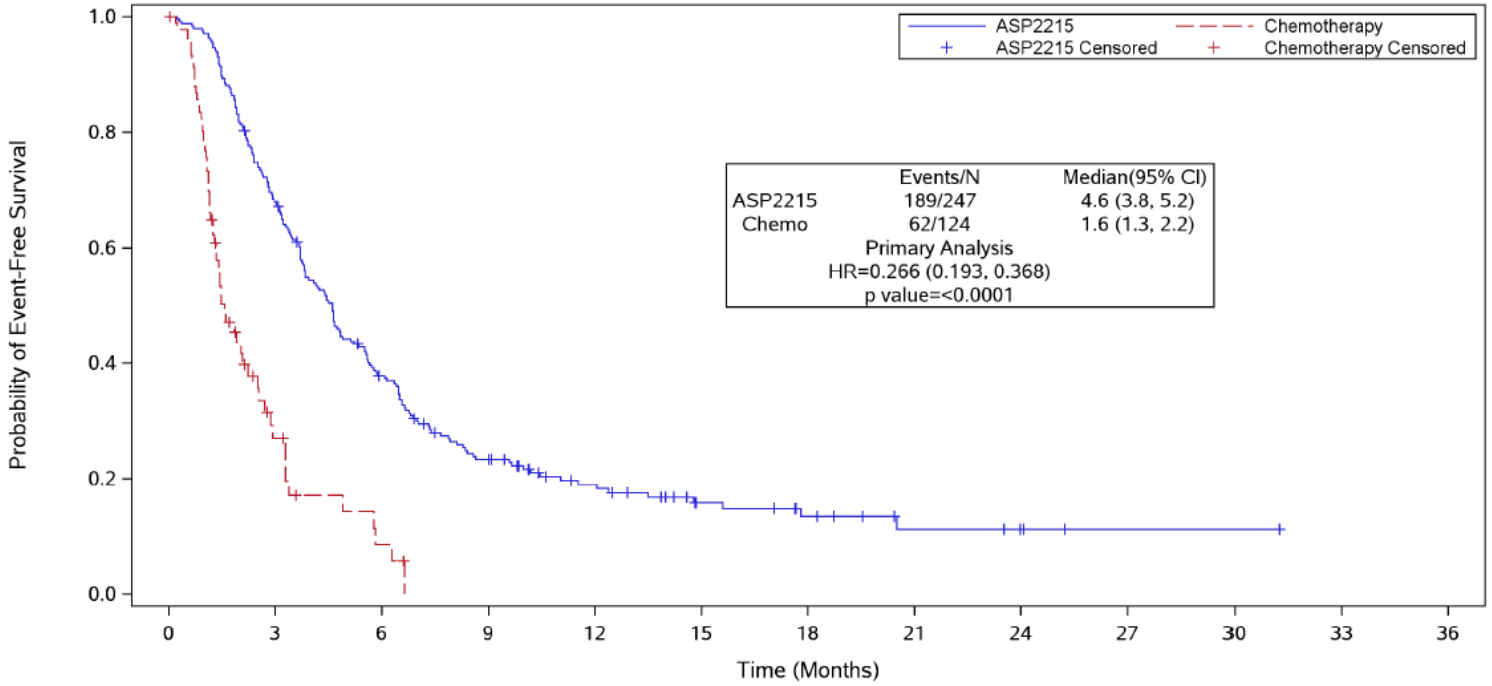
Number of Subjects At Risk

ASP2215	217	103	65	41	26	15	10	5	3	1	1	0	0
Chemotherapy	70	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: p-value is from stratified 1-sided log-rank test.
Date 16Jan2019 18:50:19 Astellas Pharma Global Development Page 1 of 1

Program: /sas/projects/2215/2215-cl-0301-ia2/progs/prod/figures/fa_12_3_2.sas [Output: fa_12_3_2_4a_*.png] Final
Study: 2215-CL-0301 Data Cut-off date 17SEP2018 Source: ADTTE

Adhoc Figure 12.3.2.4M
Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival With Treatment Failure Event Date at the First Anti-Leukemia Therapy
In month scale
Intension to Treatment Set



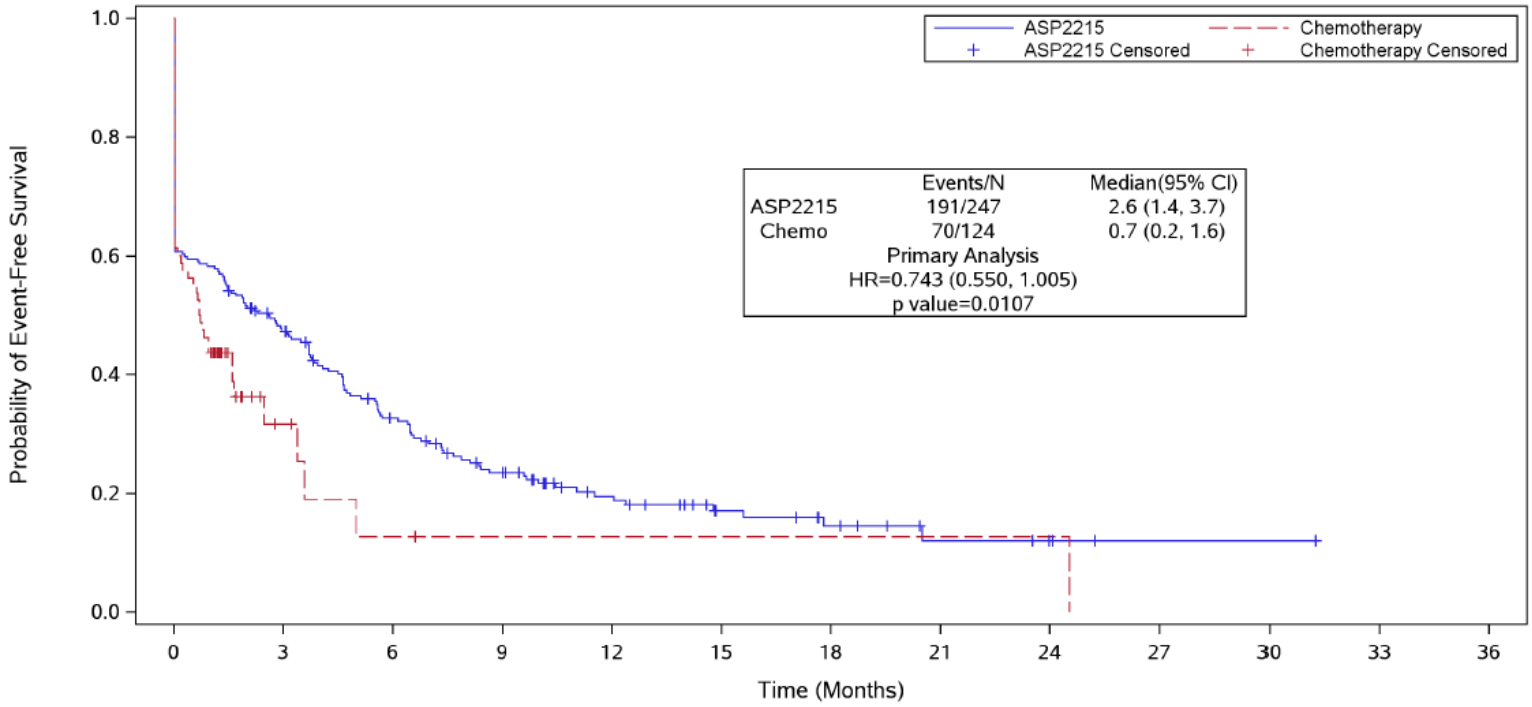
Number of Subjects At Risk

ASP2215	247	158	82	45	27	15	10	5	3	1	1	0	0
Chemotherapy	124	12	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: p-value is from stratified 1-sided log-rank test.
Date 16Jan2019 18:50:22 Astellas Pharma Global Development Page 1 of 1

Program: /sas/projects/2215/2215-cl-0301-ia2/progs/prod/figures/fa_12_3_2.sas [Output: fa_12_3_2_5a_*.png] Final
Study: 2215-CL-0301 Data Cut-off date 17SEP2018 Source: ADTTE

Adhoc Figure 12.3.2.5M
Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival Including Lost to Follow-up as Events
In month scale
Intension to Treatment Set



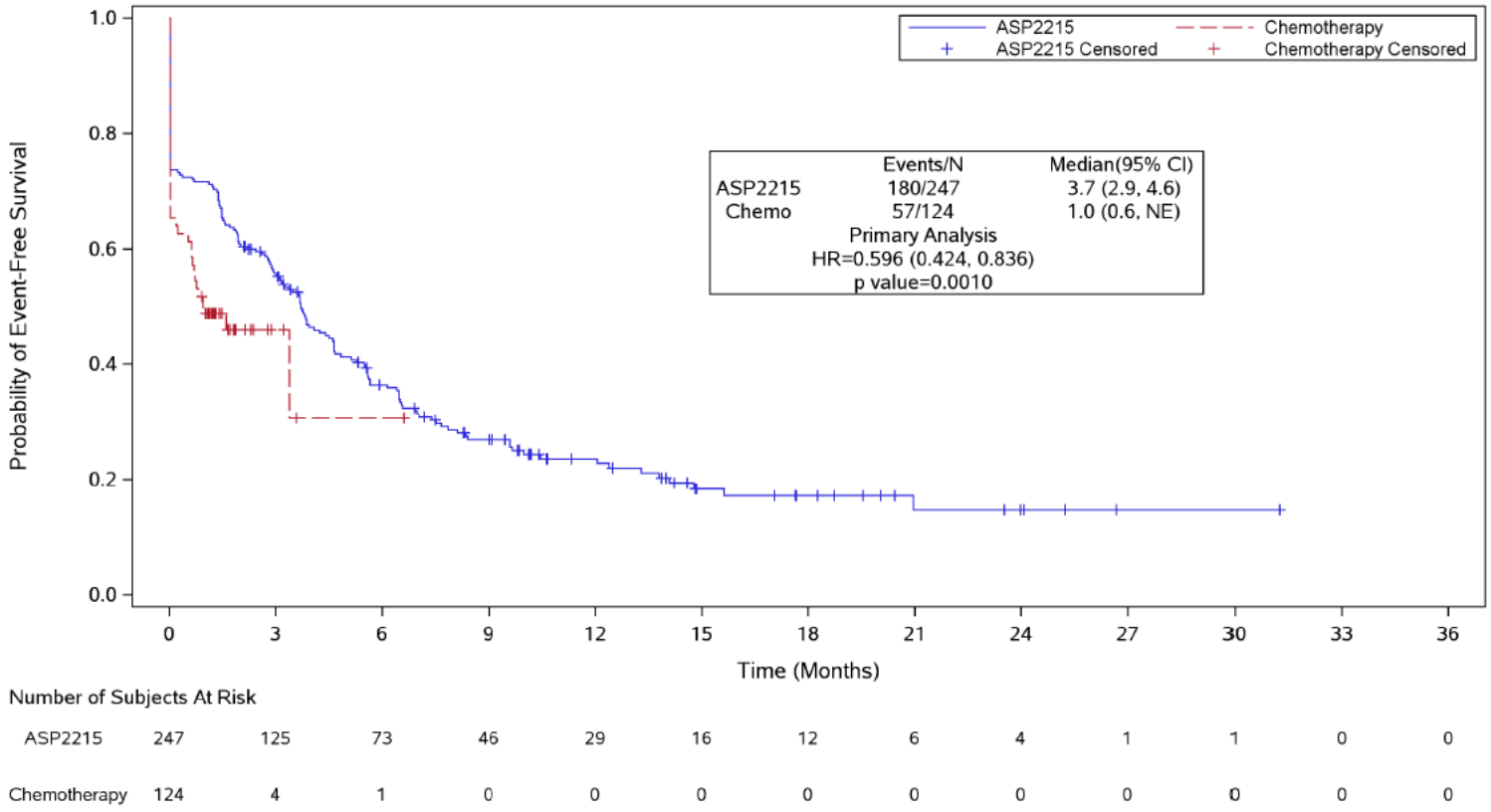
Number of Subjects At Risk

ASP2215	247	108	68	43	26	15	10	5	3	1	1	0	0
Chemotherapy	124	6	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Note: p-value is from stratified 1-sided log-rank test.
Date 16Jan2019 18:50:25 Astellas Pharma Global Development Page 1 of 1

Program: /sas/projects/2215/2215-cl-0301-ia2/progs/prod/figures/fa_12_3_2.sas [Output: fa_12_3_2_6a_*.png] Final
Study: 2215-CL-0301 Data Cut-off date 17SEP2018 Source: ADTTE

Adhoc Figure 12.3.2.6M
Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival With Only Best Response Of NR Considered as Treatment Failure
In month scale
Intension to Treatment Set



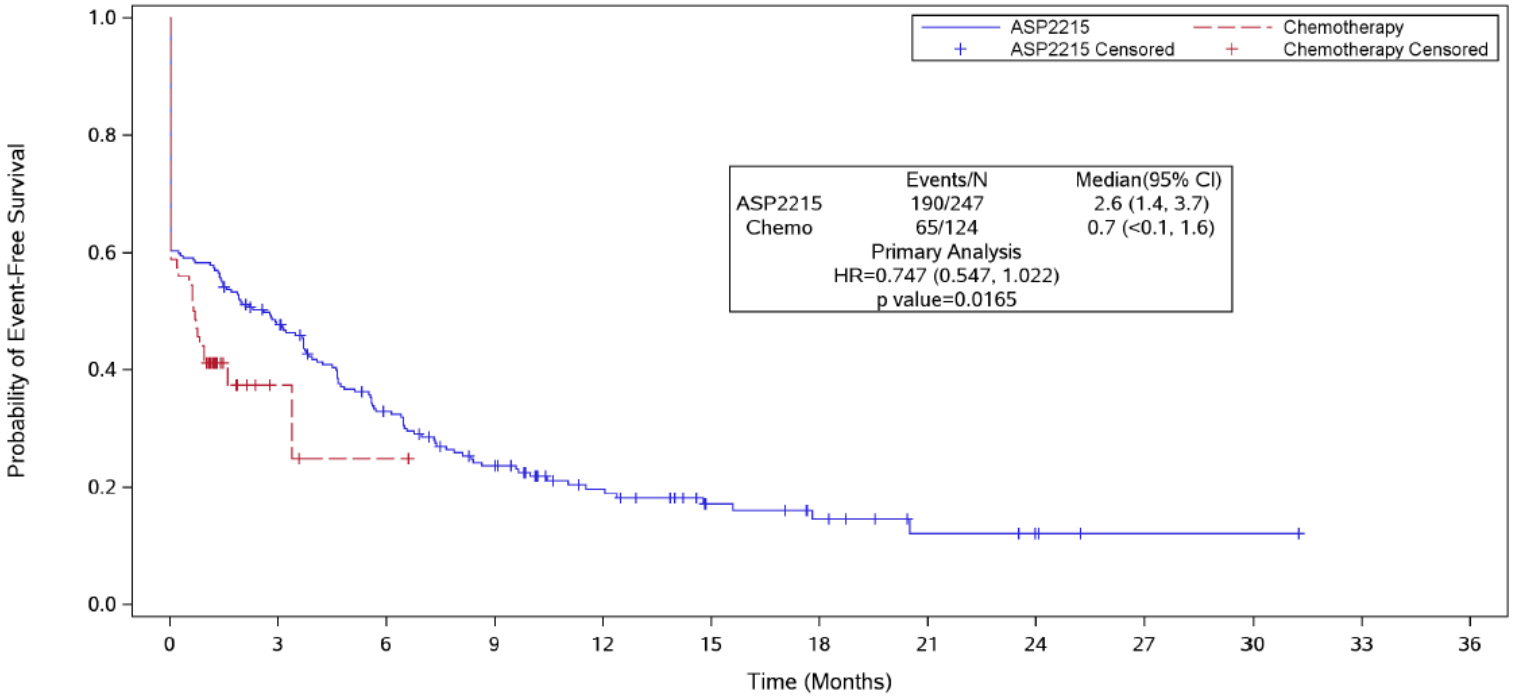
Number of Subjects At Risk

ASP2215	247	125	73	46	29	16	12	6	4	1	1	0	0
Chemotherapy	124	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: p-value is from stratified 1-sided log-rank test.
Date 16Jan2019 18:50:29 Astellas Pharma Global Development Page 1 of 1

Program: /sas/projects/2215/2215-cl-0301-ia2/progs/prod/figures/fa_12_3_2.sas [Output: fa_12_3_2_7a_*.png] Final
Study: 2215-CL-0301 Data Cut-off date 17SEP2018 Source: ADTTE

Adhoc Figure 12.3.2.7M
Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival With Best Response Of Not Evaluable Also Considered as Treatment Failure
In month scale
Intension to Treatment Set



Number of Subjects At Risk

ASP2215	247	108	68	43	26	15	10	5	3	1	1	0	0
Chemotherapy	124	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: p-value is from stratified 1-sided log-rank test.
Date 16Jan2019 18:50:32 Astellas Pharma Global Development Page 1 of 1

Kaplan-Meier-Plots der Unerwünschten Ereignisse

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders 292
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders PT: Anaemia 293
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders PT: Febrile neutropenia 294
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders PT: Neutropenia 295
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders PT: Thrombocytopenia 296
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Cardiac disorders 297
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Eye disorders 298
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Gastrointestinal disorders 299
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Gastrointestinal disorders PT: Abdominal pain 300
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Gastrointestinal disorders PT: Constipation 301
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Gastrointestinal disorders PT: Diarrhoea 302
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Gastrointestinal disorders PT: Nausea 303
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Gastrointestinal disorders PT: Stomatitis 304

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Gastrointestinal disorders PT: Vomiting 305
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: General disorders and administration site conditions 306
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: General disorders and administration site conditions PT: Asthenia 307
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: General disorders and administration site conditions PT: Fatigue 308
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: General disorders and administration site conditions PT: Oedema peripheral 309
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: General disorders and administration site conditions PT: Pyrexia 310
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Hepatobiliary disorders 311
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Immune system disorders 312
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Infections and infestations 313
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Infections and infestations PT: Pneumonia 314
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Injury, poisoning and procedural complications 315
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations 316
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Alanine aminotransferase increased 317
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Aspartate aminotransferase increased 318

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Blood alkaline phosphatase increased 319
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Blood creatine phosphokinase increased 320
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Blood creatinine increased 321
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Neutrophil count decreased 322
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Platelet count decreased 323
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: White blood cell count decreased 324
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders 325
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Decreased appetite 326
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hyperglycaemia 327
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hypoalbuminaemia 328
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hypocalcaemia 329
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hypokalaemia 330
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hypomagnesaemia 331
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hyponatraemia 332

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hypophosphataemia 333
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders 334
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders PT: Arthralgia 335
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders PT: Back pain 336
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders PT: Myalgia 337
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders PT: Pain in extremity 338
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) 339
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) PT: Acute myeloid leukaemia 340
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Nervous system disorders 341
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Nervous system disorders PT: Dizziness 342
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Nervous system disorders PT: Dysgeusia 343
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Nervous system disorders PT: Headache 344
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Psychiatric disorders 345
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Psychiatric disorders PT: Insomnia 346

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Renal and urinary disorders 347
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 348
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders PT: Cough 349
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders PT: Dyspnoea 350
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders PT: Epistaxis 351
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders 352
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders PT: Rash 353
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Vascular disorders 354
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Vascular disorders PT: Hypertension 355
Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Vascular disorders PT: Hypotension 356
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders 357
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders PT: Anaemia 358
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders PT: Febrile neutropenia 359
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders PT: Neutropenia 360

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders PT: Thrombocytopenia 361
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Cardiac disorders 362
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Gastrointestinal disorders 363
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: General disorders and administration site conditions 364
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Hepatobiliary disorders 365
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Immune system disorders 366
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Infections and infestations 367
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Infections and infestations PT: Lung infection 368
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Infections and infestations PT: Pneumonia 369
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Infections and infestations PT: Sepsis 370
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Injury, poisoning and procedural complications 371
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations 372
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Alanine aminotransferase increased 373
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Aspartate aminotransferase increased 374

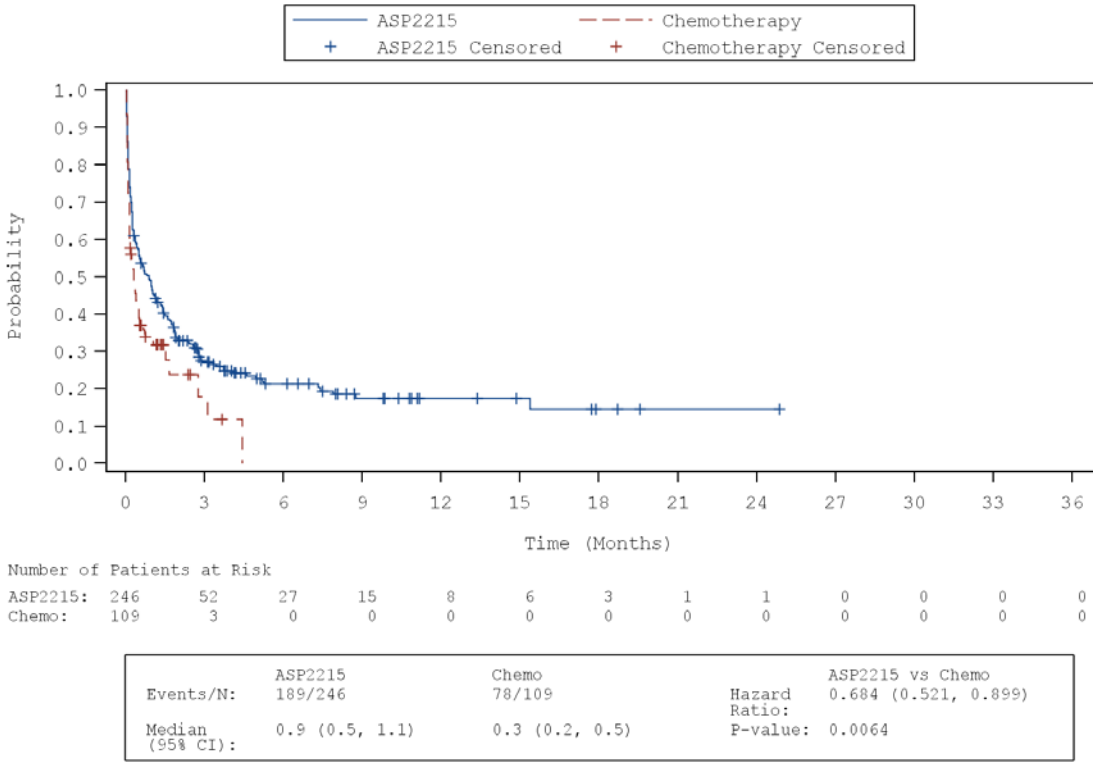
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Blood creatine phosphokinase increased 375
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Neutrophil count decreased 376
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Platelet count decreased 377
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: White blood cell count decreased 378
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders 379
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hyperglycaemia 380
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hypokalaemia 381
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hyponatraemia 382
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Hypophosphataemia 383
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Tumour lysis syndrome 384
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders 385
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) 386
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) PT: Acute myeloid leukaemia 387
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Nervous system disorders 388

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 389
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders 390
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Vascular disorders 391
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Vascular disorders PT: Hypertension 392
Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Vascular disorders PT: Hypotension 393
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders 394
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Blood and lymphatic system disorders PT: Febrile neutropenia 395
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Cardiac disorders 396
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Gastrointestinal disorders 397
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: General disorders and administration site conditions 398
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: General disorders and administration site conditions PT: Pyrexia 399
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Infections and infestations 400
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Infections and infestations PT: Lung infection 401
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Infections and infestations PT: Pneumonia 402

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Infections and infestations PT: Sepsis 403
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Injury, poisoning and procedural complications 404
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations 405
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Investigations PT: Alanine aminotransferase increased 406
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders 407
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) 408
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) PT: Acute myeloid leukaemia 409
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Nervous system disorders 410
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders 411
Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) SOC: Vascular disorders 412

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders



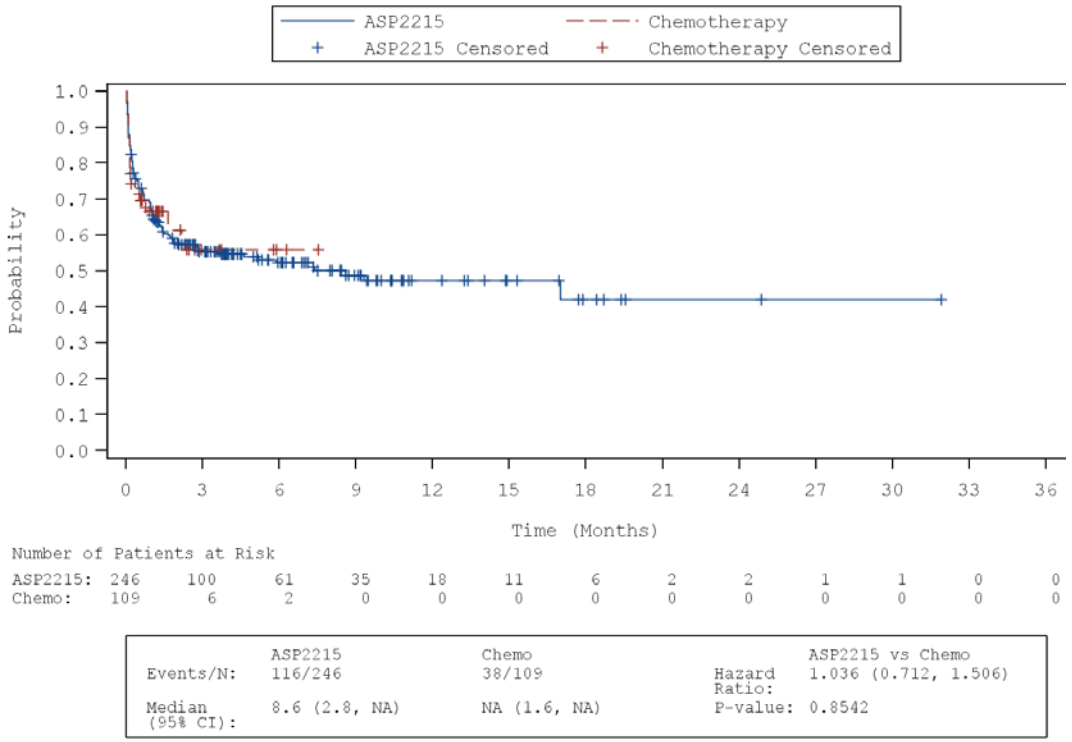
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	189/246	78/109	Hazard Ratio:	0.684 (0.521, 0.899)
Median (95% CI):	0.9 (0.5, 1.1)	0.3 (0.2, 0.5)	P-value:	0.0064

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 60 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders
PT: Anaemia



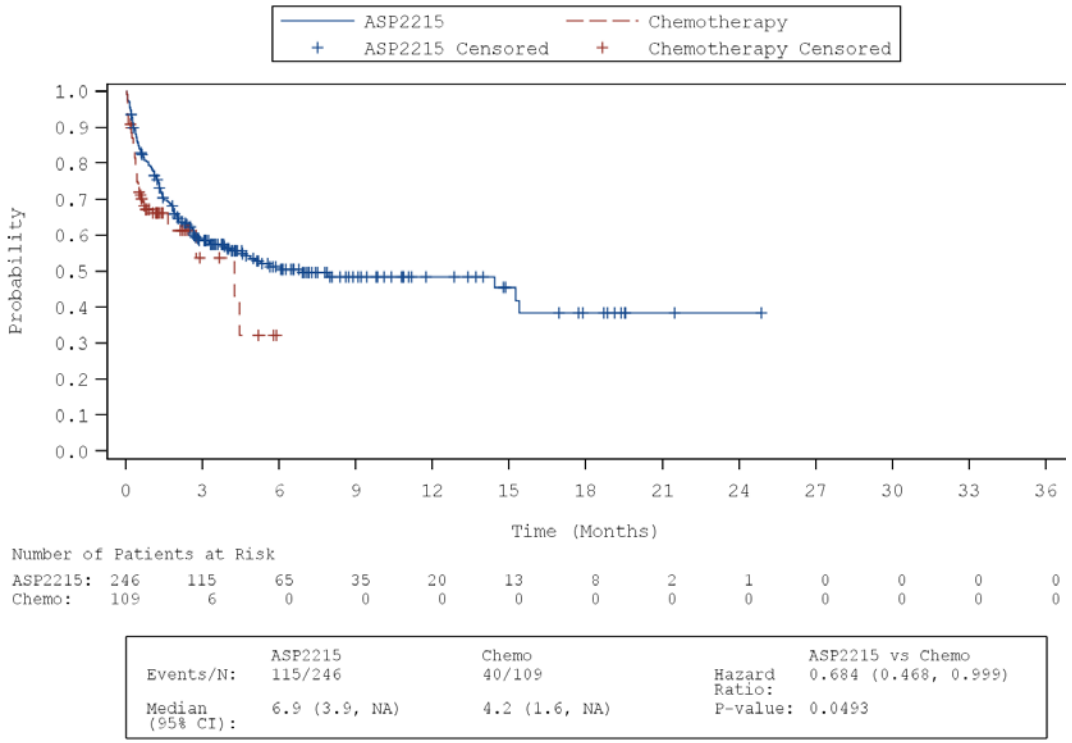
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	116/246	38/109	Hazard Ratio:	1.036 (0.712, 1.506)
Median (95% CI):	8.6 (2.8, NA)	NA (1.6, NA)	P-value:	0.8542

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 61 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders
PT: Febrile neutropenia



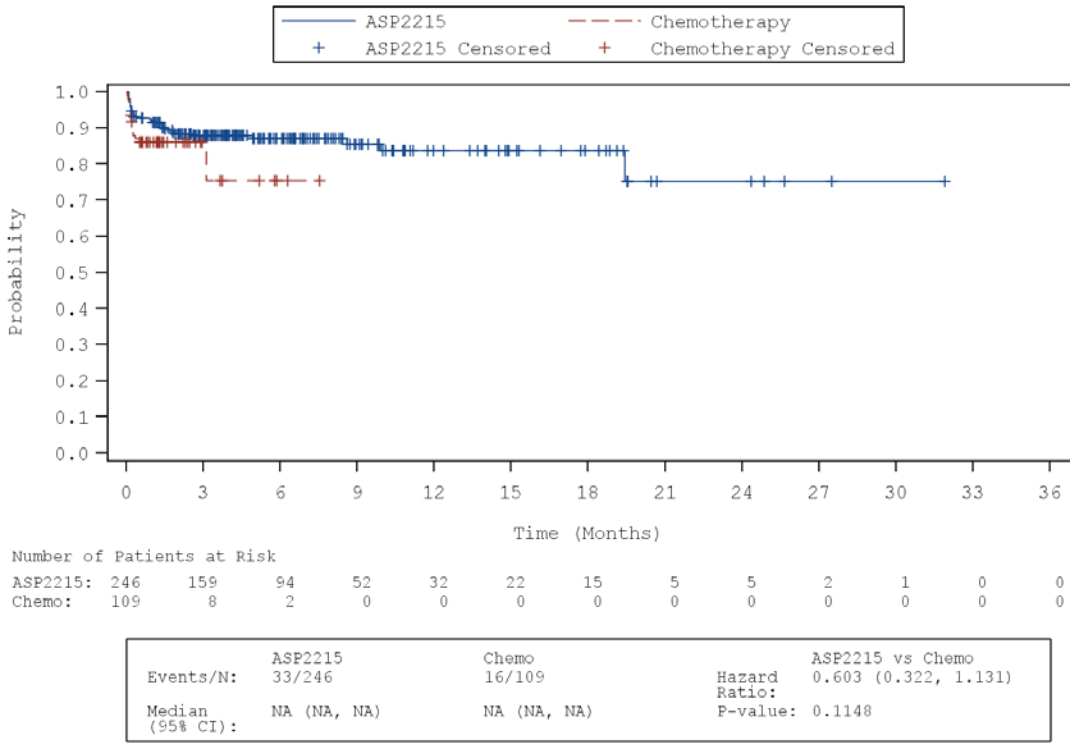
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	115/246	40/109	Hazard Ratio:	0.684 (0.468, 0.999)
Median (95% CI):	6.9 (3.9, NA)	4.2 (1.6, NA)	P-value:	0.0493

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 62 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders
PT: Neutropenia

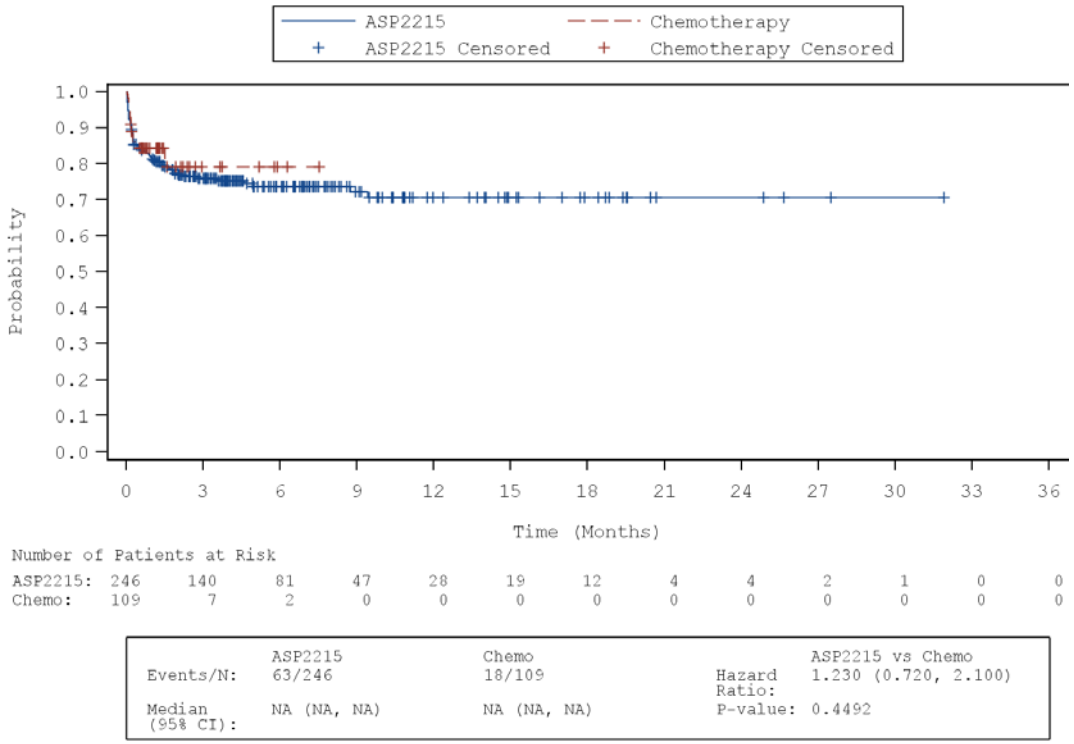


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 63 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders
PT: Thrombocytopenia

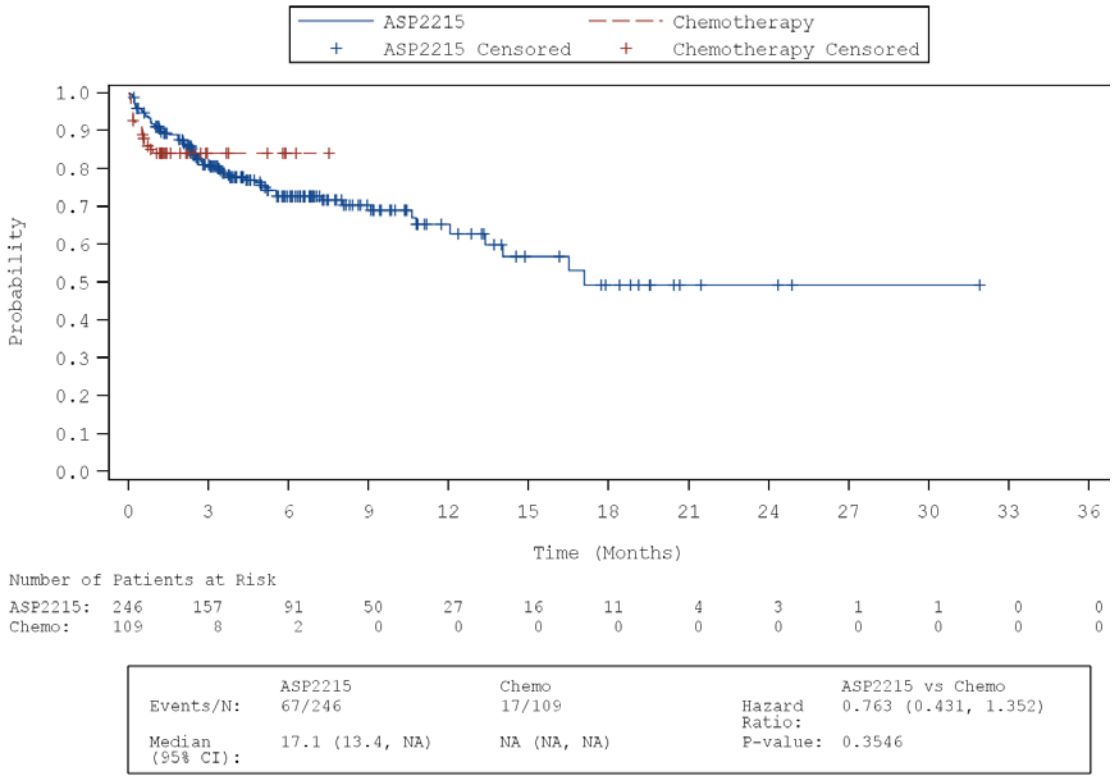


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 64 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Cardiac disorders



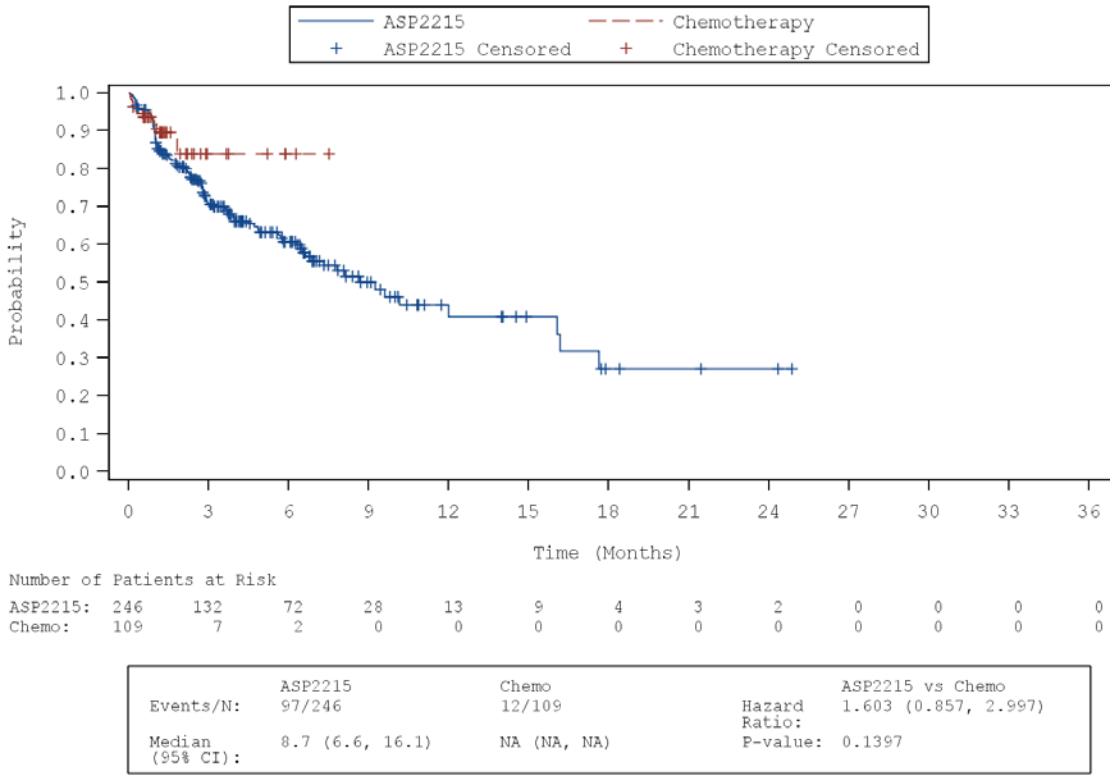
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	67/246	17/109	Hazard Ratio:	0.763 (0.431, 1.352)
Median (95% CI):	17.1 (13.4, NA)	NA (NA, NA)	P-value:	0.3546

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 65 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Eye disorders

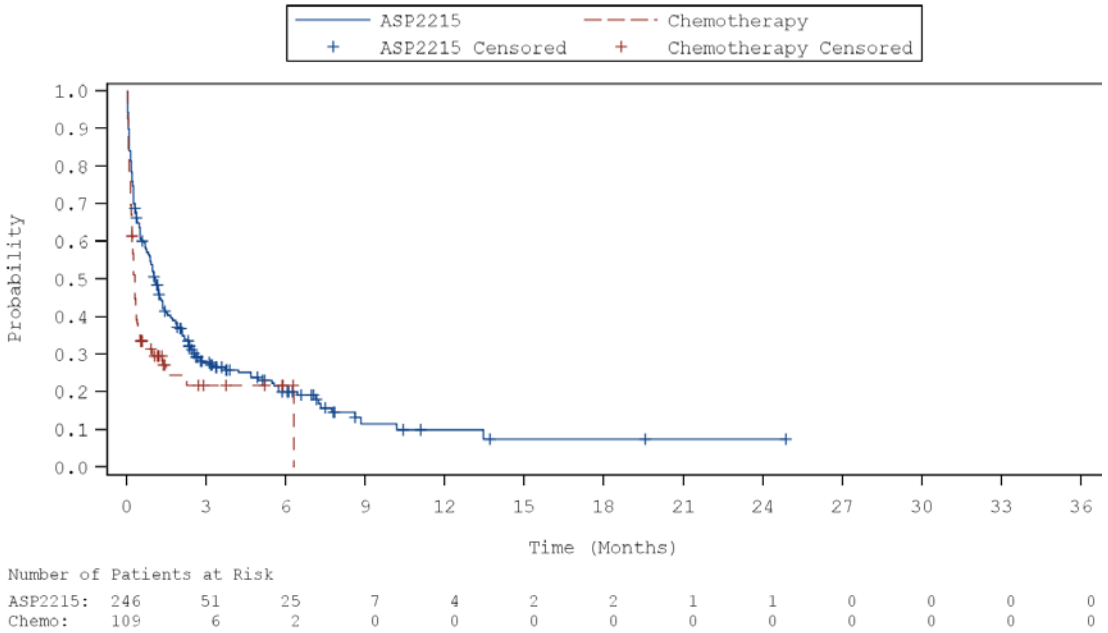


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Gastrointestinal disorders



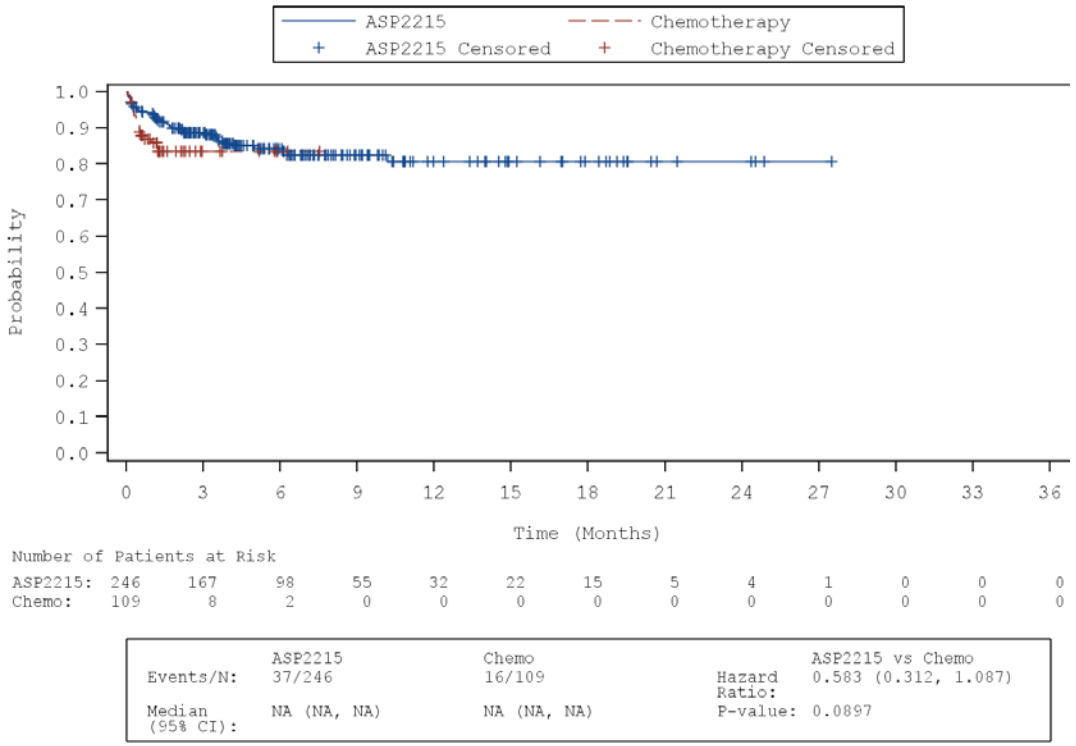
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	192/246	80/109	Hazard Ratio:	0.634 (0.485, 0.829)
Median (95% CI):	1.1 (0.9, 1.3)	0.3 (0.2, 0.4)	P-value:	0.0009

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Gastrointestinal disorders
PT: Abdominal pain

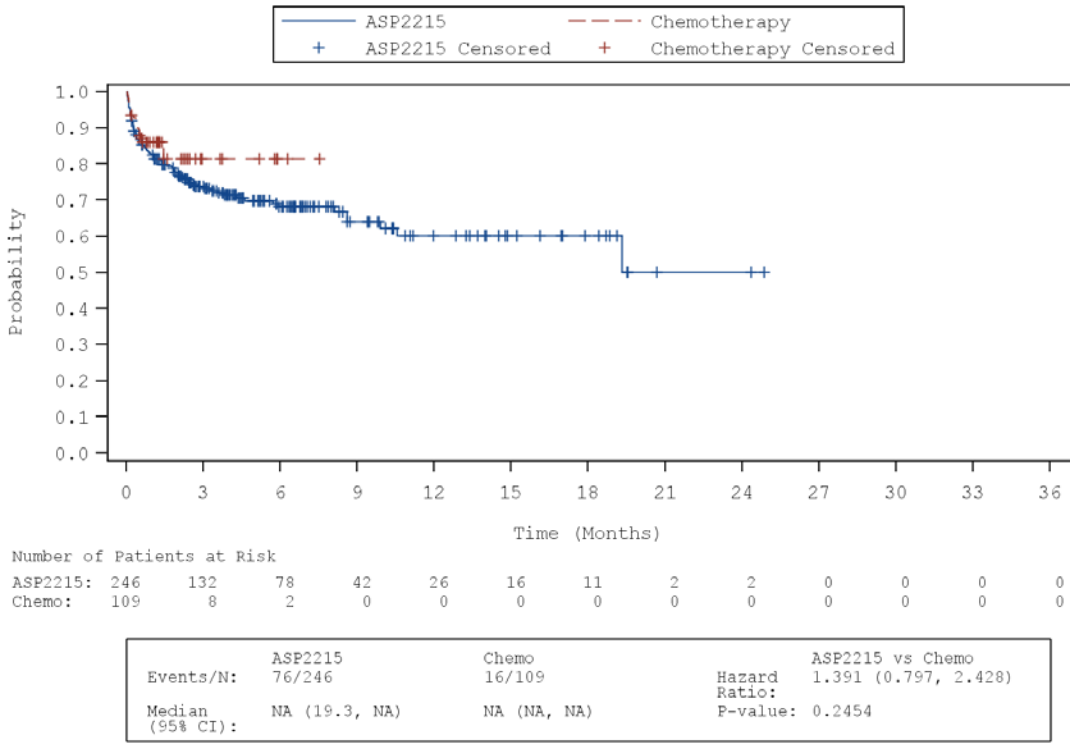


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 3 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Gastrointestinal disorders
PT: Constipation

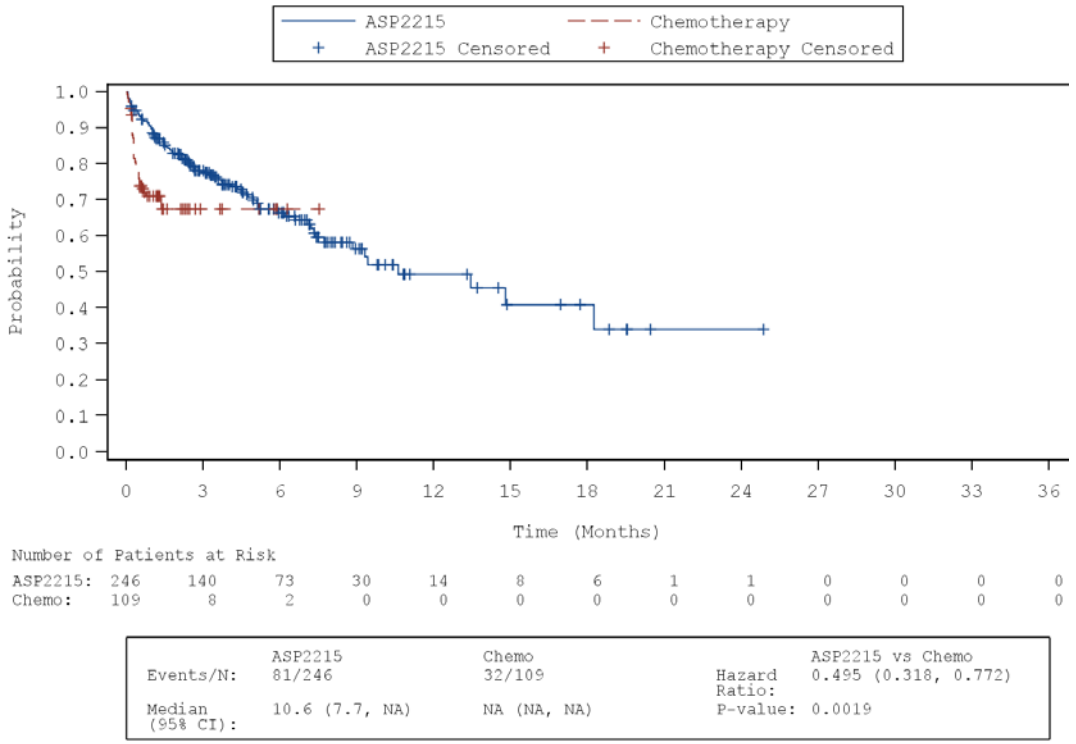


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 4 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Gastrointestinal disorders
PT: Diarrhoea

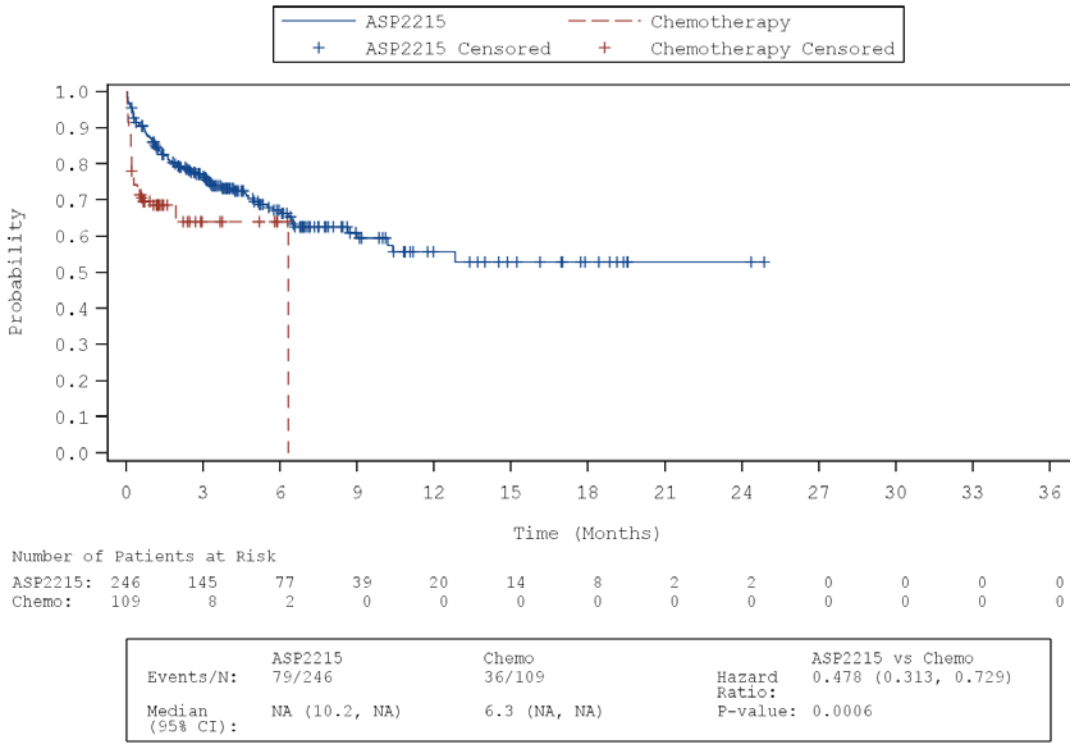


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 5 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Gastrointestinal disorders
PT: Nausea

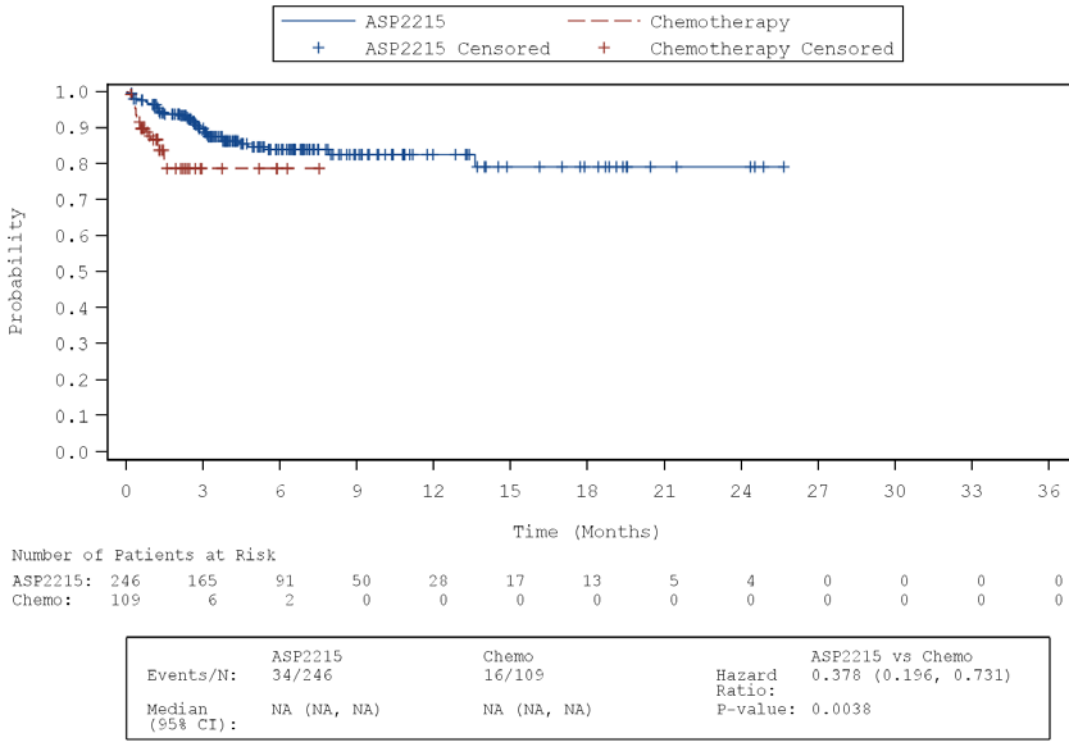


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 6 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Gastrointestinal disorders
PT: Stomatitis

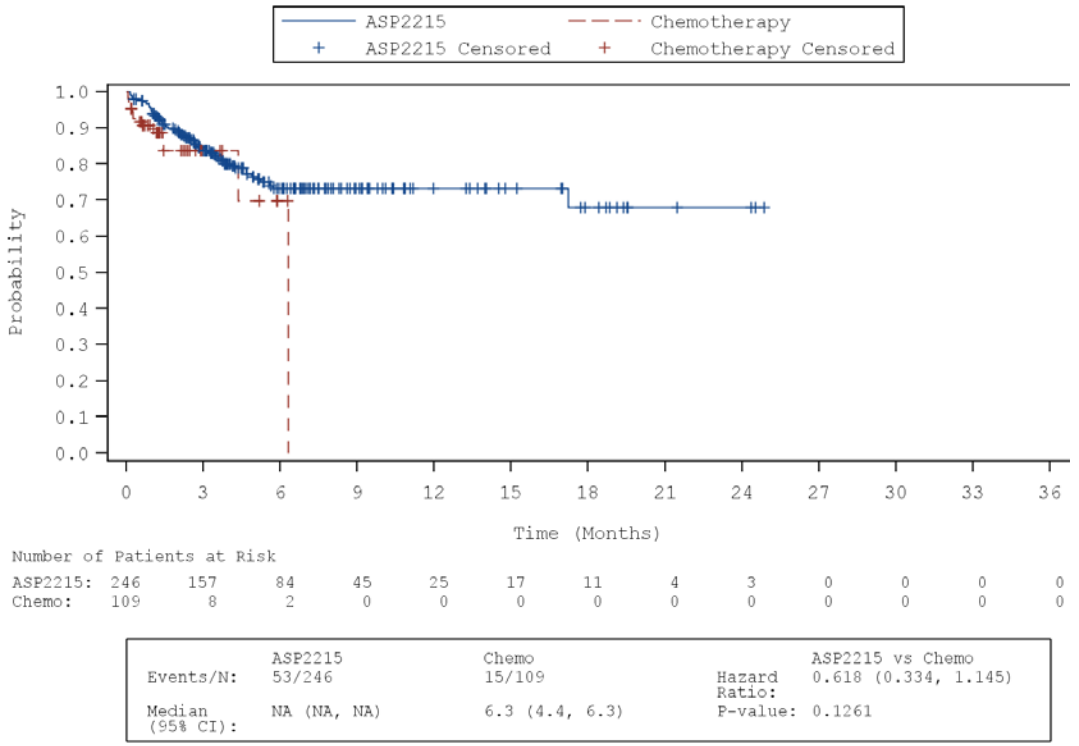


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 7 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Gastrointestinal disorders
PT: Vomiting

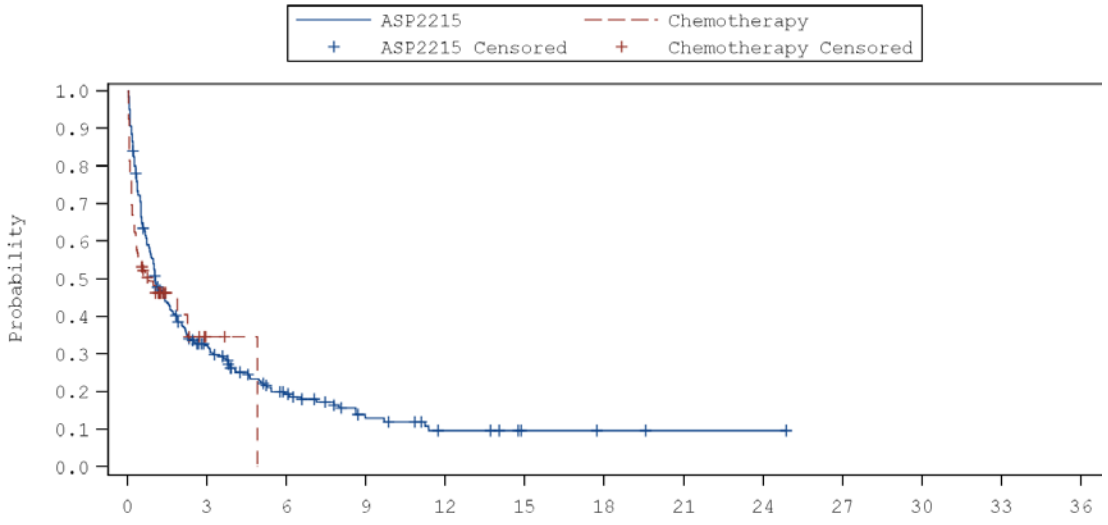


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 8 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: General disorders and administration site conditions



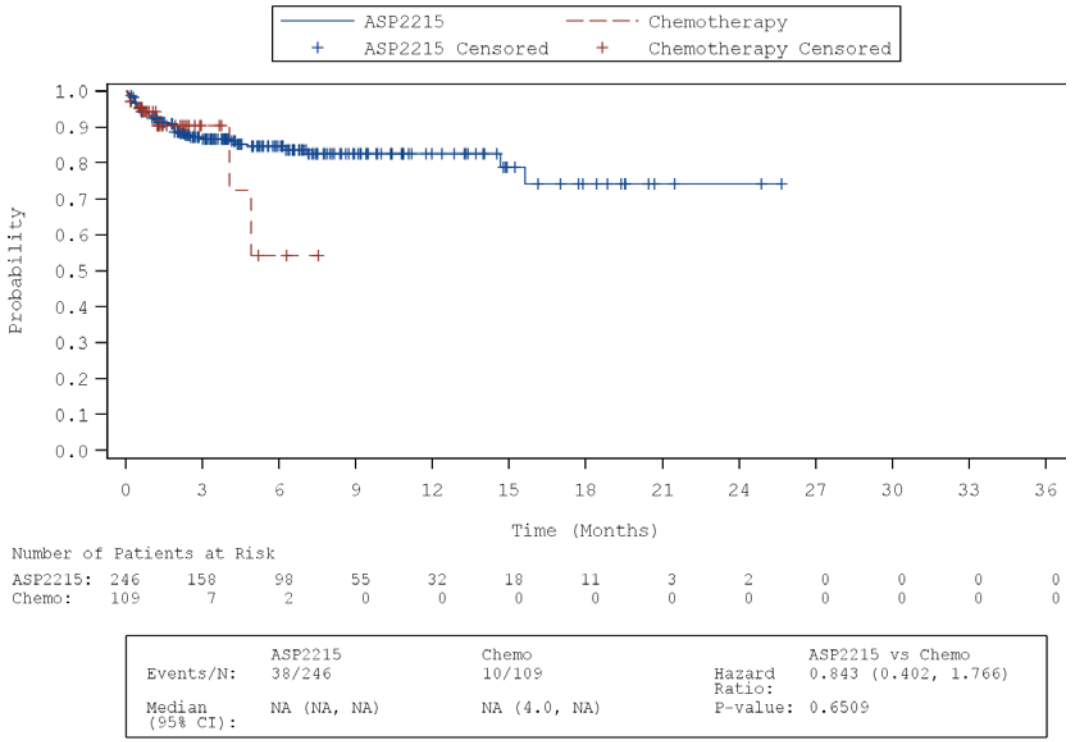
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	198/246	61/109	Hazard Ratio:	0.836 (0.620, 1.127)
Median (95% CI):	1.1 (0.9, 1.5)	0.8 (0.3, 4.9)	P-value:	0.2401

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 9 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: General disorders and administration site conditions
PT: Asthenia



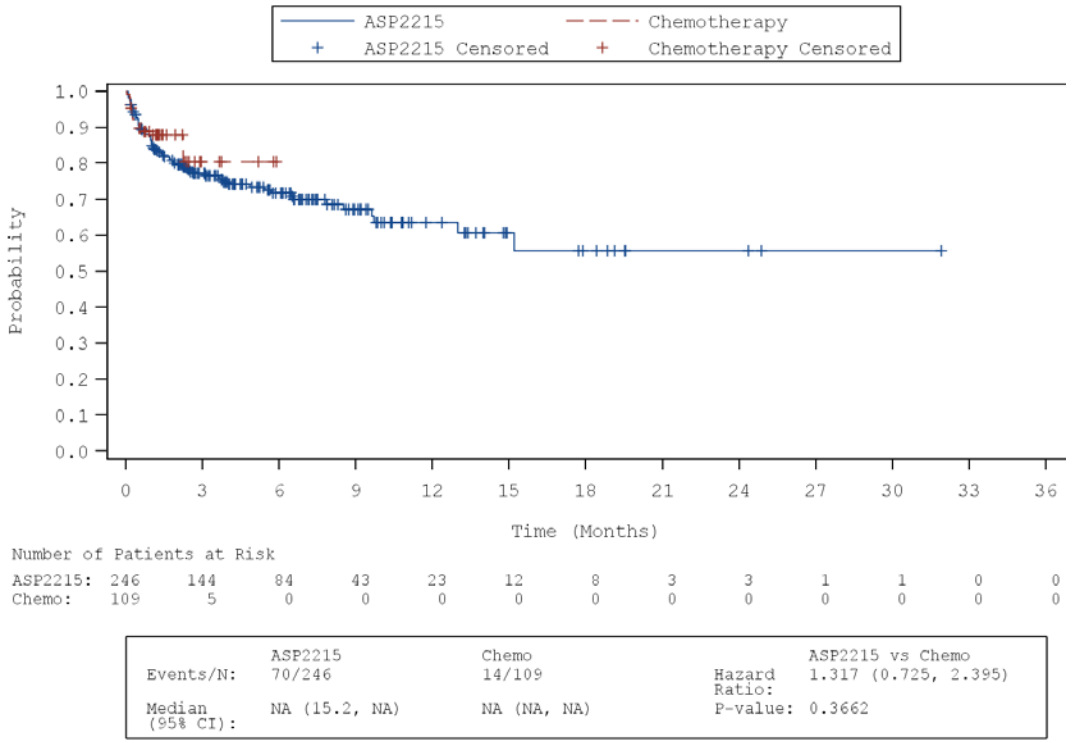
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	38/246	10/109	Hazard Ratio:	0.843 (0.402, 1.766)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (4.0, NA)	P-value:	0.6509

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 10 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: General disorders and administration site conditions
PT: Fatigue

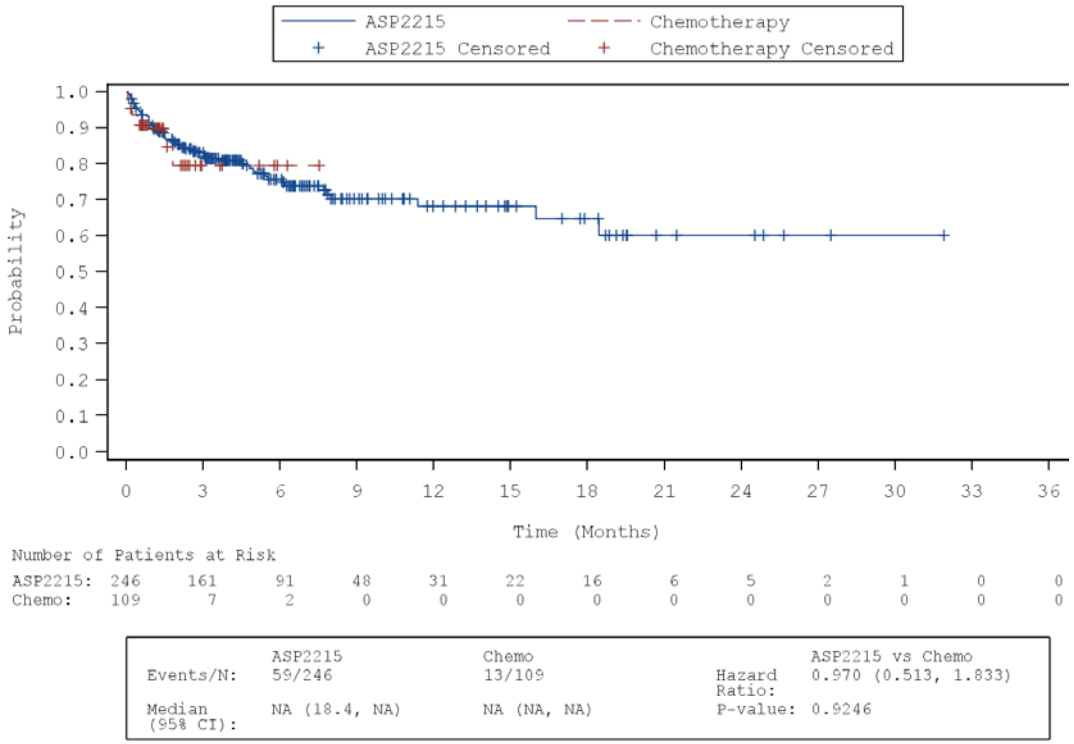


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: General disorders and administration site conditions
PT: Oedema peripheral

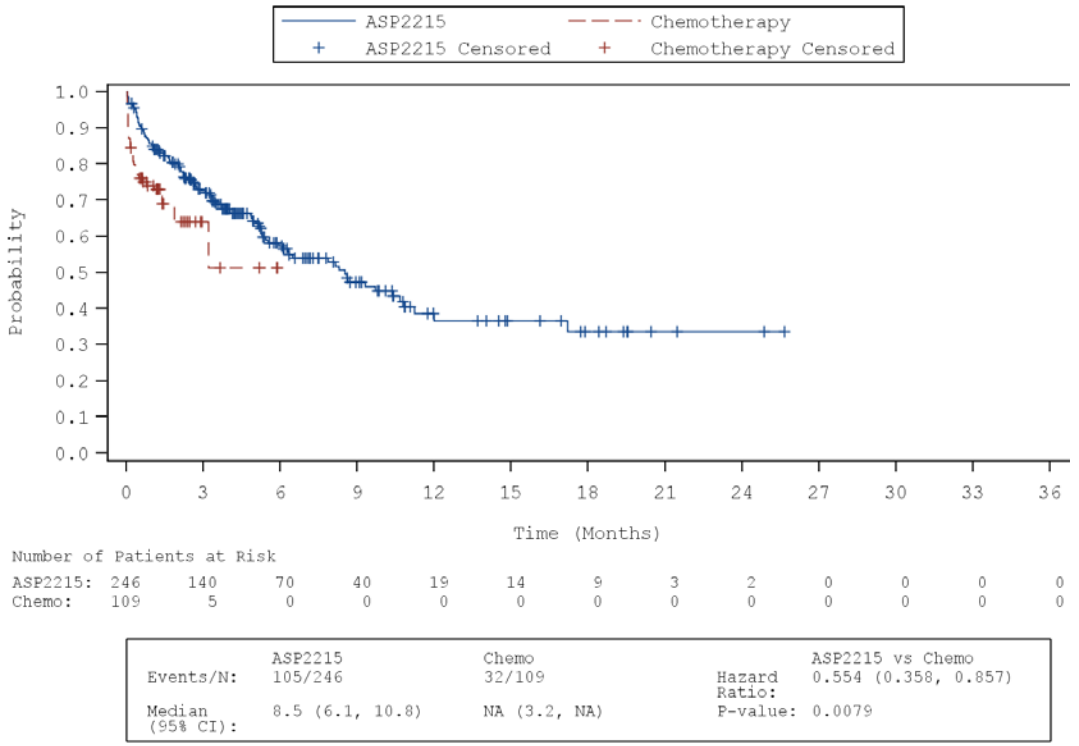


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 12 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: General disorders and administration site conditions
PT: Pyrexia

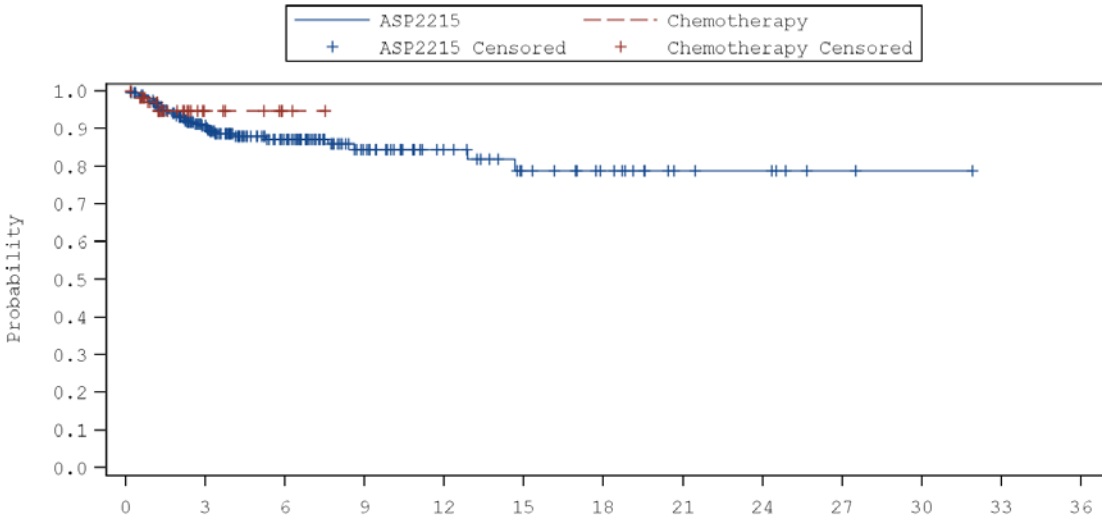


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 13 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Hepatobiliary disorders



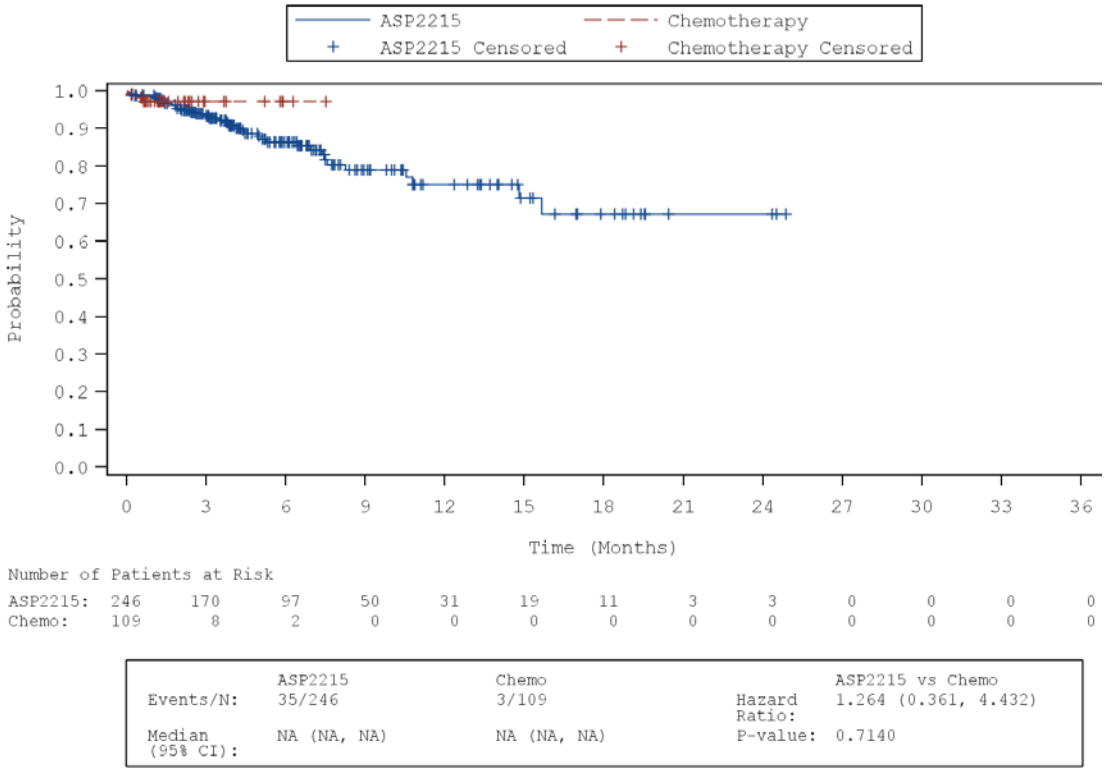
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	31/246	4/109	Hazard Ratio:	1.246 (0.417, 3.721)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value:	0.6939

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 14 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Immune system disorders

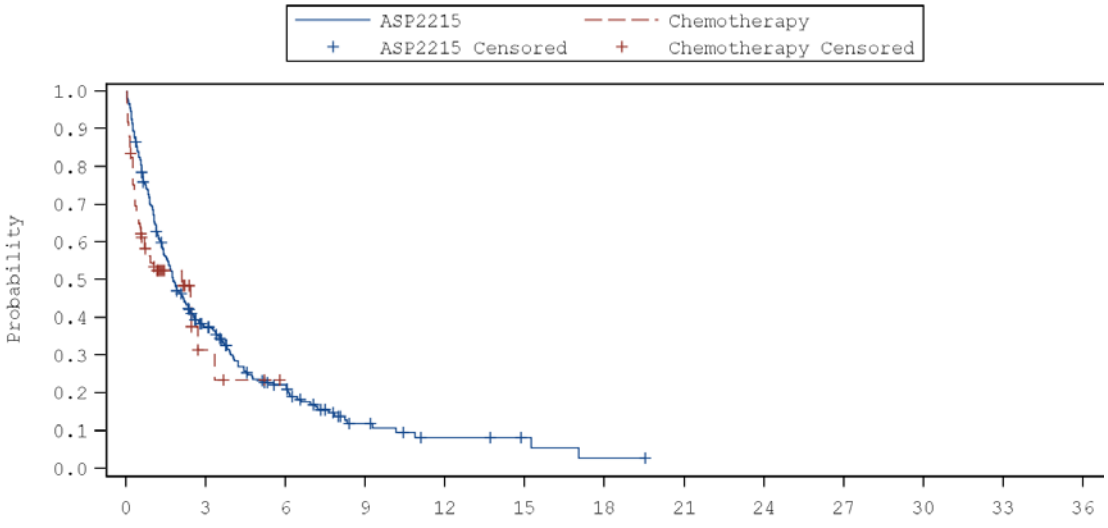


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 15 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Infections and infestations



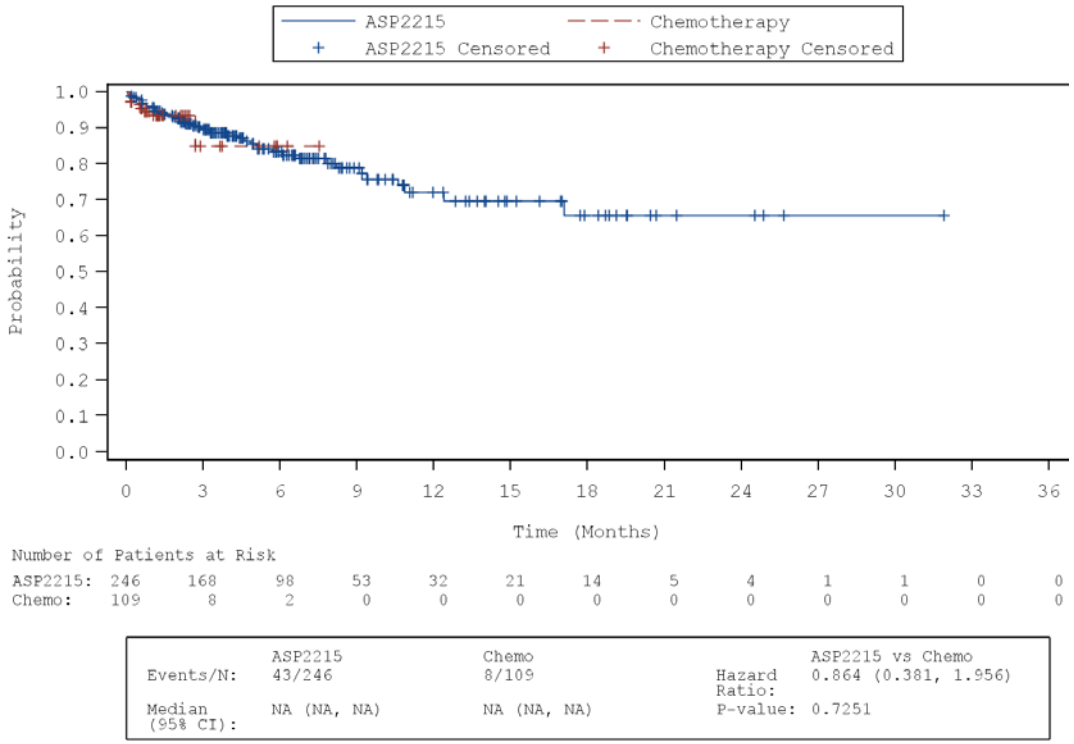
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	199/246	56/109	Hazard Ratio:	0.747 (0.547, 1.021)
Median (95% CI):	1.8 (1.5, 2.3)	2.1 (0.7, 2.7)	P-value:	0.0671

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 16 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Infections and infestations
PT: Pneumonia

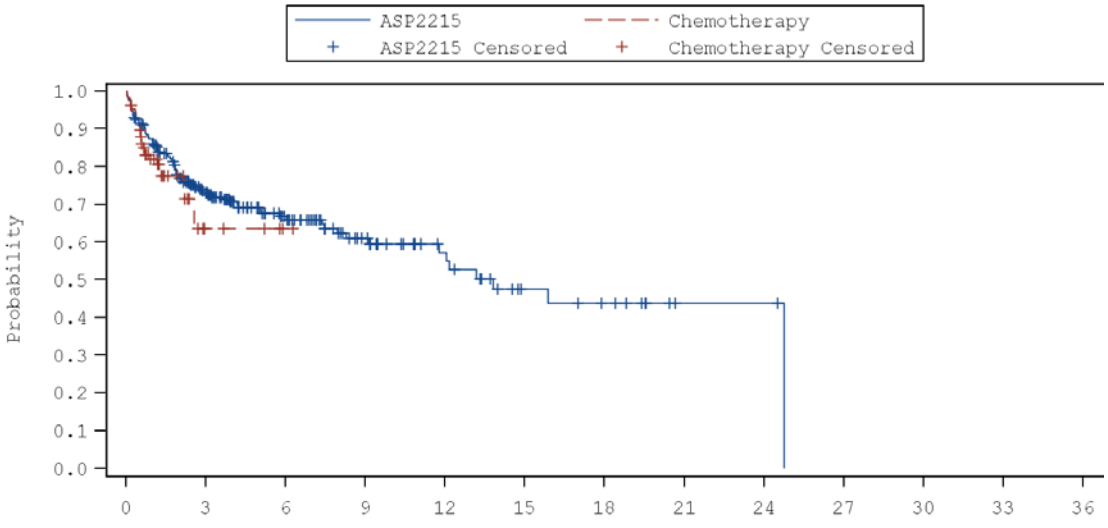


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 17 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications



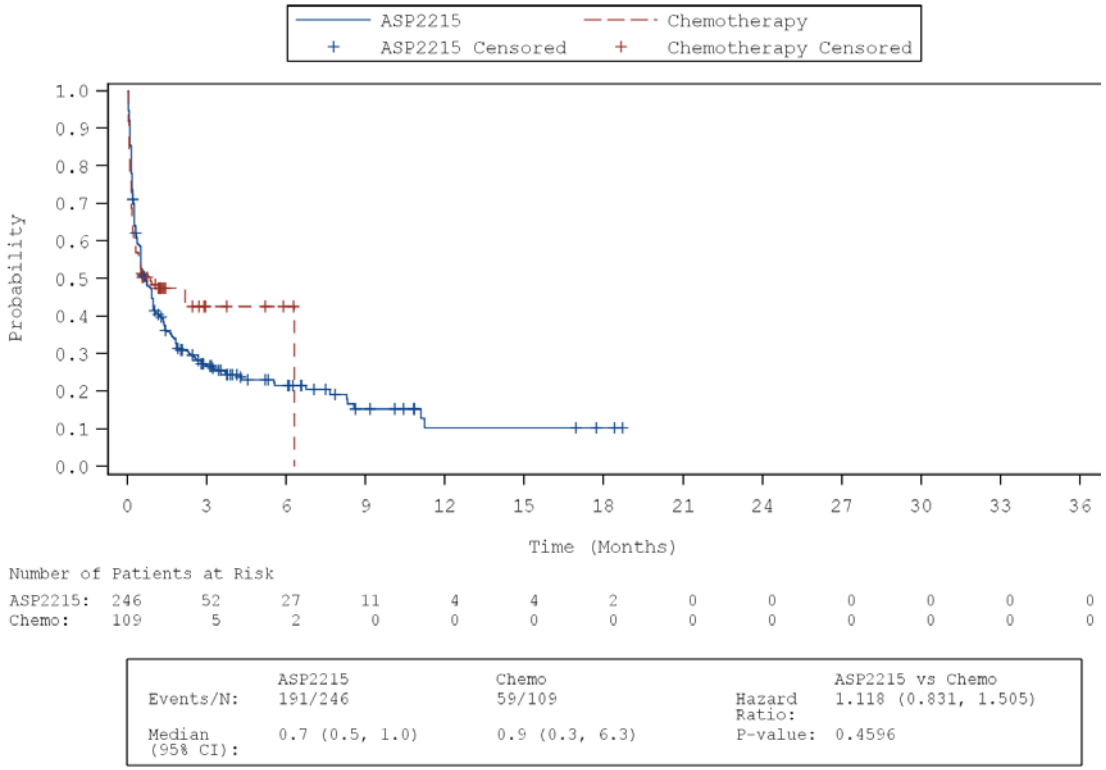
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	85/246	23/109	Hazard Ratio:	0.788 (0.481, 1.289)
Median (95% CI):	13.8 (11.8, 24.7)	NA (2.6, NA)	P-value:	0.3427

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 18 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations

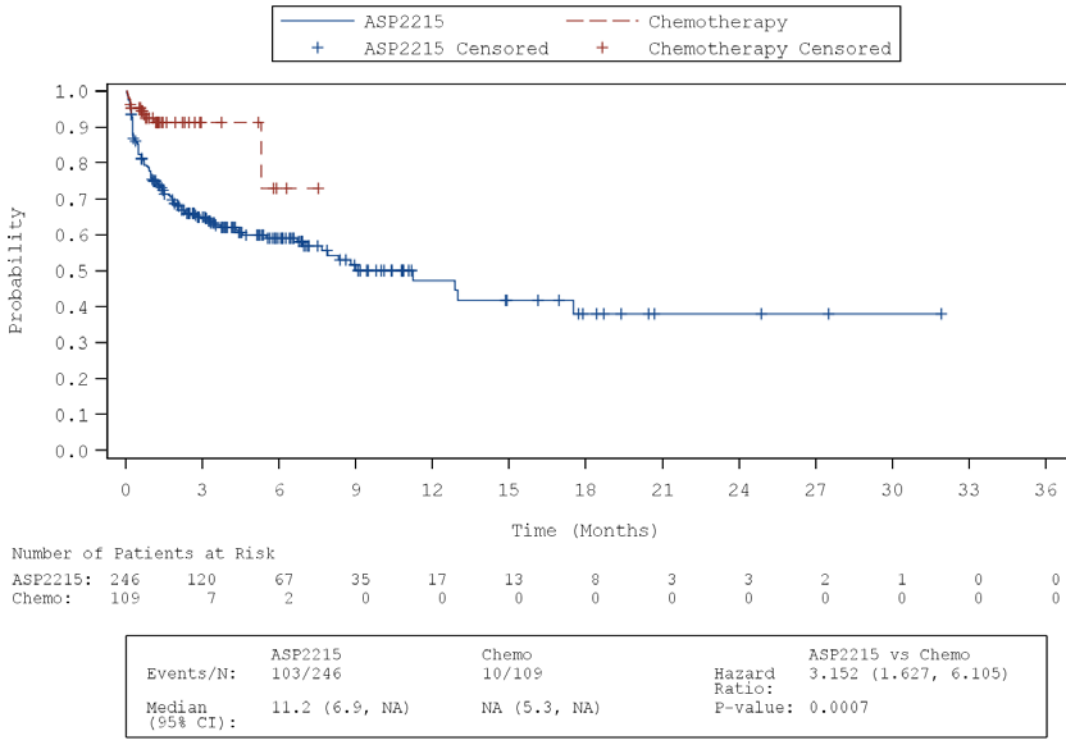


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 19 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Alanine aminotransferase increased



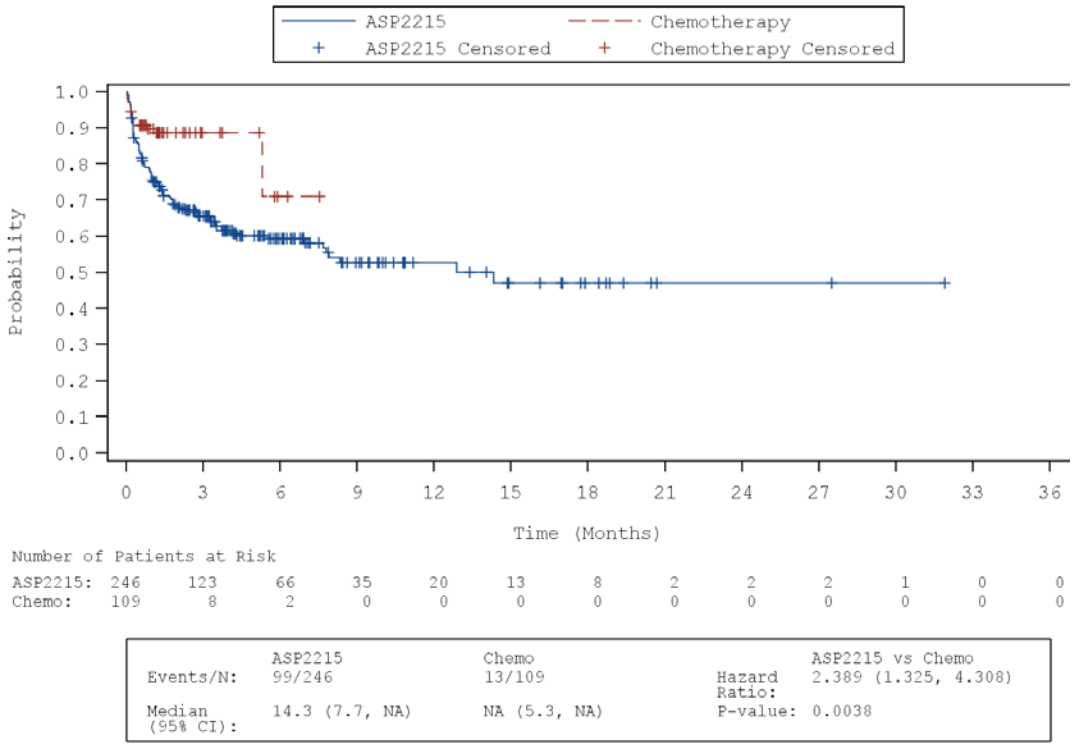
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	103/246	10/109	Hazard Ratio: 3.152 (1.627, 6.105)
Median (95% CI):	11.2 (6.9, NA)	NA (5.3, NA)	P-value: 0.0007

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Aspartate aminotransferase increased

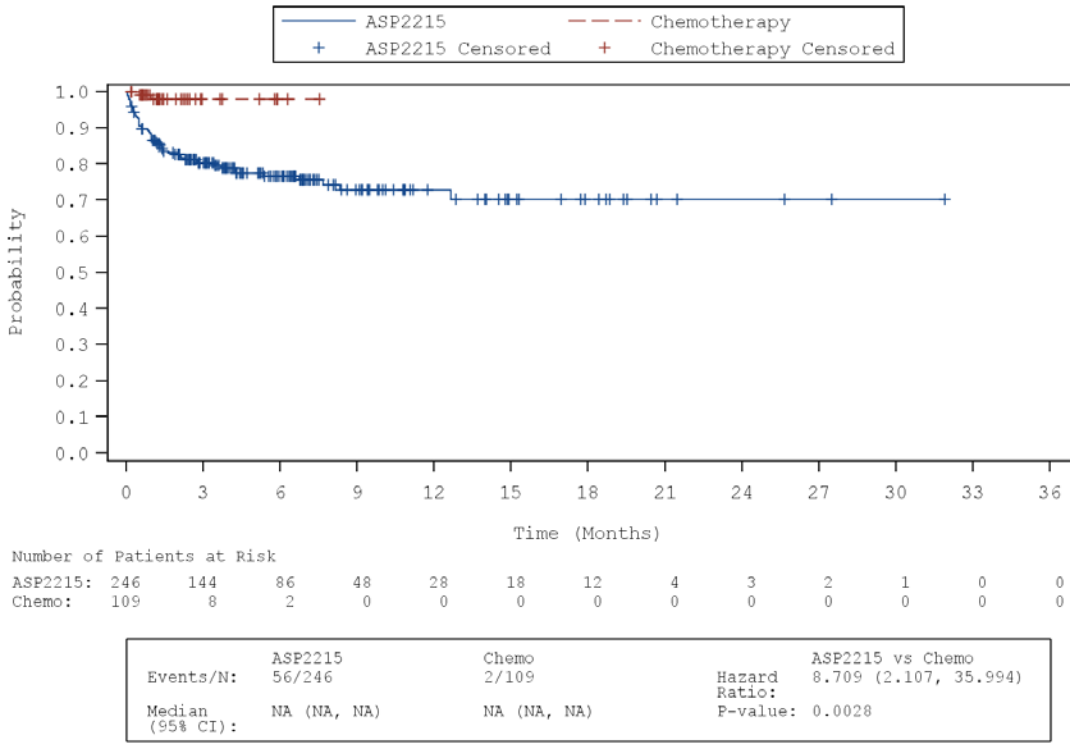


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 21 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Blood alkaline phosphatase increased

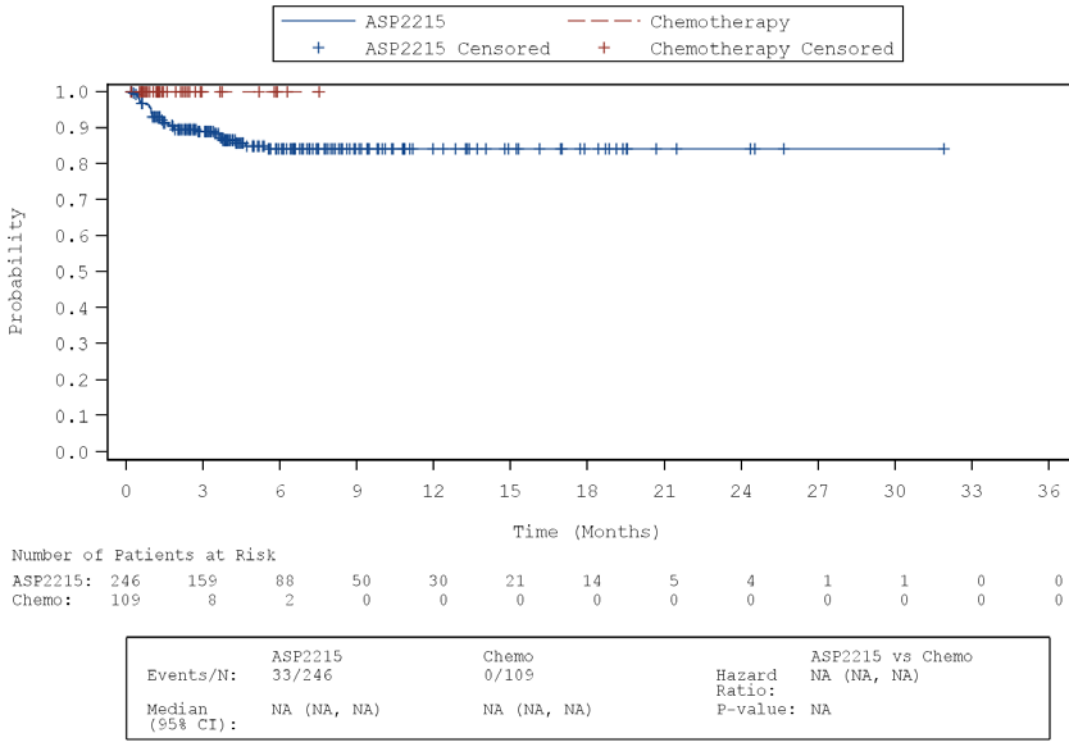


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 22 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Blood creatine phosphokinase increased

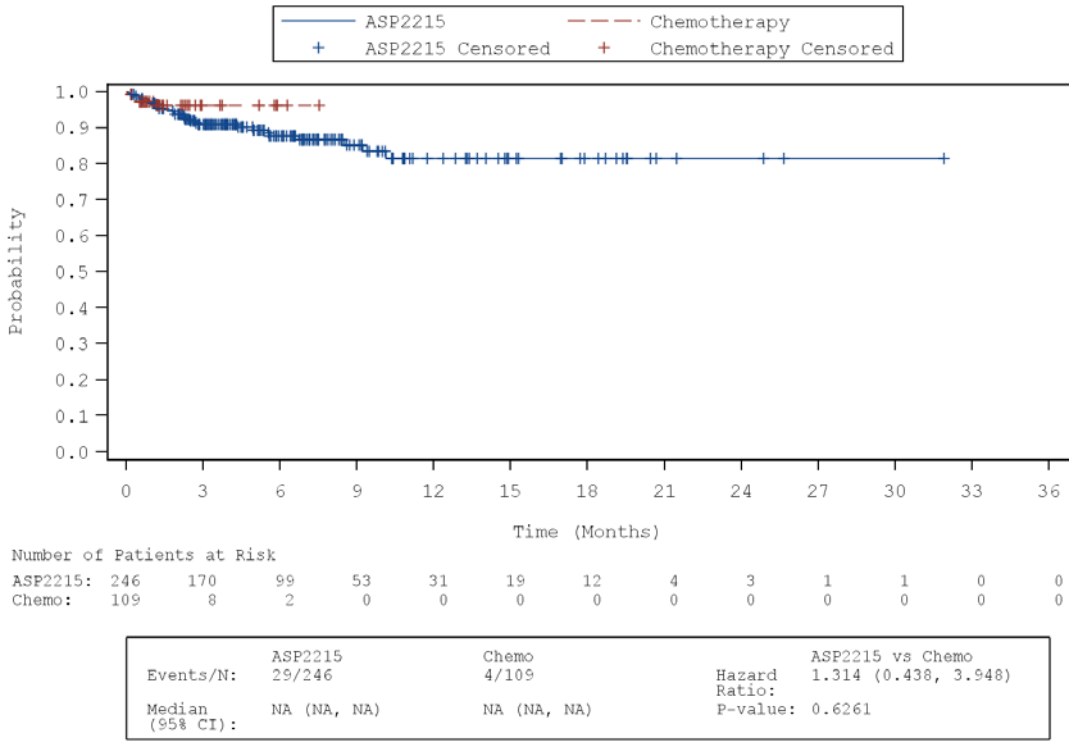


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 23 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Blood creatinine increased

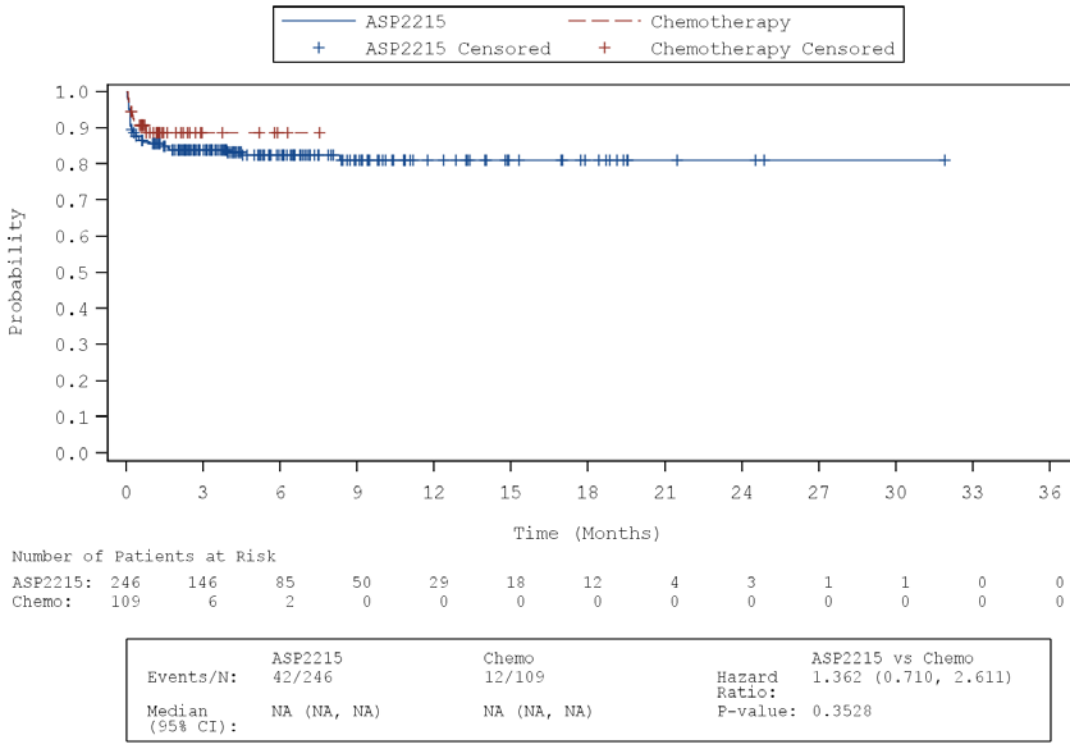


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 24 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Neutrophil count decreased

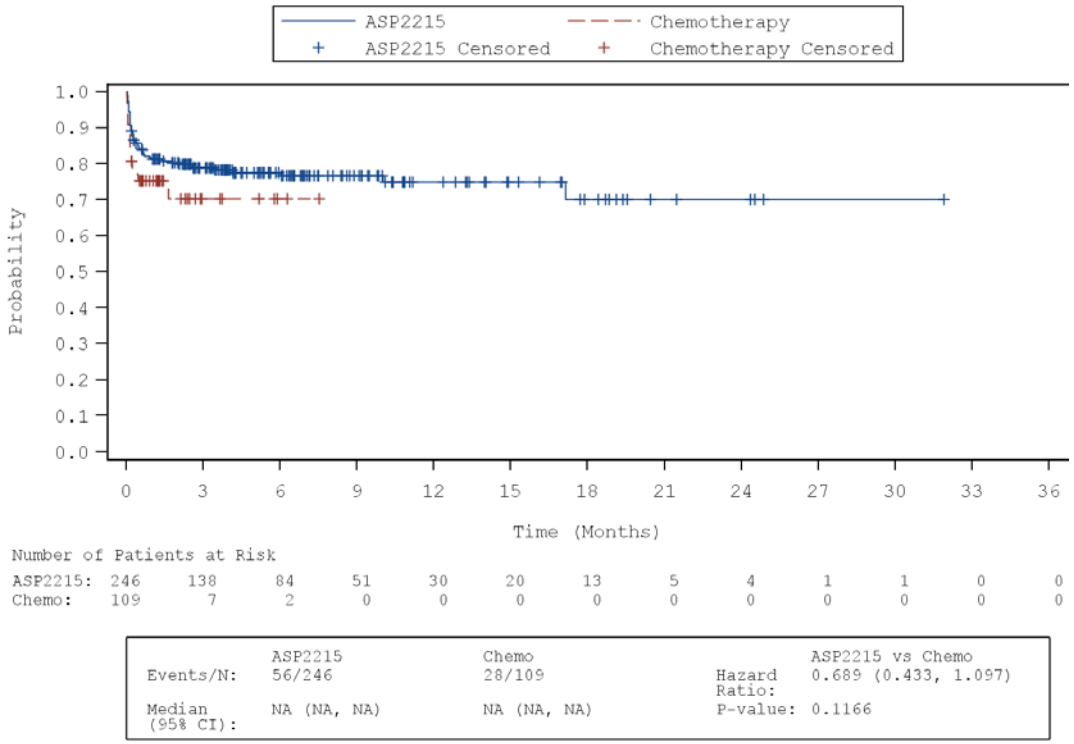


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 25 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Platelet count decreased

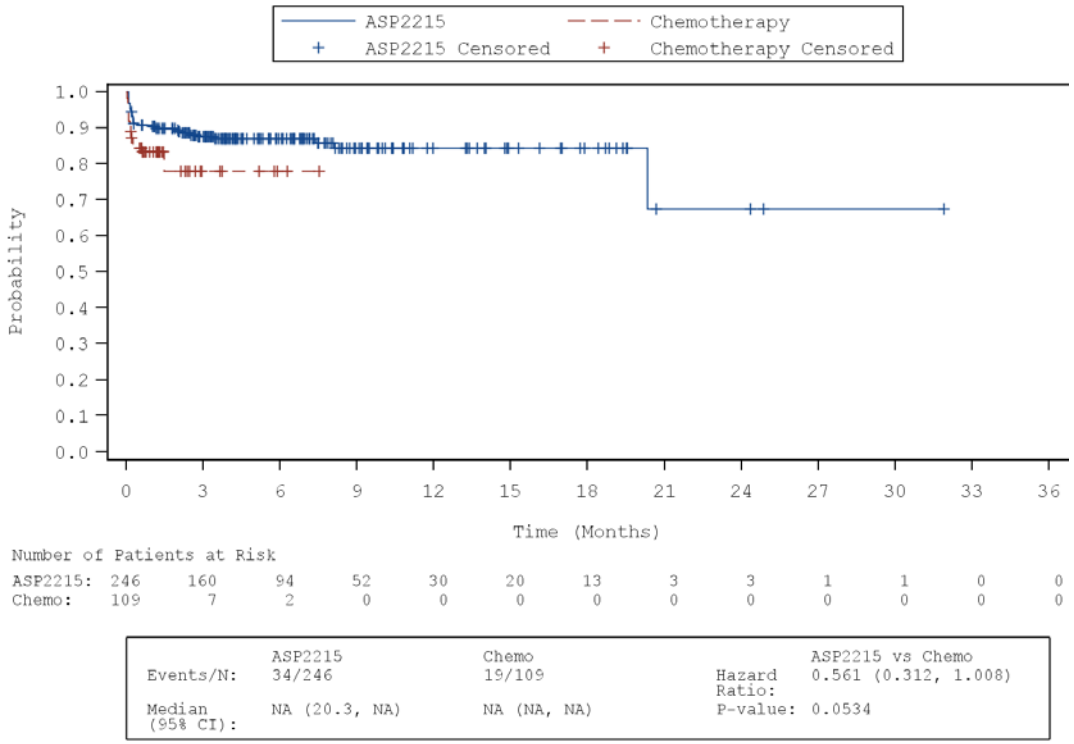


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 26 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: White blood cell count decreased

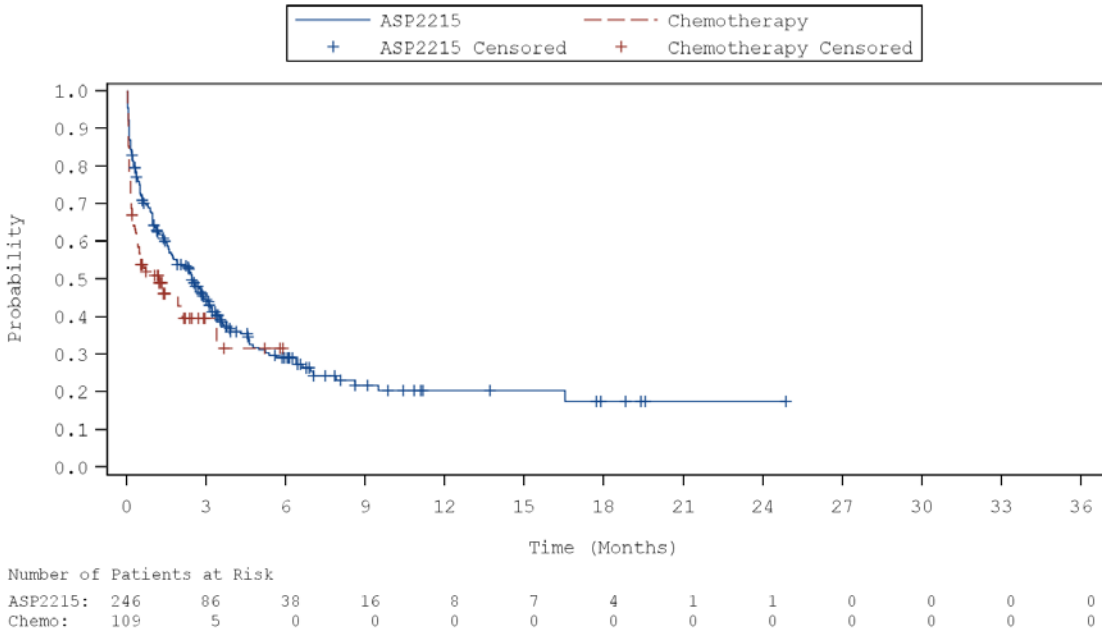


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 27 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders



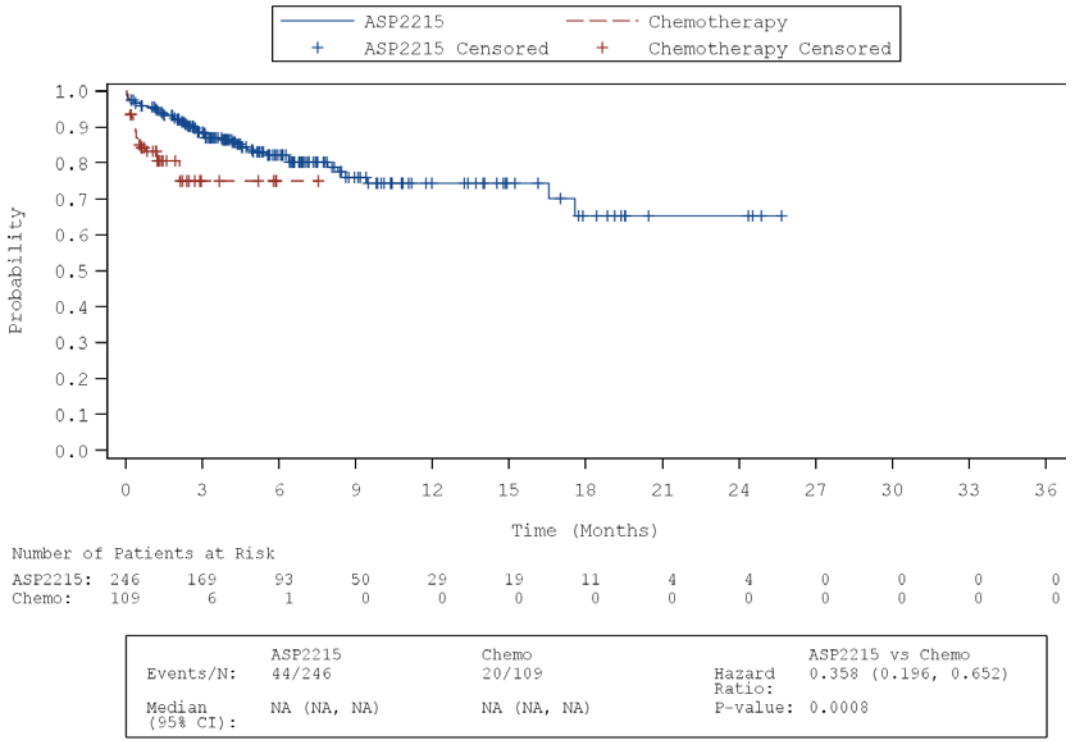
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	165/246	58/109	Hazard Ratio:	0.694 (0.508, 0.949)
Median (95% CI):	2.5 (1.7, 3.1)	1.2 (0.4, 3.4)	P-value:	0.0222

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Decreased appetite



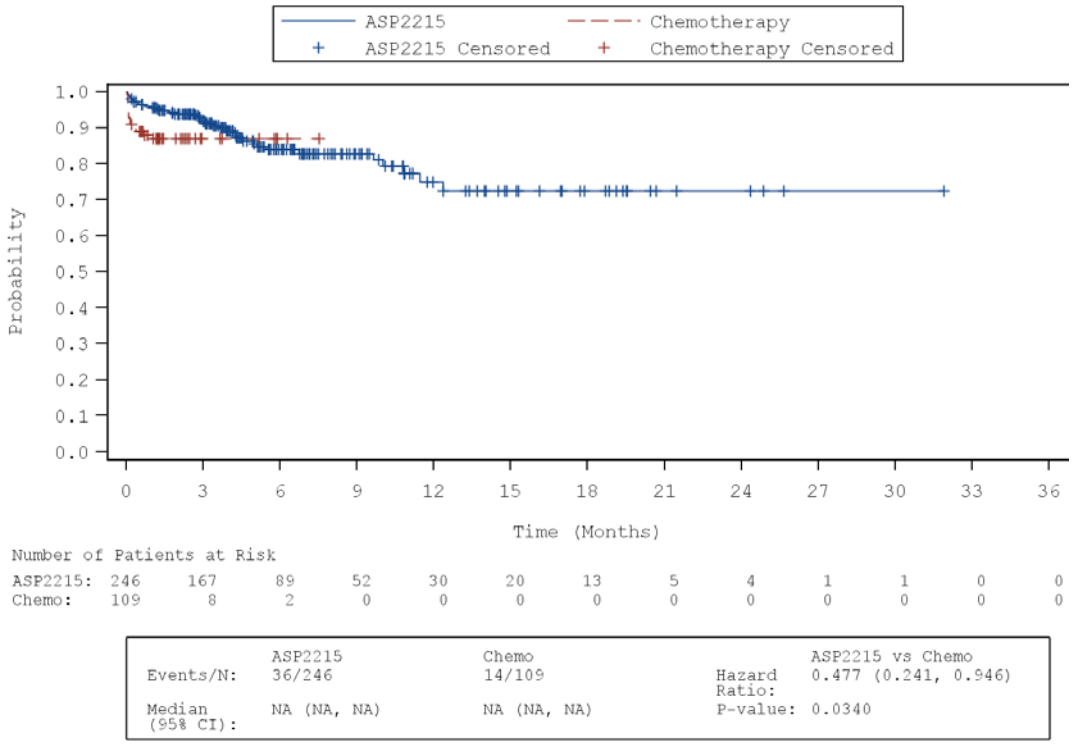
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	44/246	20/109	Hazard Ratio:	0.358 (0.196, 0.652)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value:	0.0008

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hyperglycaemia

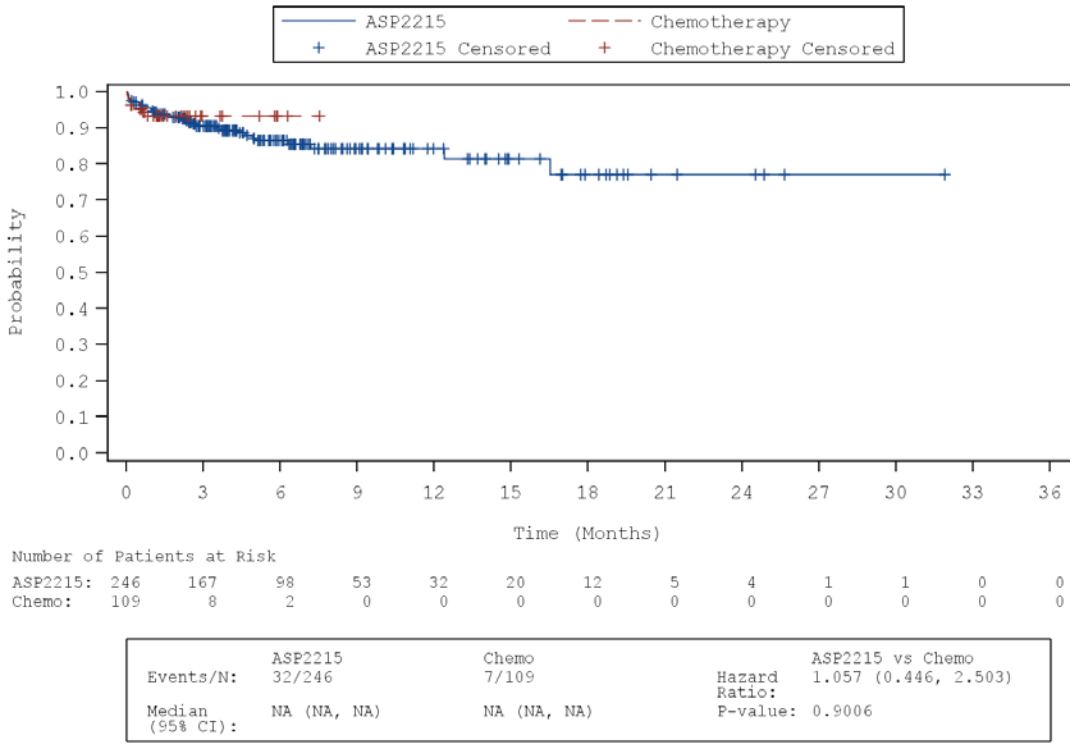


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 30 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hypoalbuminaemia

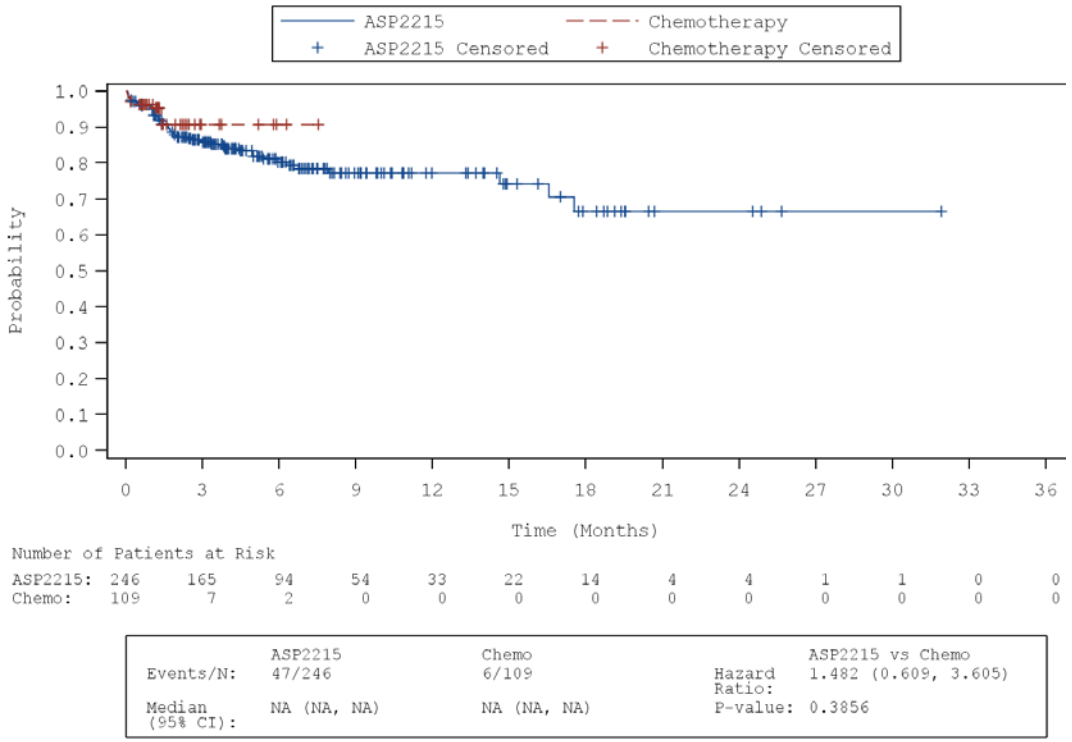


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 31 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hypocalcaemia



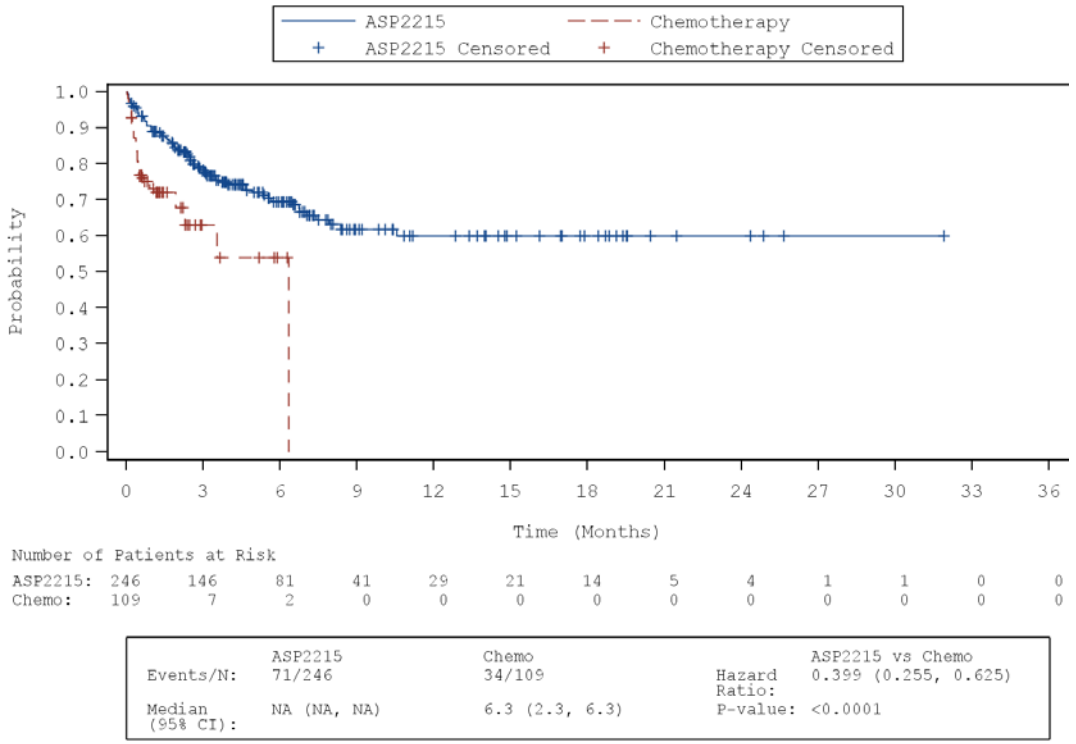
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	47/246	6/109	Hazard Ratio: 1.482 (0.609, 3.605)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value: 0.3856

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 32 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hypokalaemia

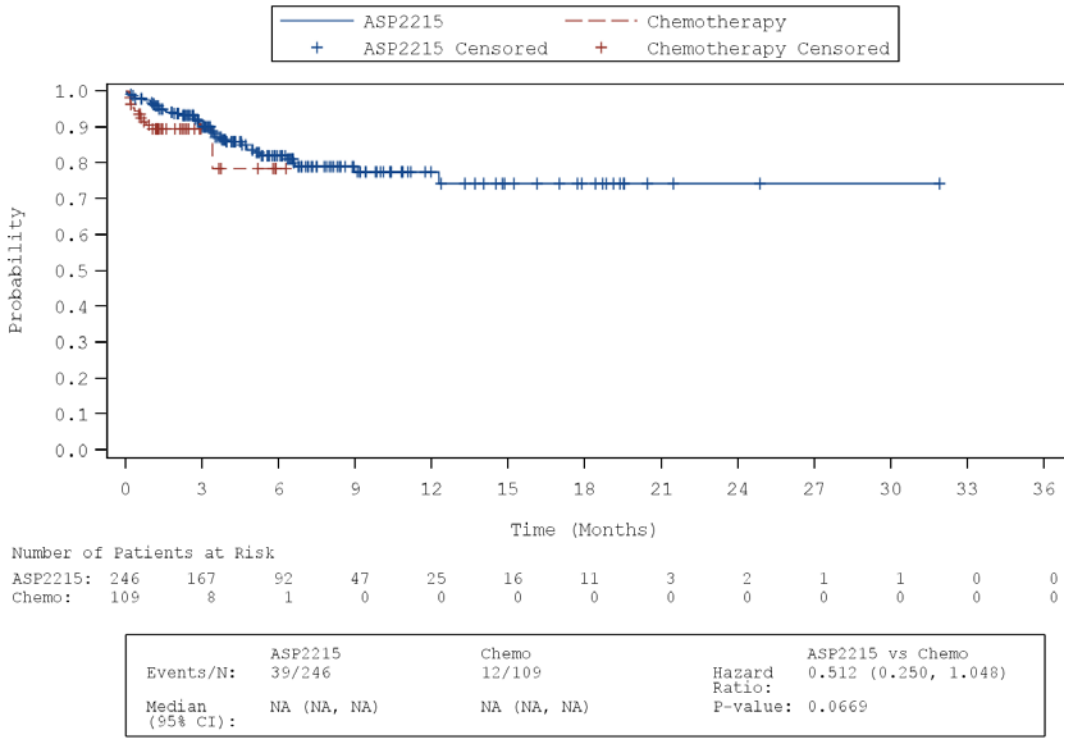


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 33 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hypomagnesaemia

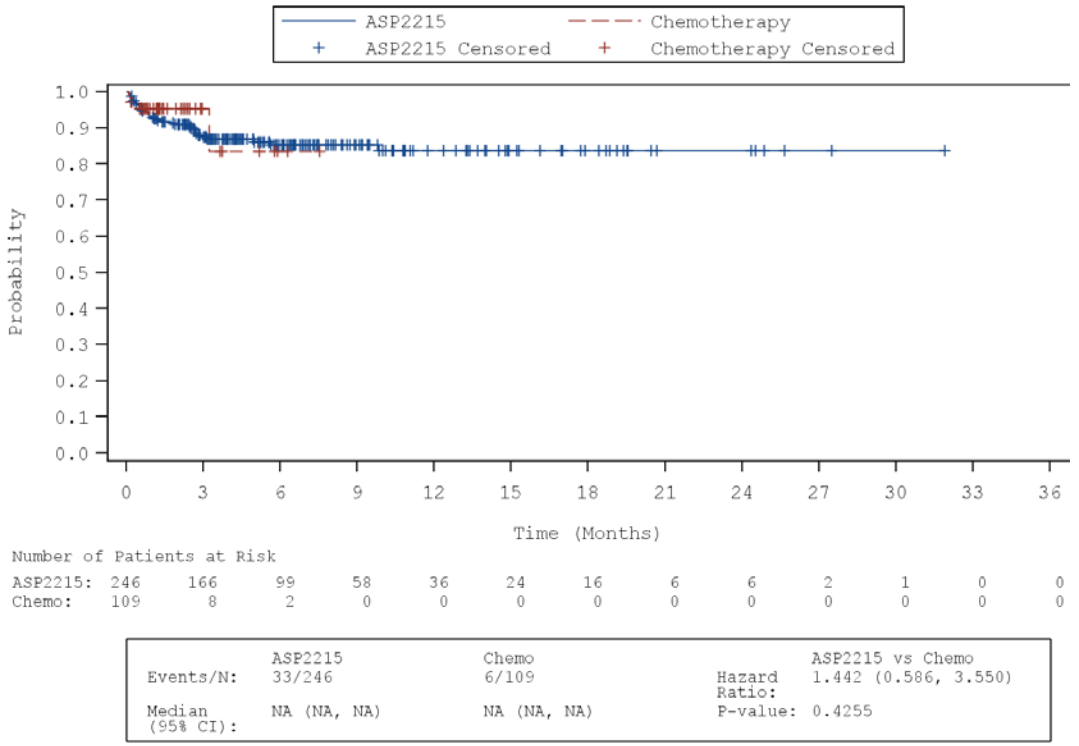


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 34 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hyponatraemia

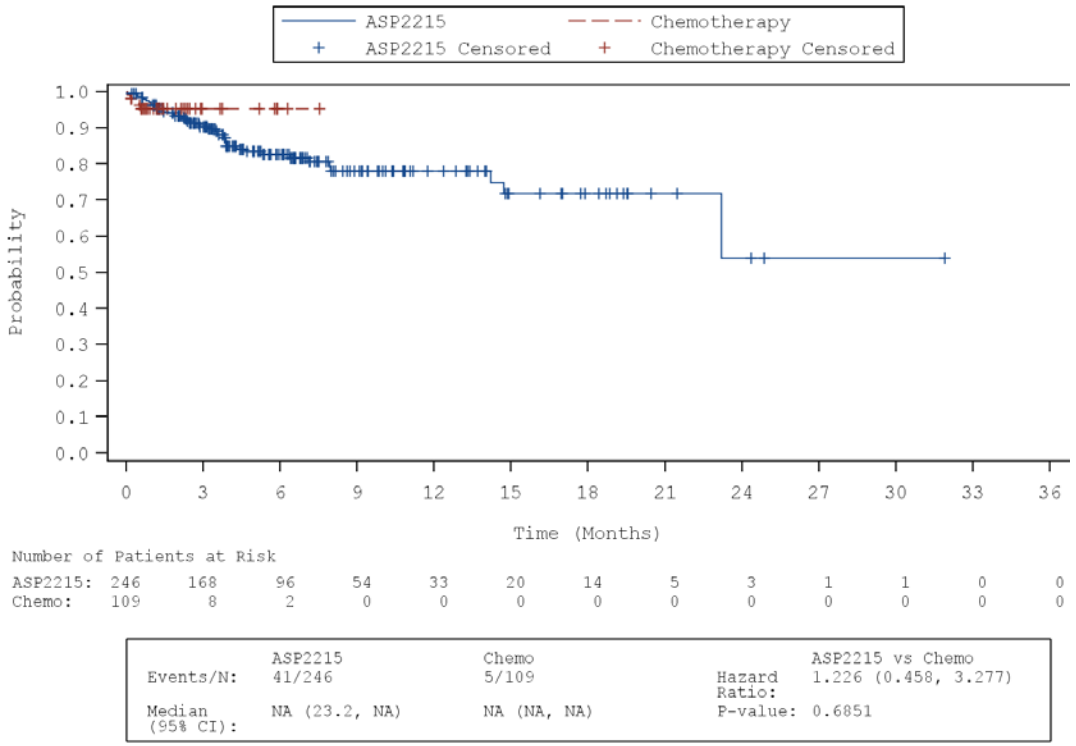


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 35 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hypophosphataemia

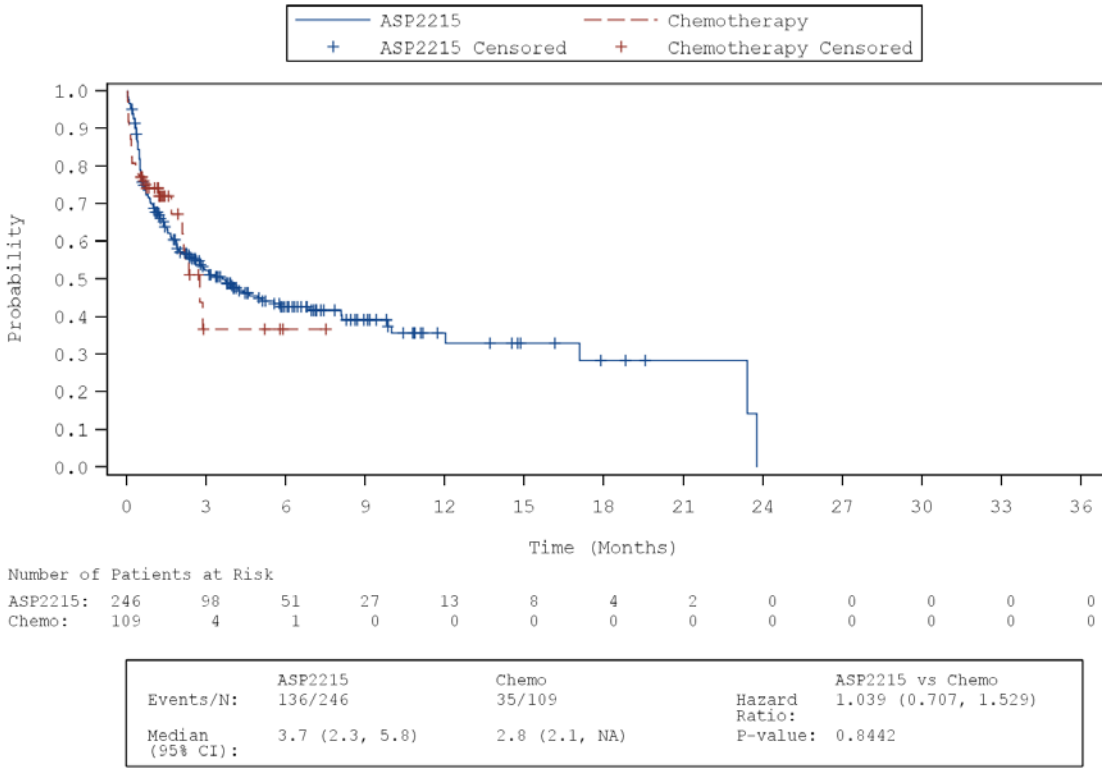


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 36 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders



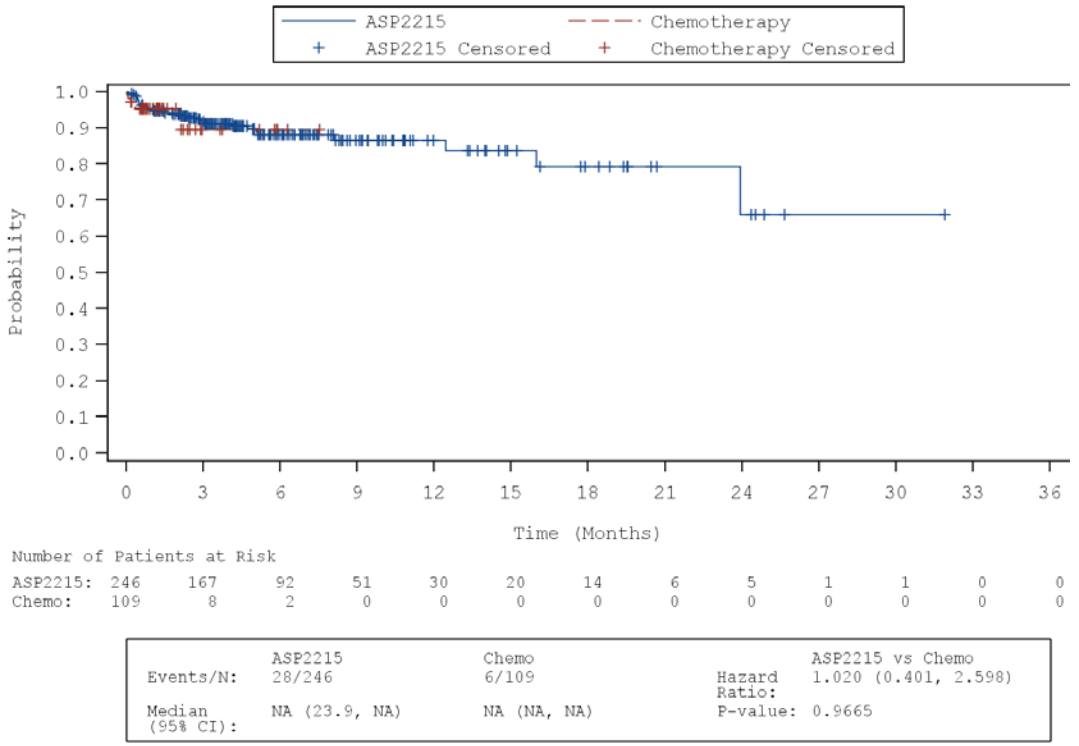
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	136/246	35/109	Hazard Ratio:	1.039 (0.707, 1.529)
Median (95% CI):	3.7 (2.3, 5.8)	2.8 (2.1, NA)	P-value:	0.8442

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 37 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders
PT: Arthralgia

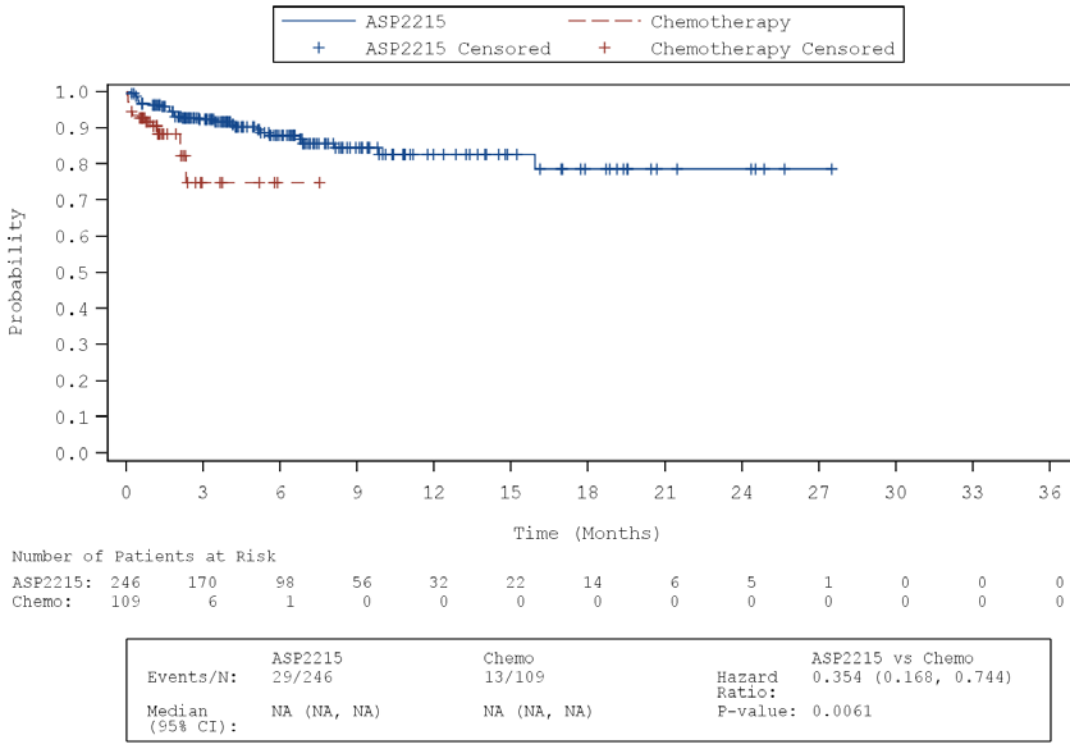


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 38 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders
PT: Back pain

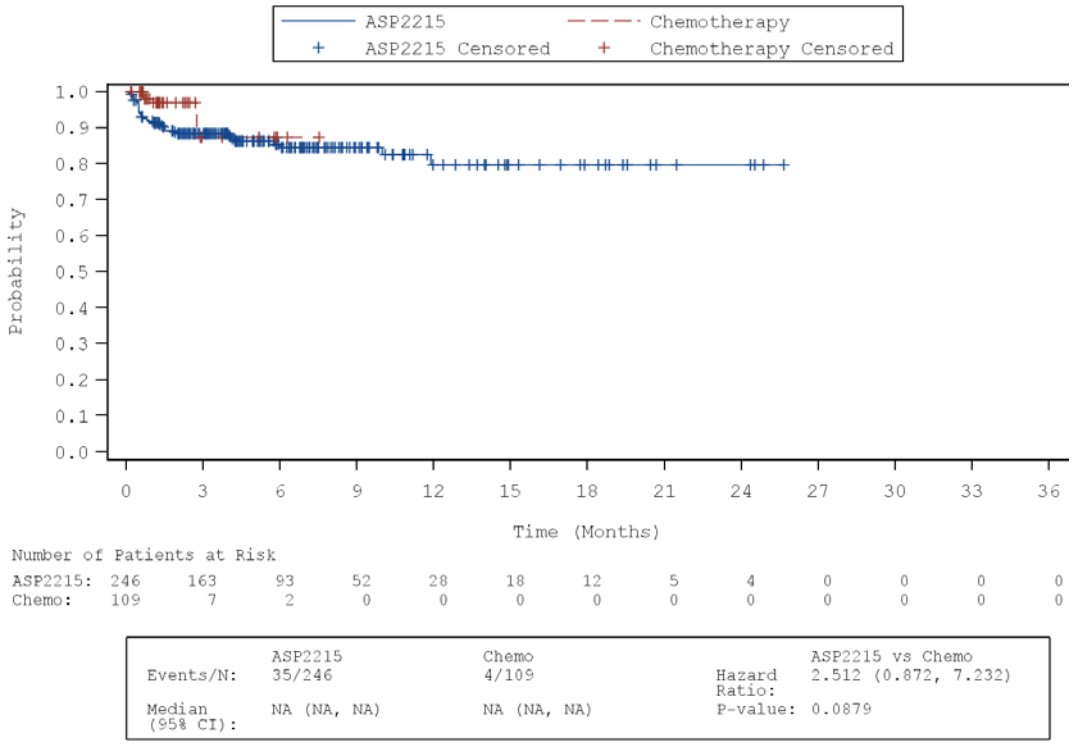


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 39 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders
PT: Myalgia

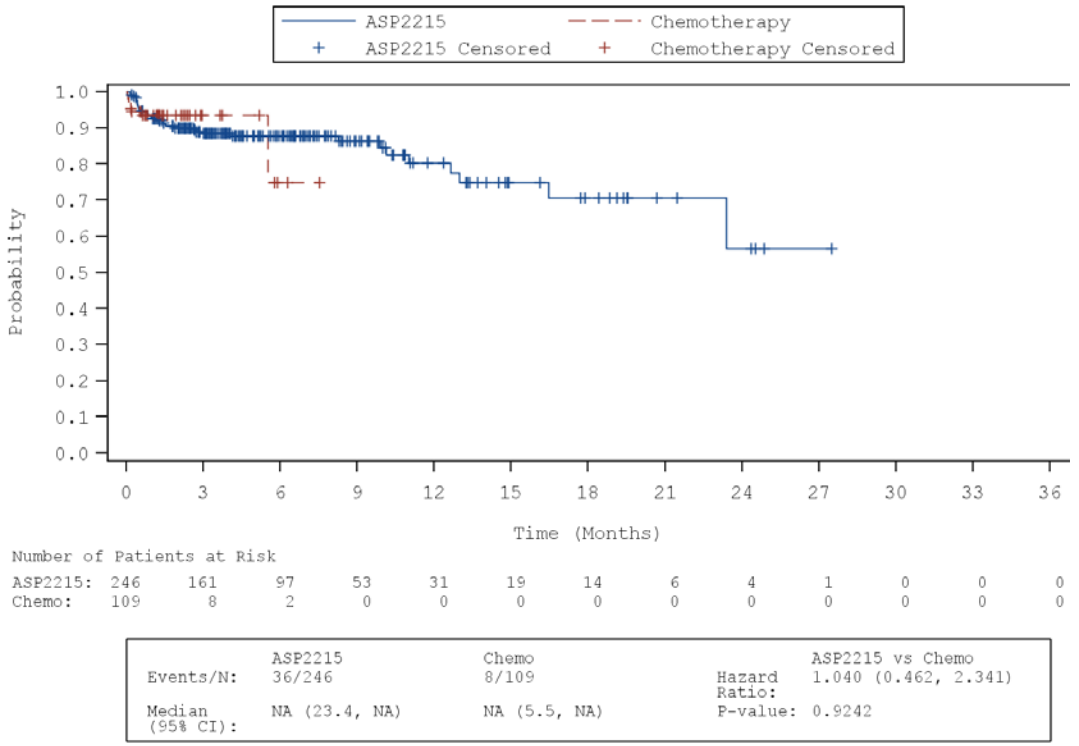


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 40 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders
PT: Pain in extremity



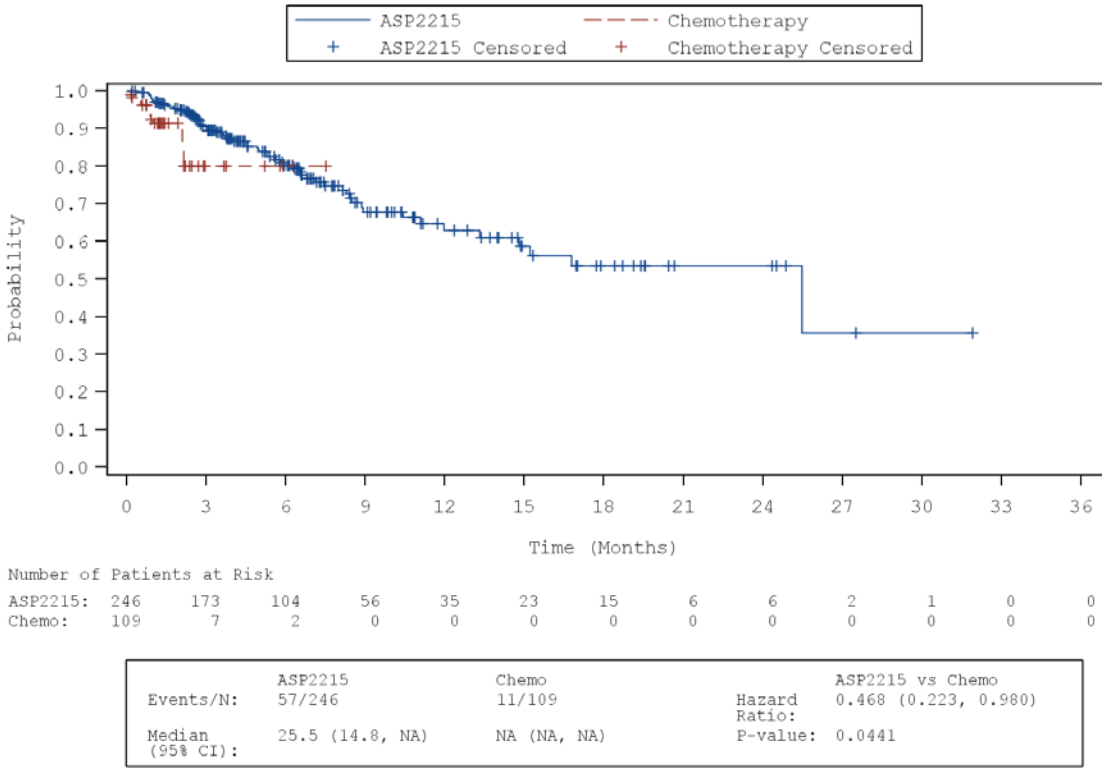
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	36/246	8/109	Hazard Ratio:	1.040 (0.462, 2.341)
Median (95% CI):	NA (23.4, NA)	NA (5.5, NA)	P-value:	0.9242

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 41 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



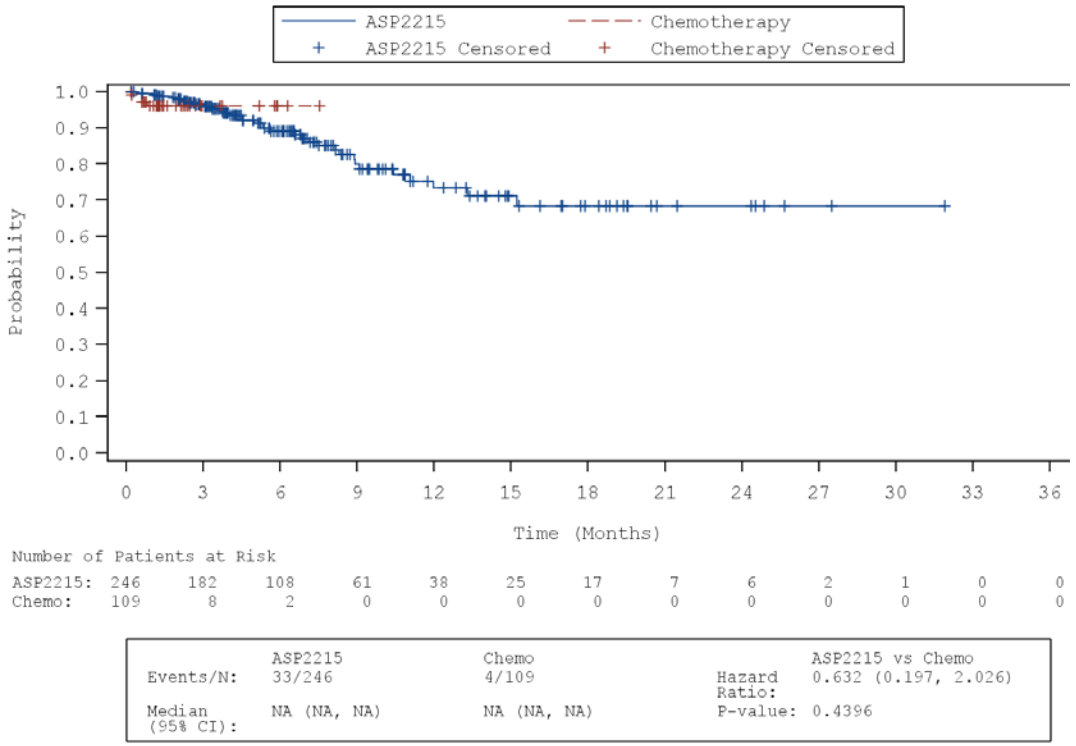
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	57/246	11/109	Hazard Ratio:	0.468 (0.223, 0.980)
Median (95% CI):	25.5 (14.8, NA)	NA (NA, NA)	P-value:	0.0441

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 42 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
PT: Acute myeloid leukaemia

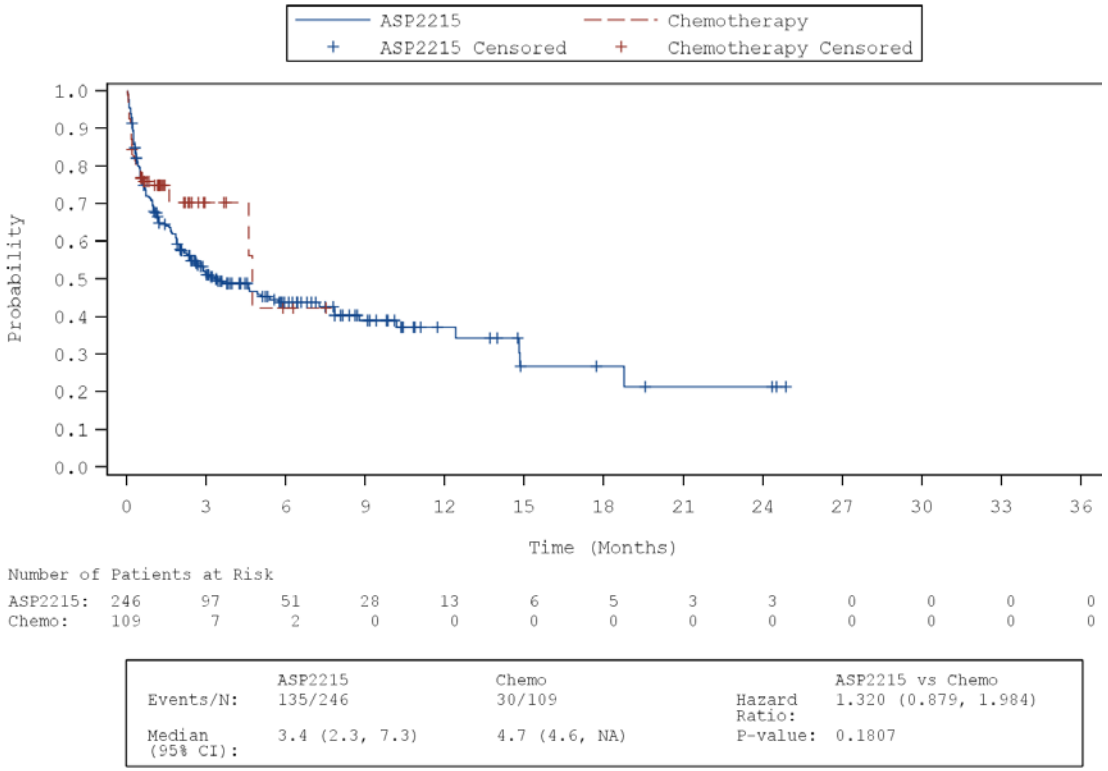


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 43 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Nervous system disorders



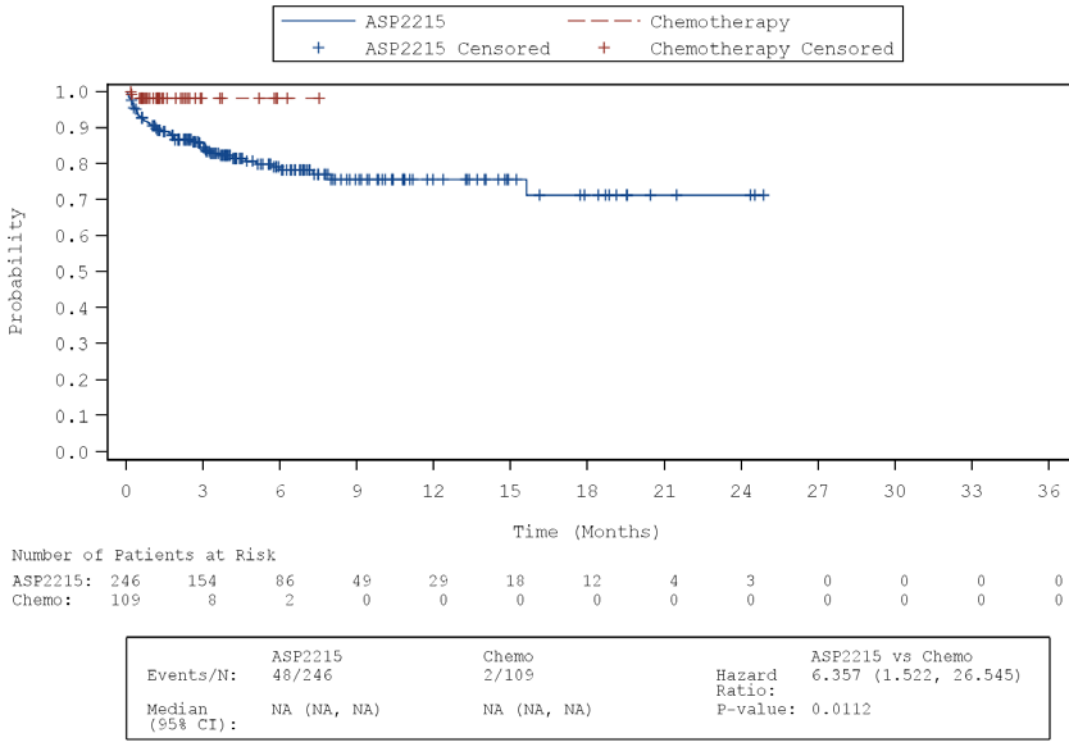
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	135/246	30/109	Hazard Ratio:	1.320 (0.879, 1.984)
Median (95% CI):	3.4 (2.3, 7.3)	4.7 (4.6, NA)	P-value:	0.1807

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 44 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Nervous system disorders
PT: Dizziness

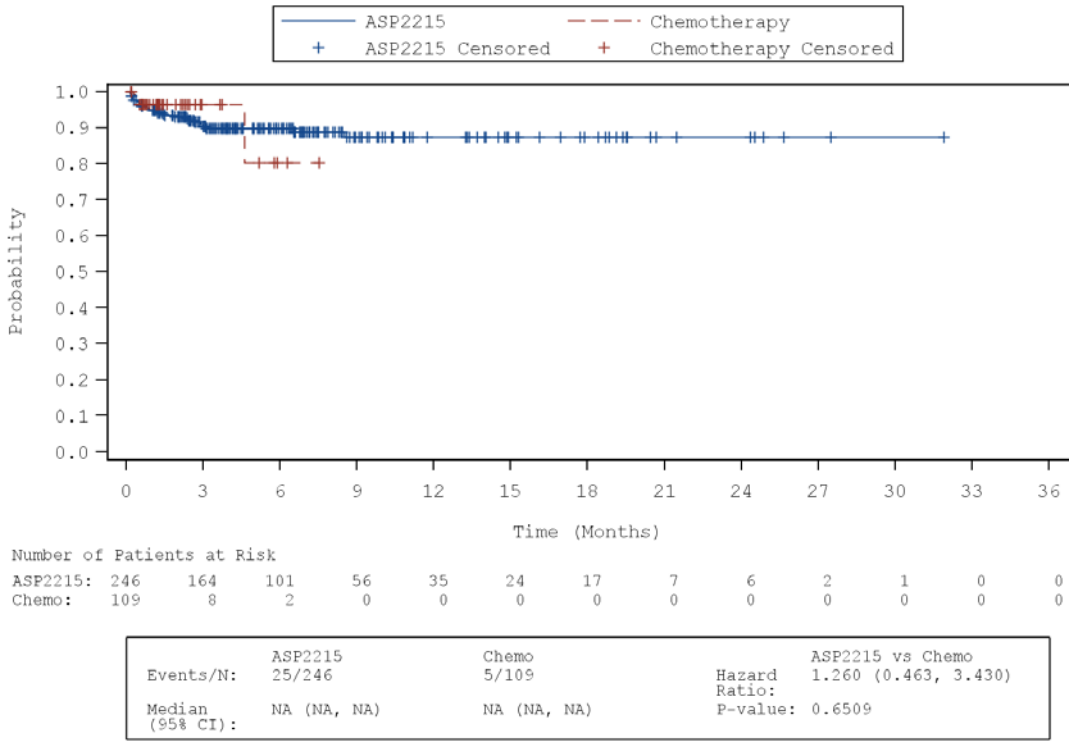


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 45 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Nervous system disorders
PT: Dysgeusia

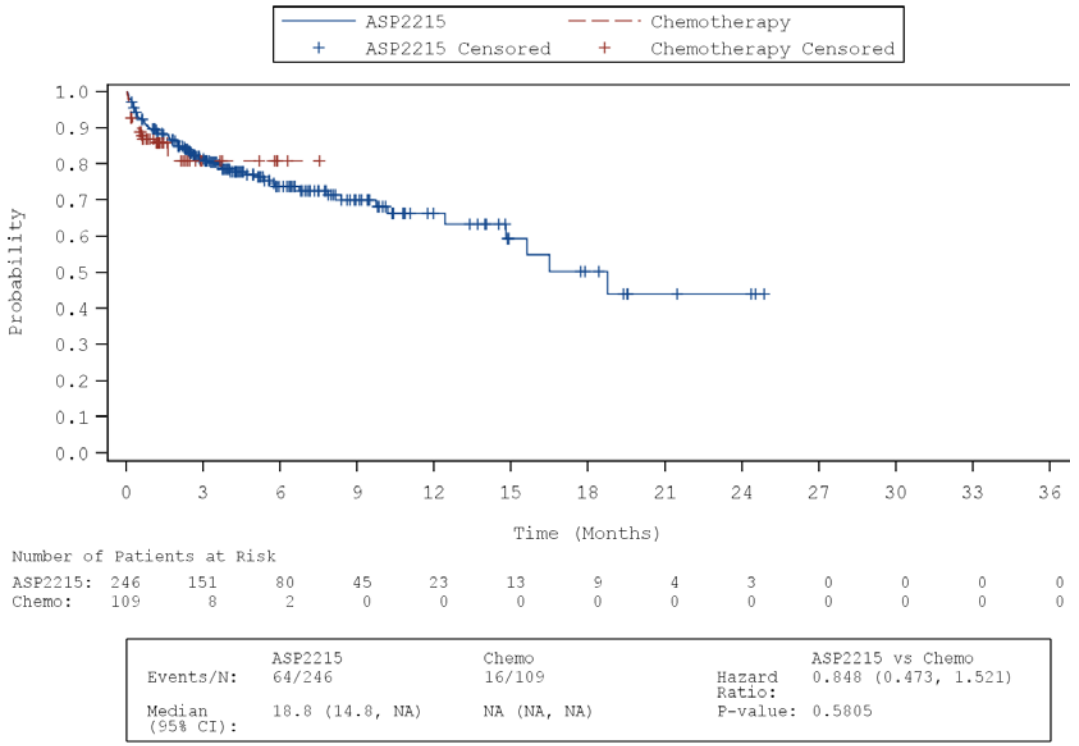


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 46 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Nervous system disorders
PT: Headache

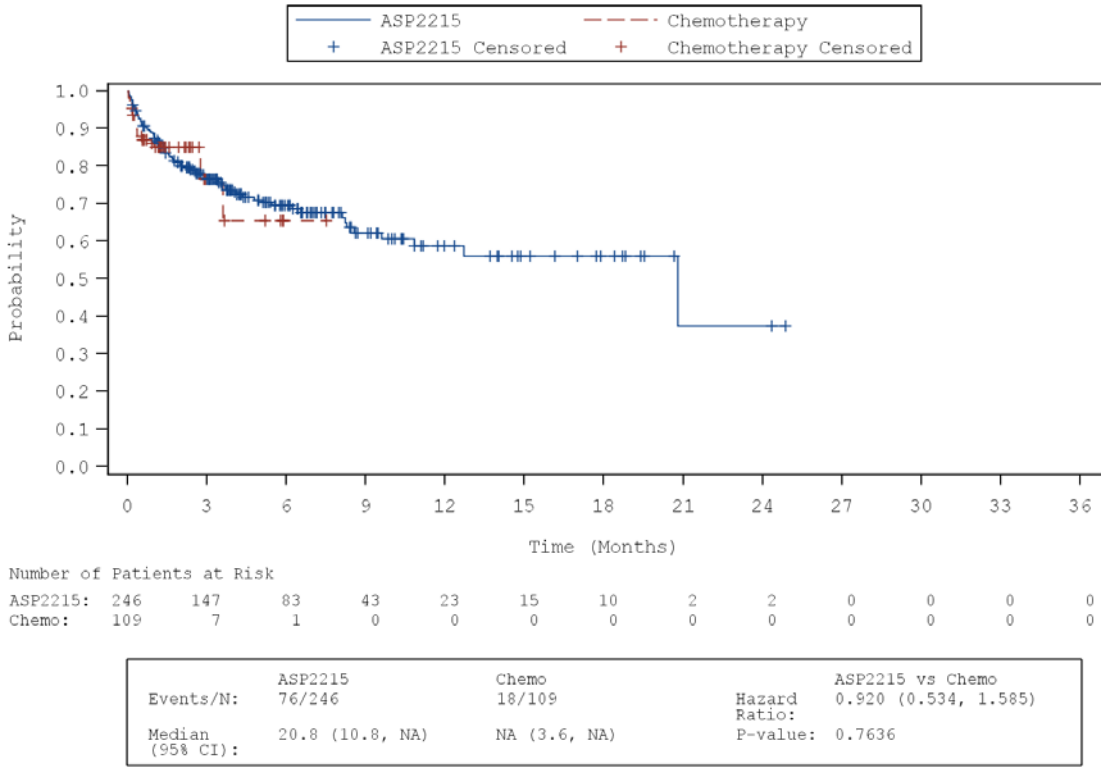


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 47 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Psychiatric disorders



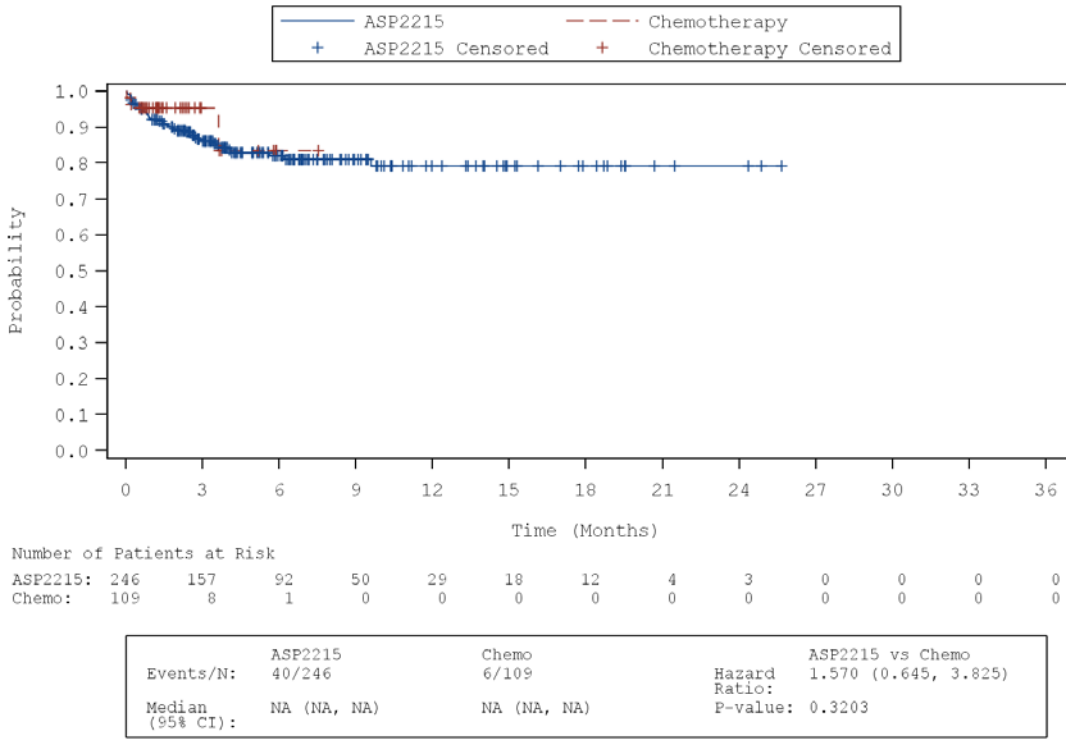
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	76/246	18/109	Hazard Ratio:	0.920 (0.534, 1.585)
Median (95% CI):	20.8 (10.8, NA)	NA (3.6, NA)	P-value:	0.7636

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Psychiatric disorders
PT: Insomnia

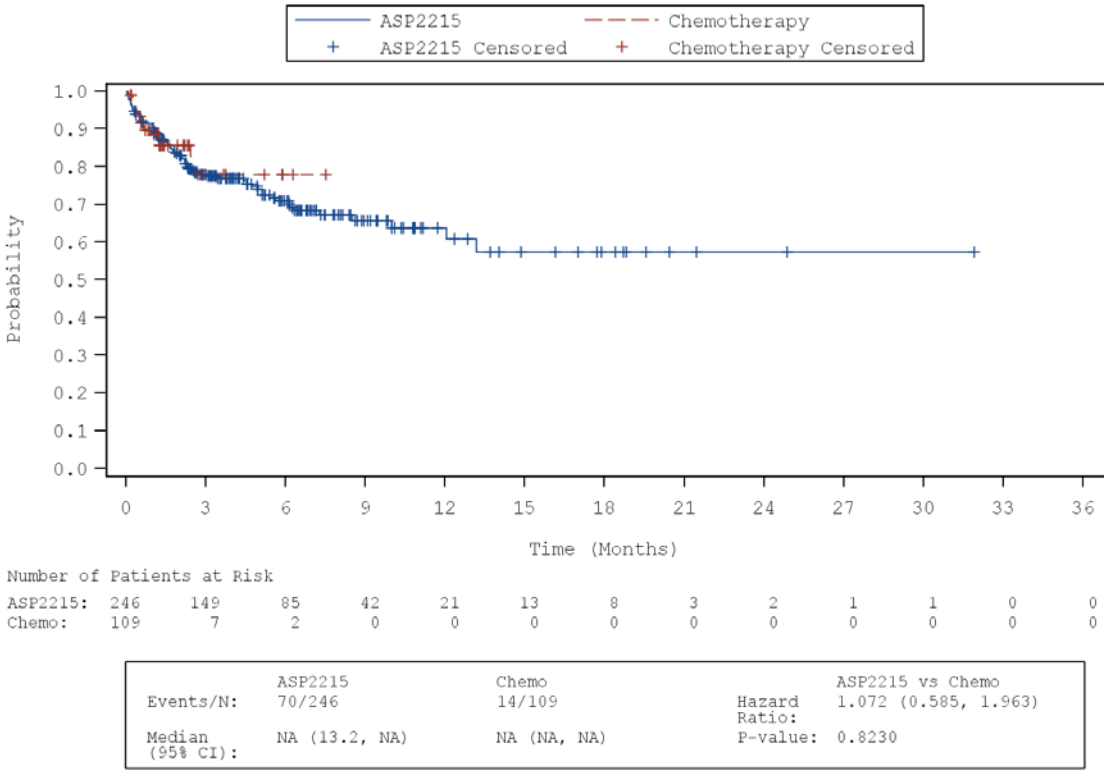


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 49 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Renal and urinary disorders

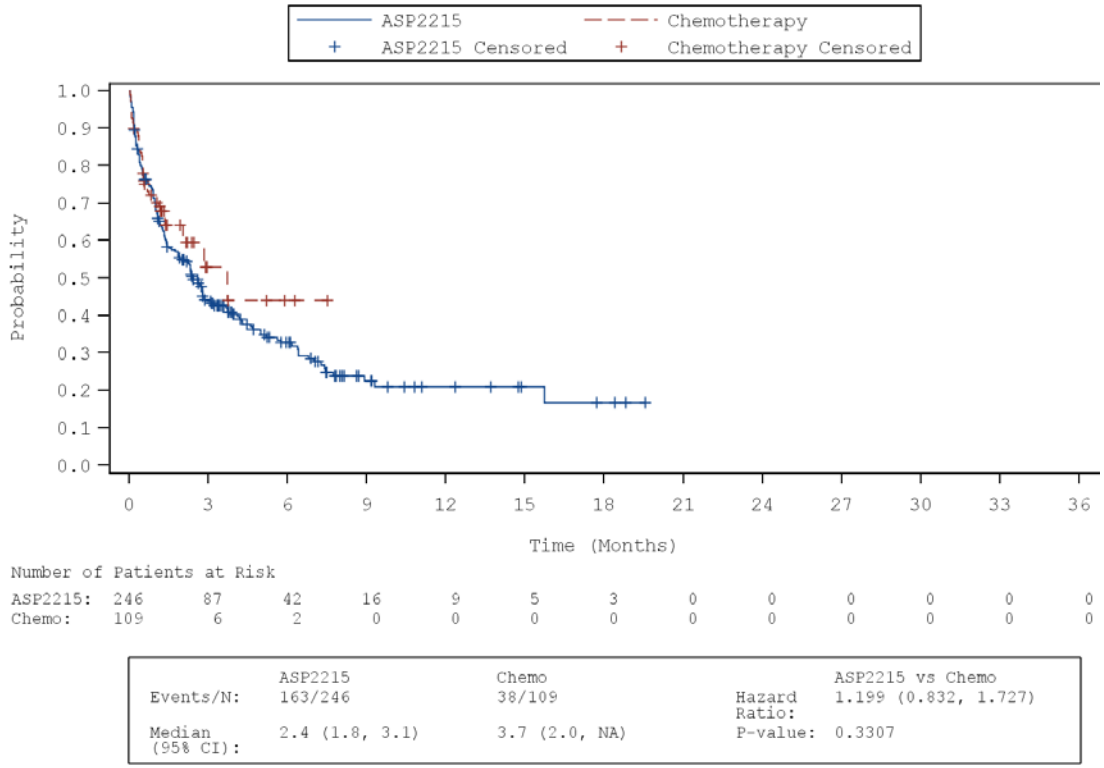


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

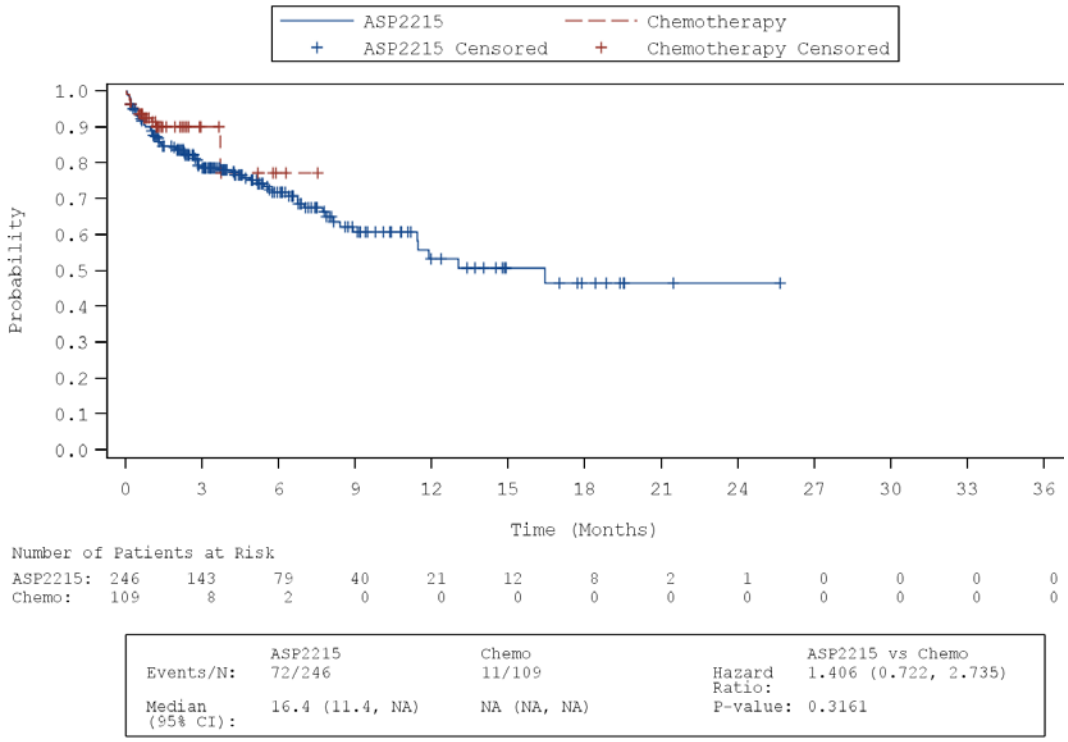


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 51 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
PT: Cough



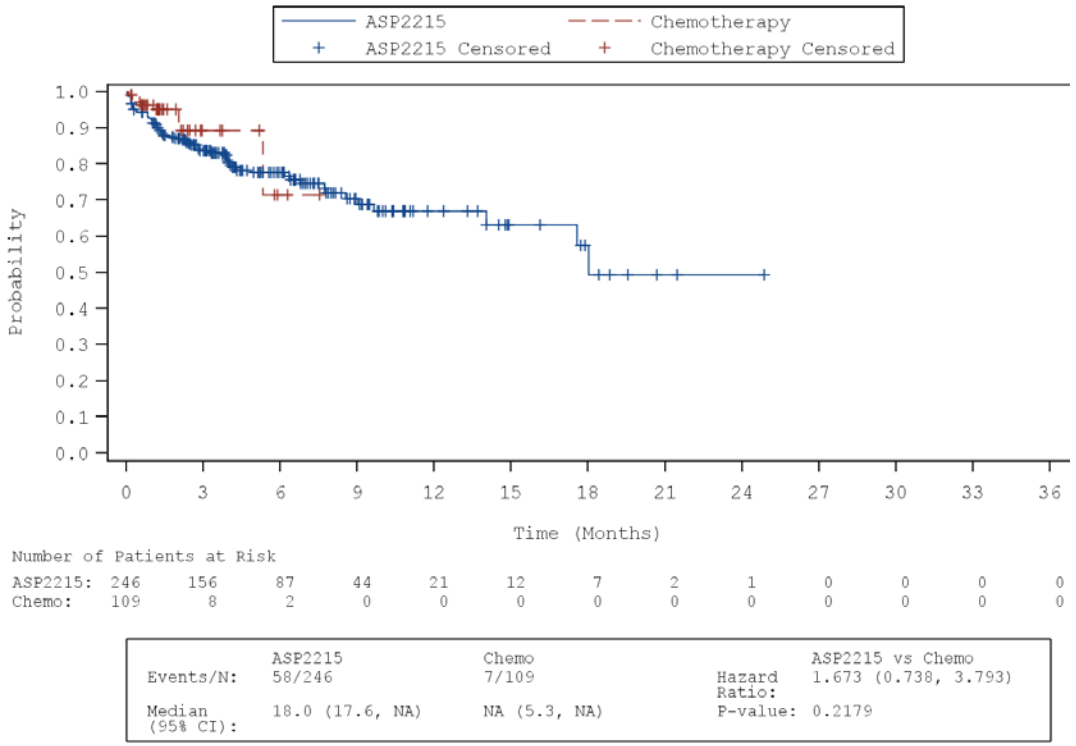
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	72/246	11/109	Hazard Ratio: 1.406 (0.722, 2.735)
Median (95% CI):	16.4 (11.4, NA)	NA (NA, NA)	P-value: 0.3161

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 52 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
PT: Dyspnoea

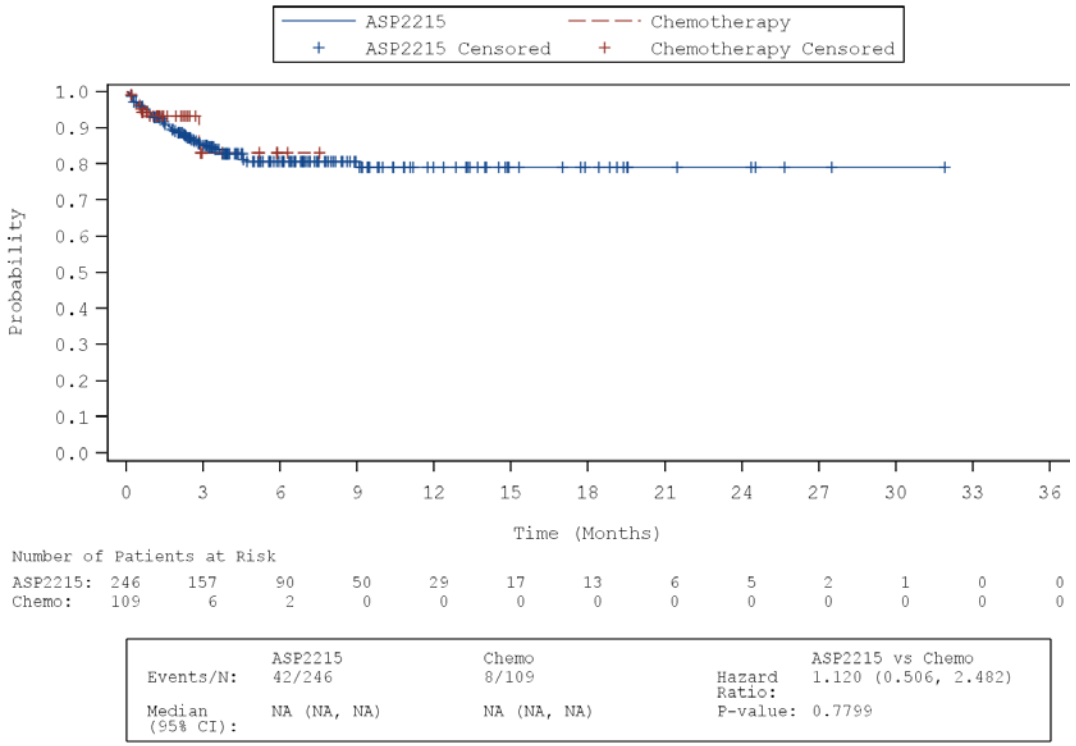


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 53 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
PT: Epistaxis

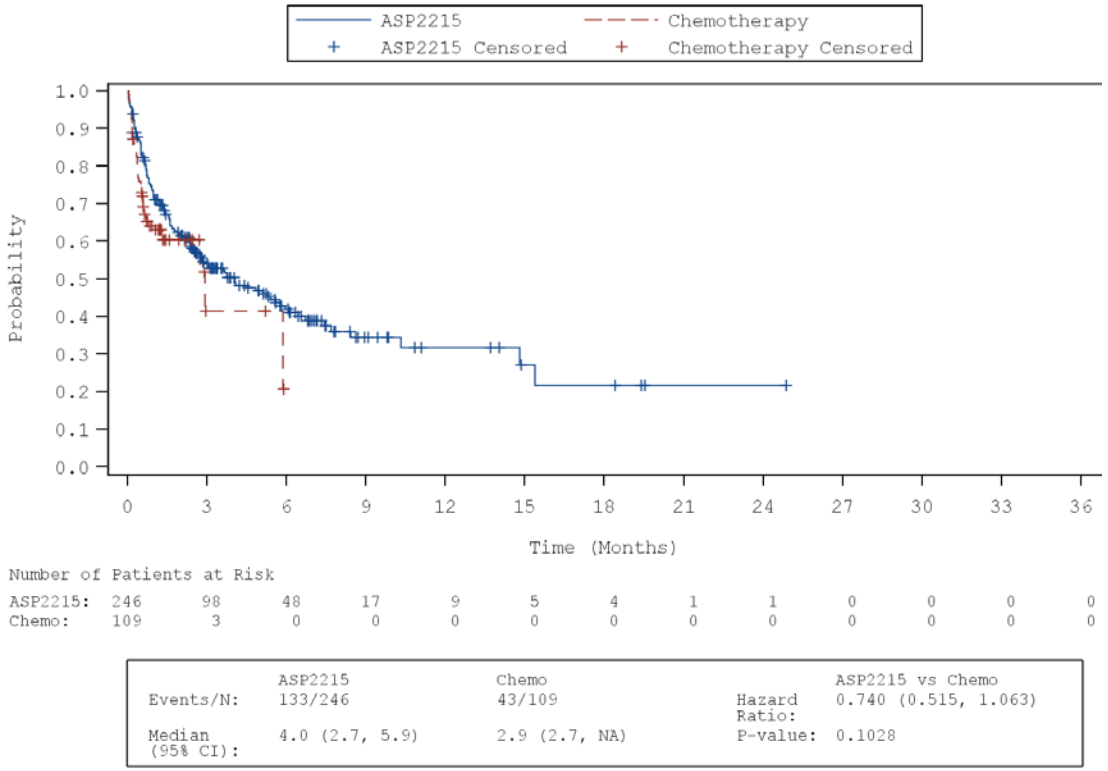


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 54 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders



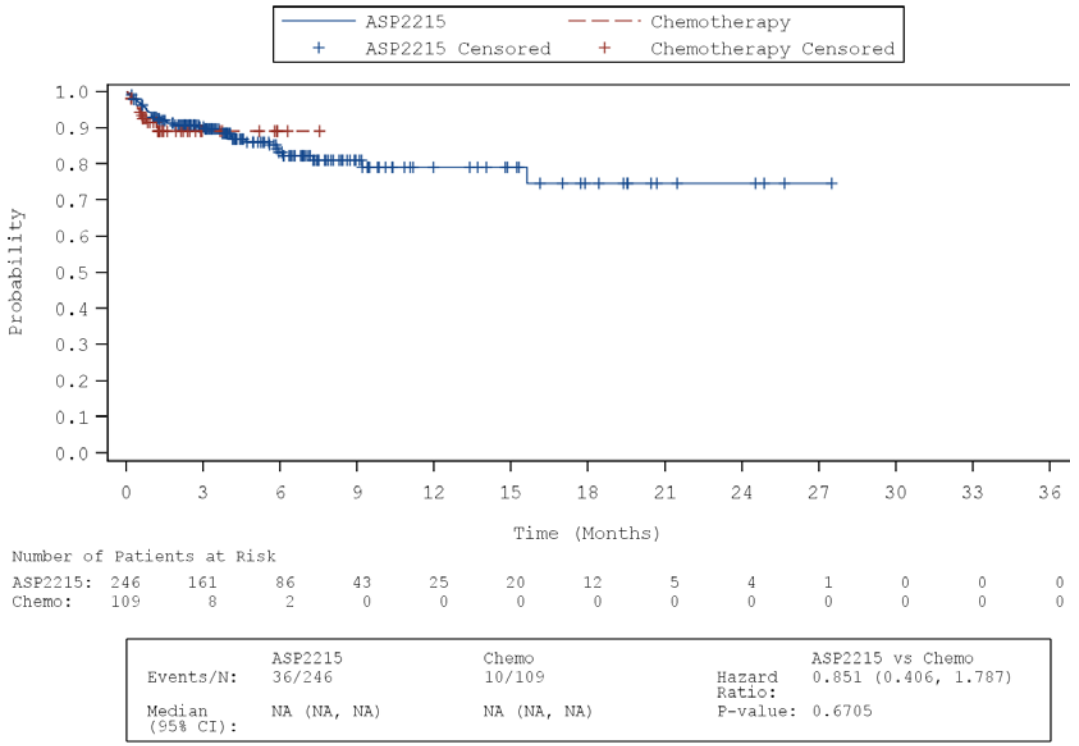
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	133/246	43/109	Hazard Ratio:	0.740 (0.515, 1.063)
Median (95% CI):	4.0 (2.7, 5.9)	2.9 (2.7, NA)	P-value:	0.1028

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 55 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders
PT: Rash

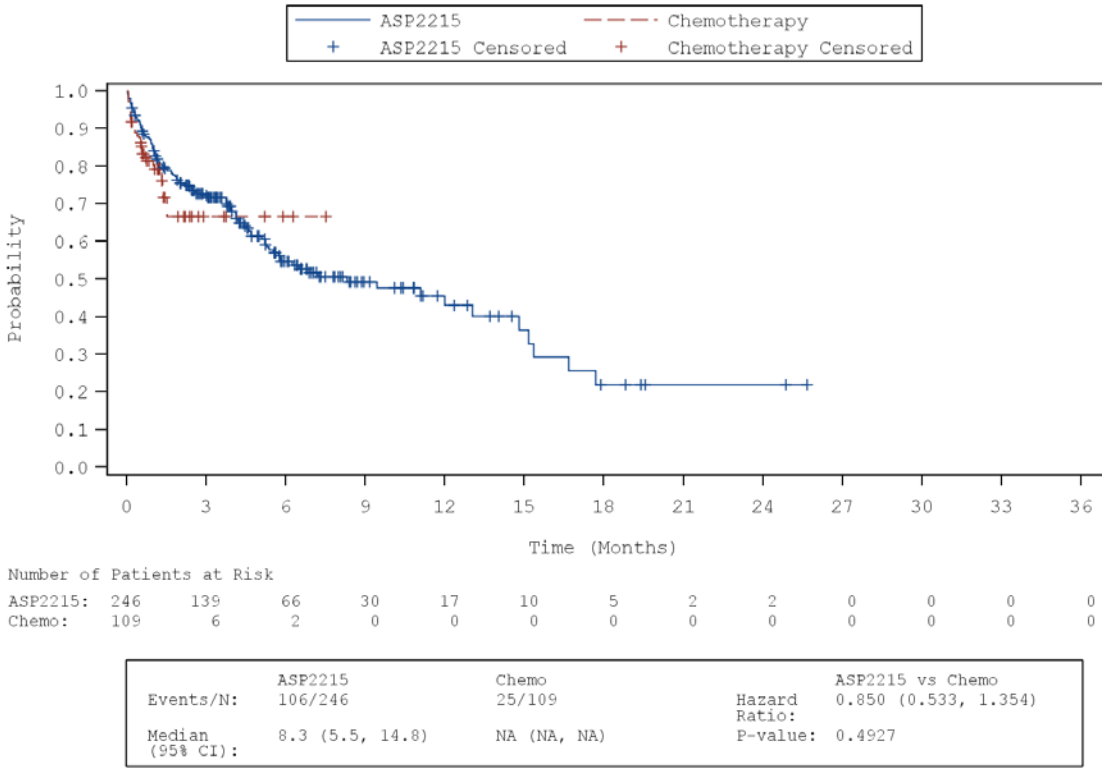


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 56 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Vascular disorders

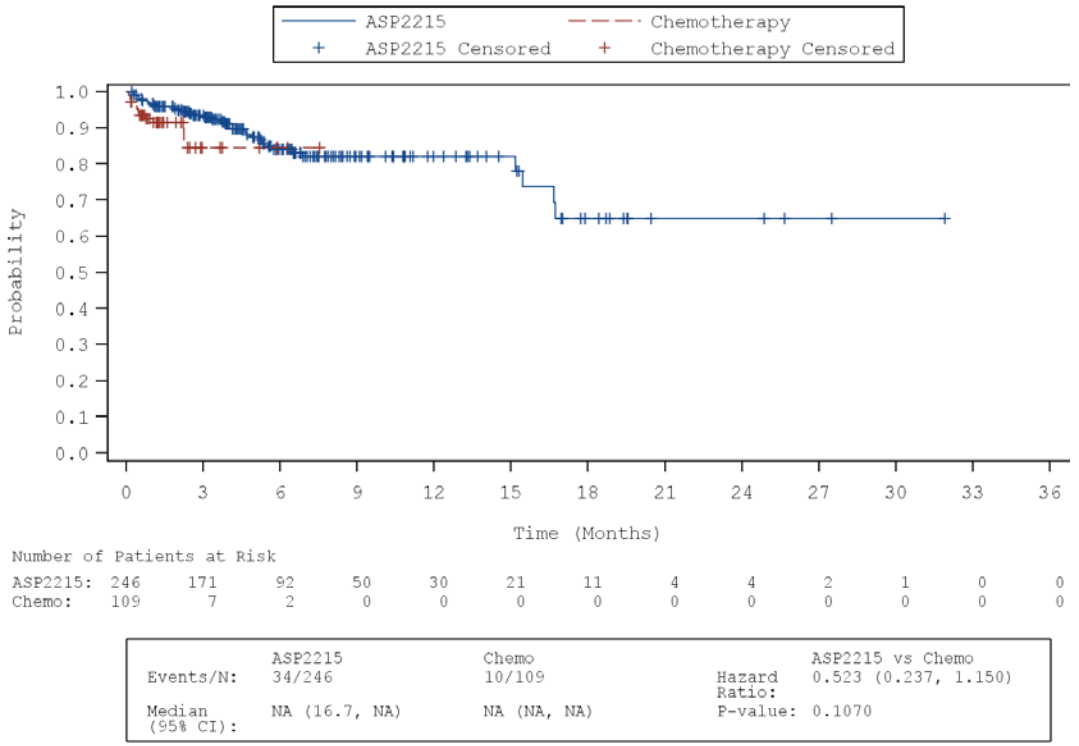


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 57 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Vascular disorders
PT: Hypertension



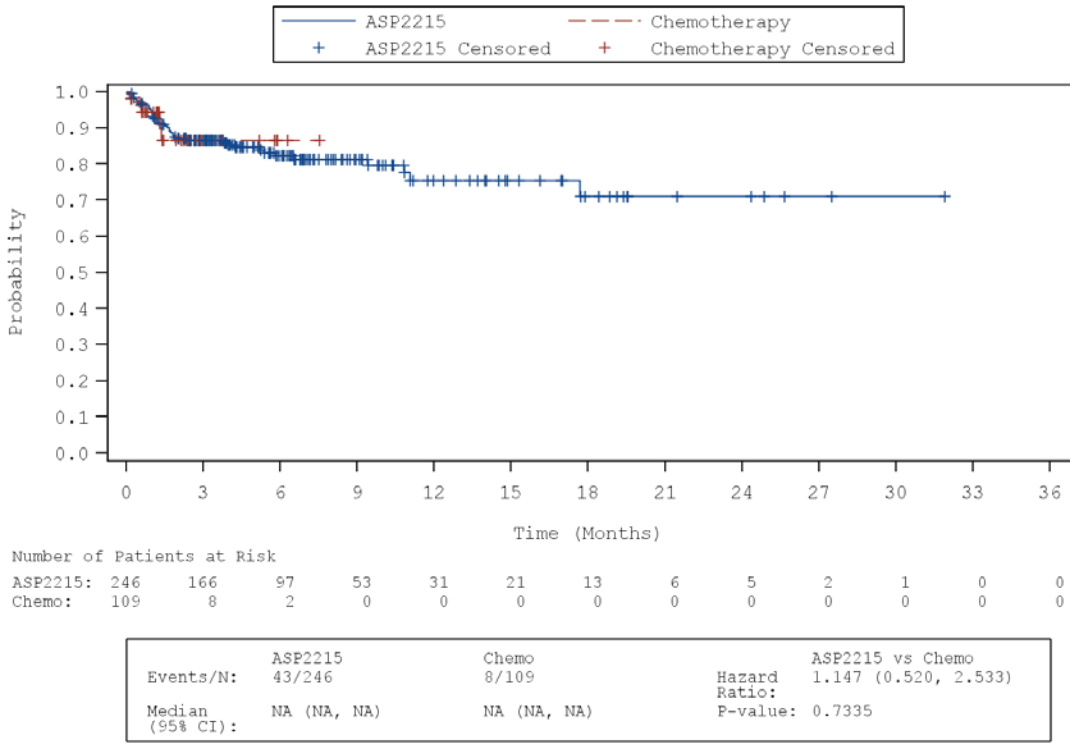
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	34/246	10/109	Hazard Ratio: 0.523 (0.237, 1.150)
Median (95% CI):	NA (16.7, NA)	NA (NA, NA)	P-value: 0.1070

Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 58 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.1.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Vascular disorders
PT: Hypotension

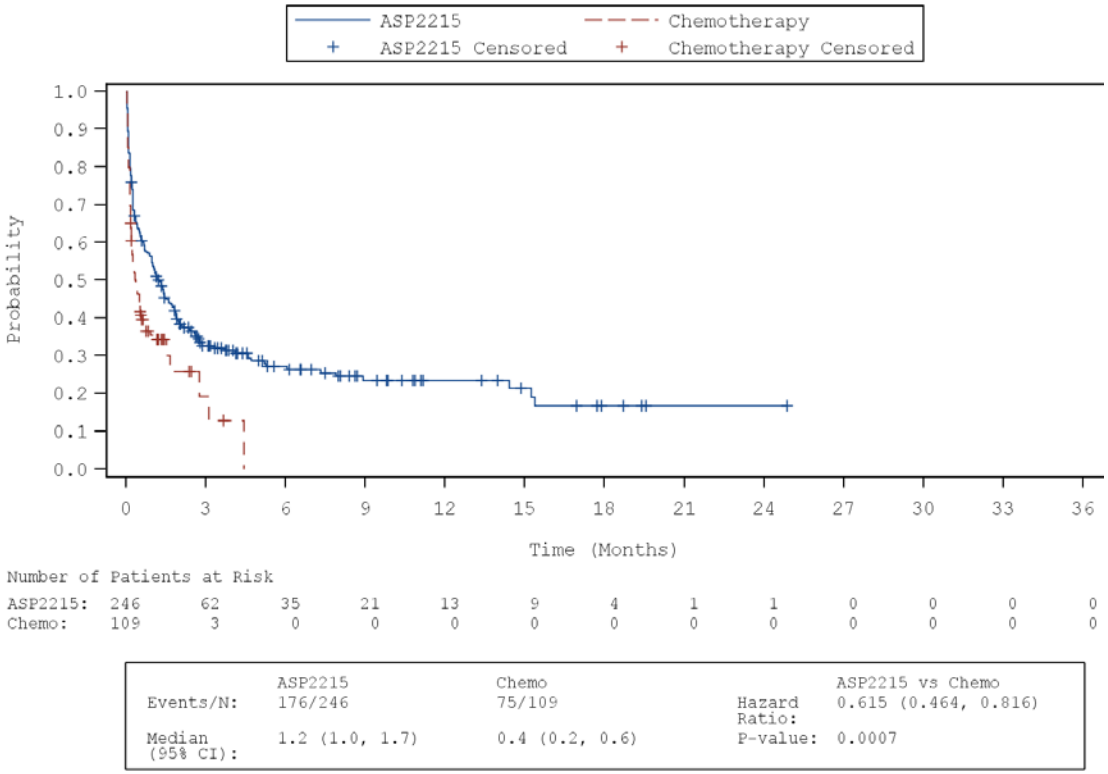


Source Table: Table 1.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 59 of 65

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders

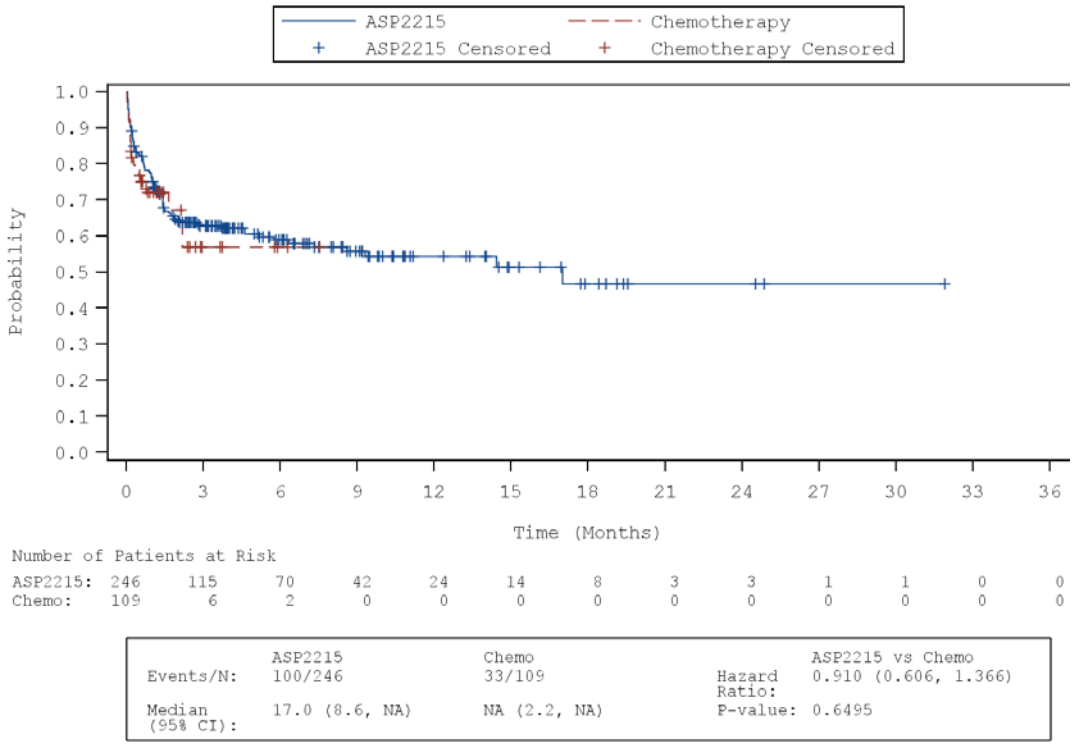


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 32 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders
PT: Anaemia



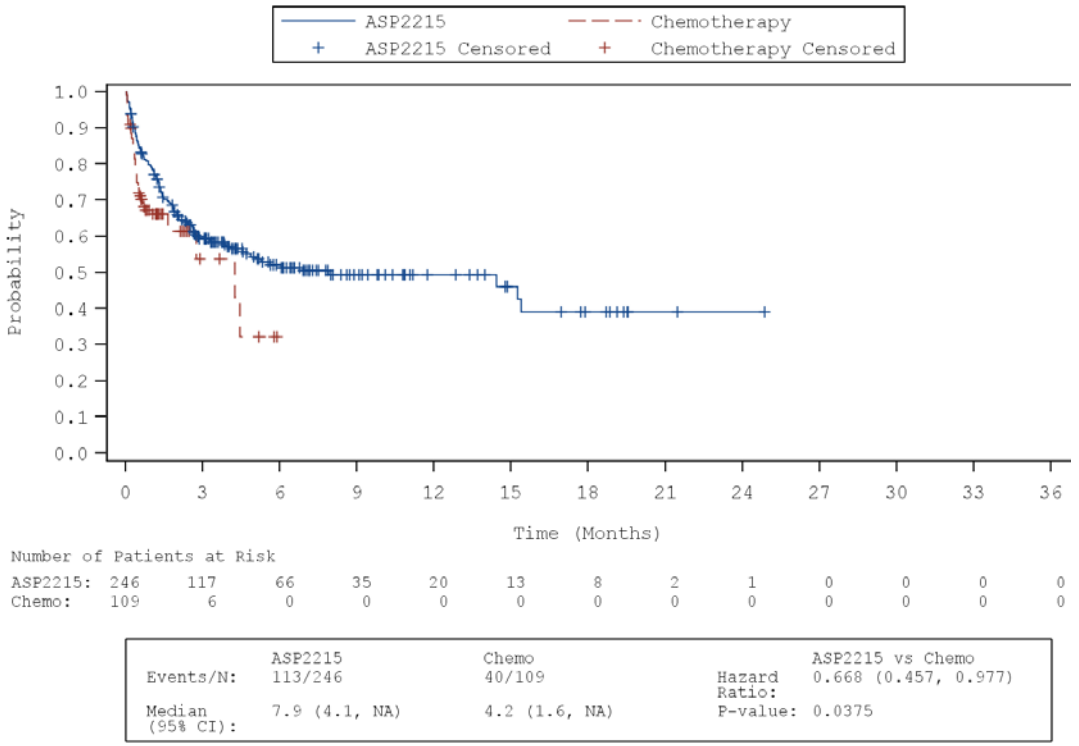
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	100/246	33/109	Hazard Ratio:	0.910 (0.606, 1.366)
Median (95% CI):	17.0 (8.6, NA)	NA (2.2, NA)	P-value:	0.6495

Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 33 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders
PT: Febrile neutropenia

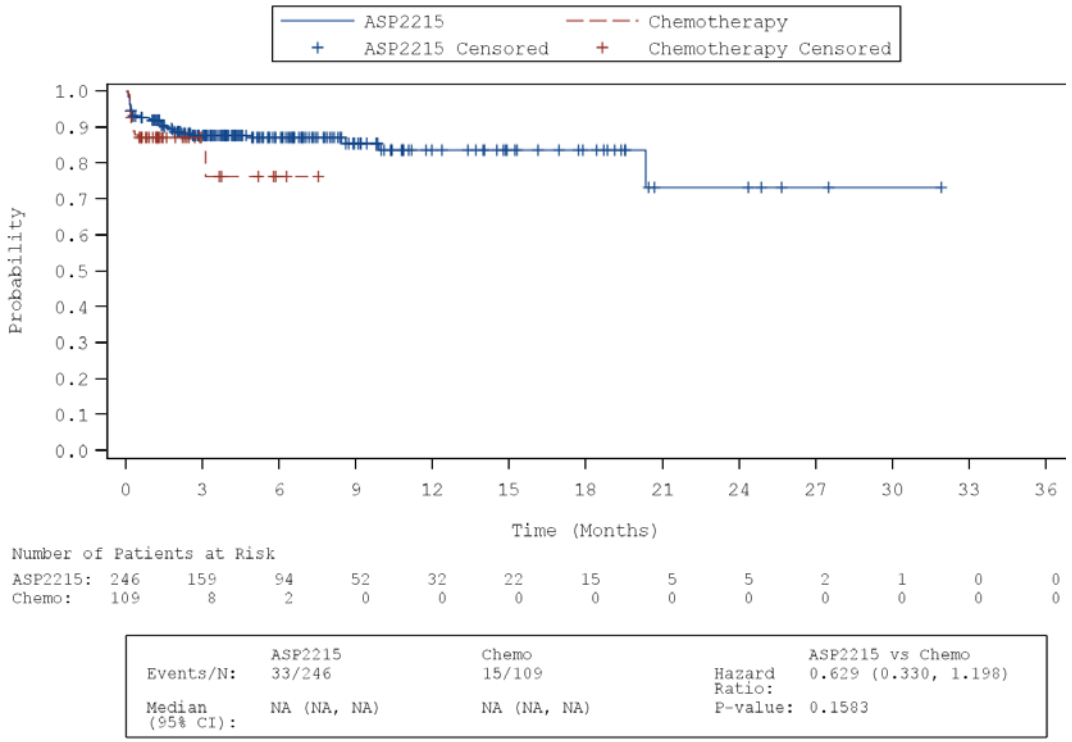


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 34 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders
PT: Neutropenia



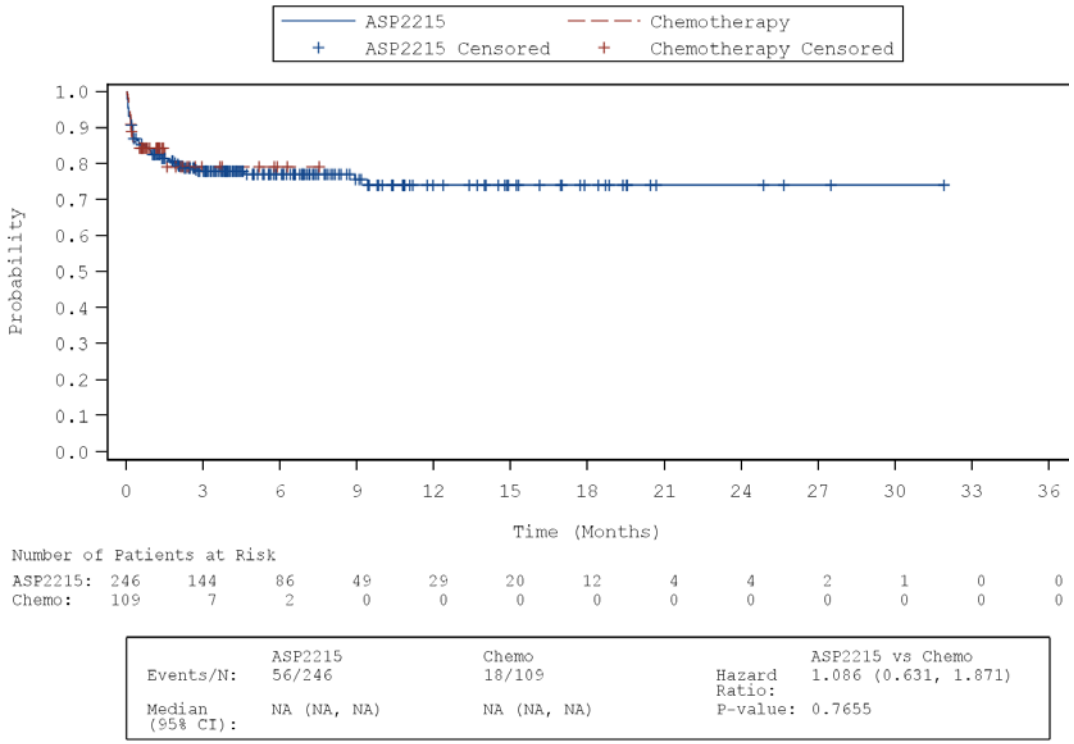
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	33/246	15/109	Hazard Ratio:	0.629 (0.330, 1.198)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value:	0.1583

Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 35 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders
PT: Thrombocytopenia

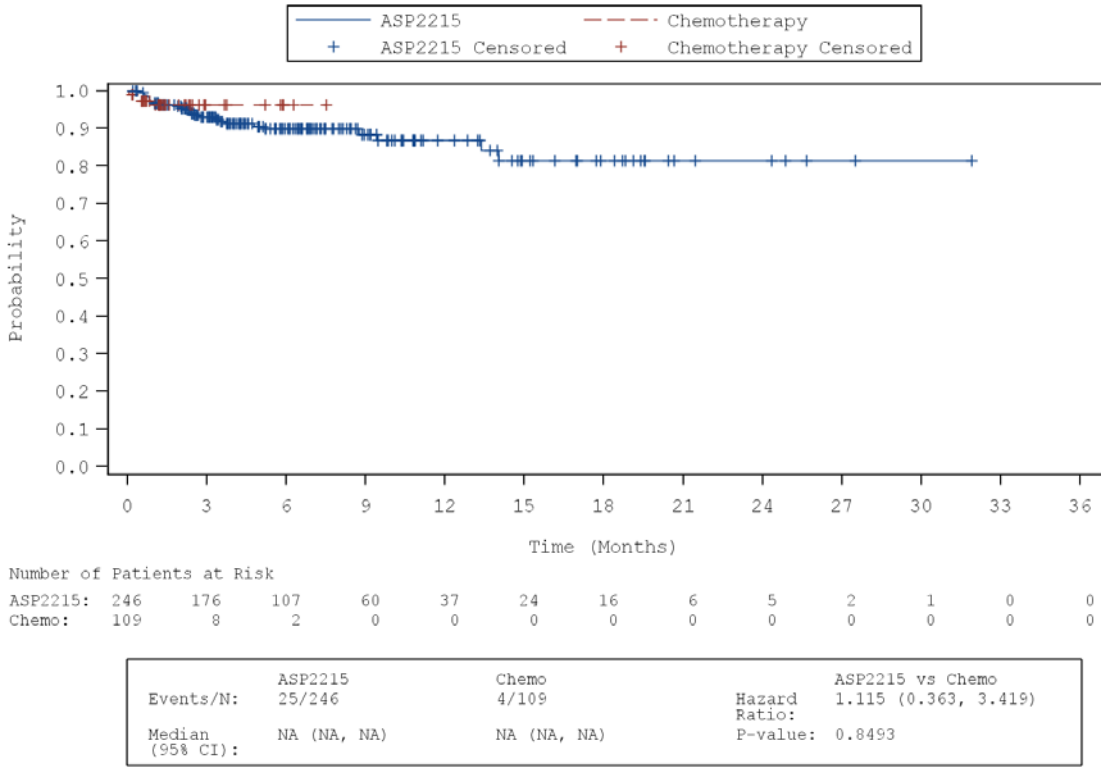


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 36 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Cardiac disorders

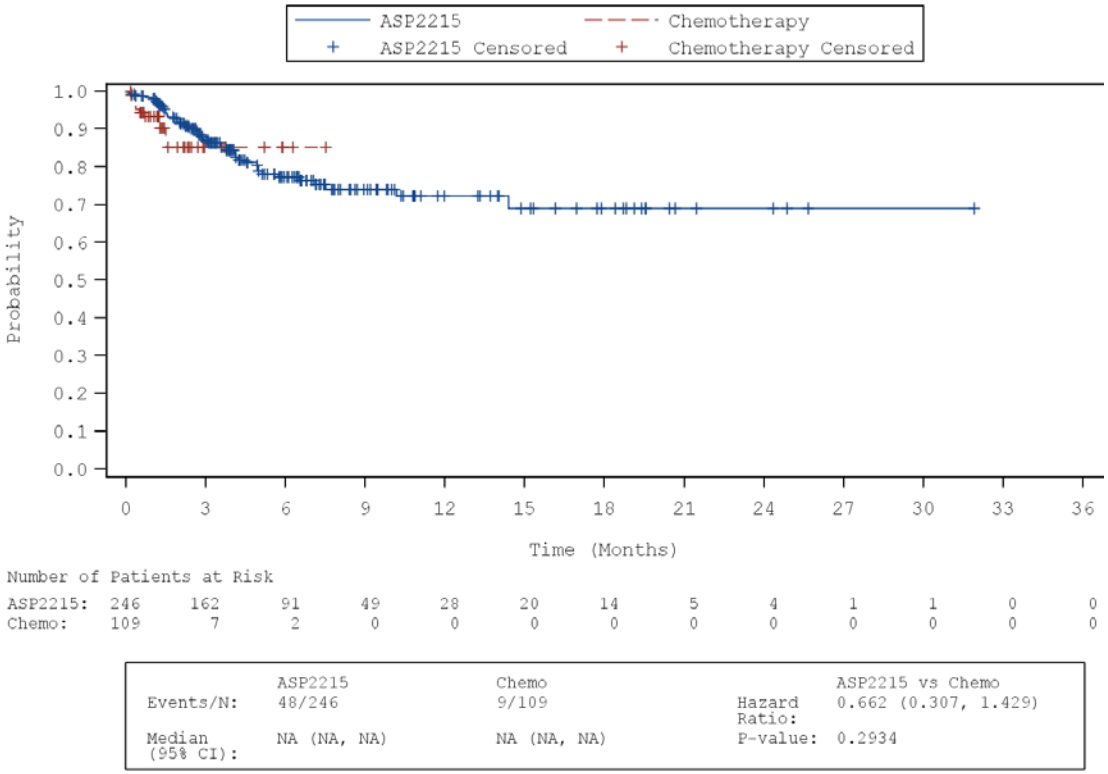


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 37 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Gastrointestinal disorders

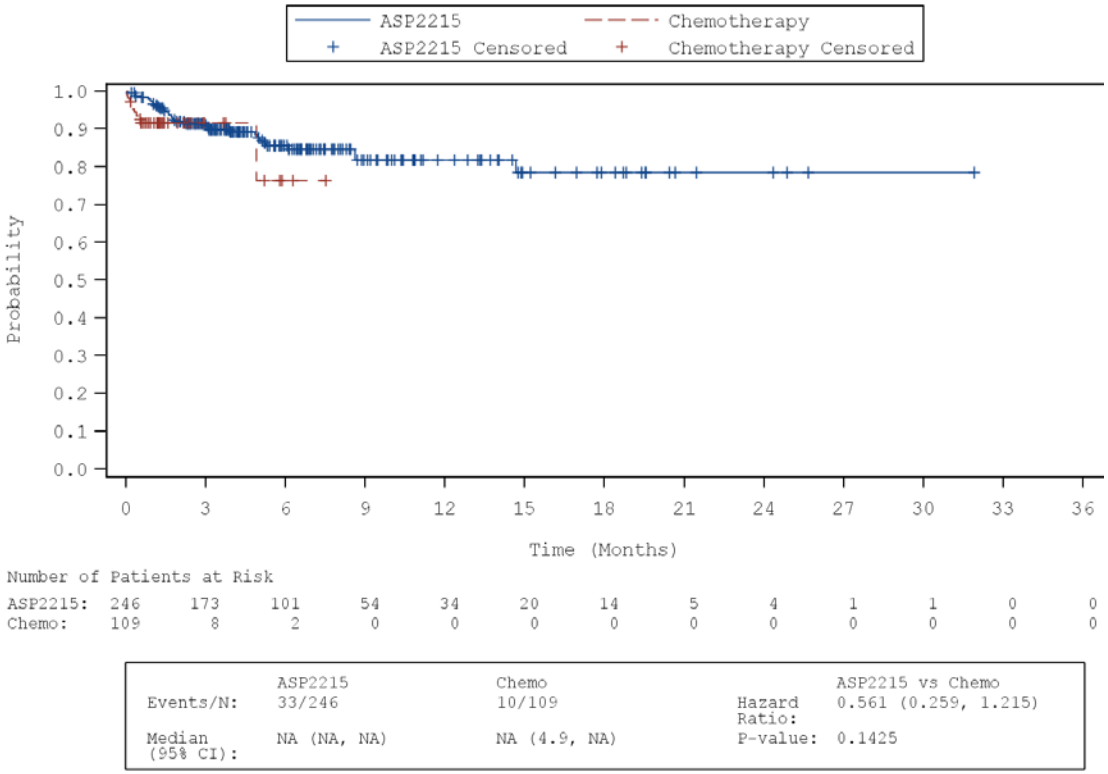


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: General disorders and administration site conditions

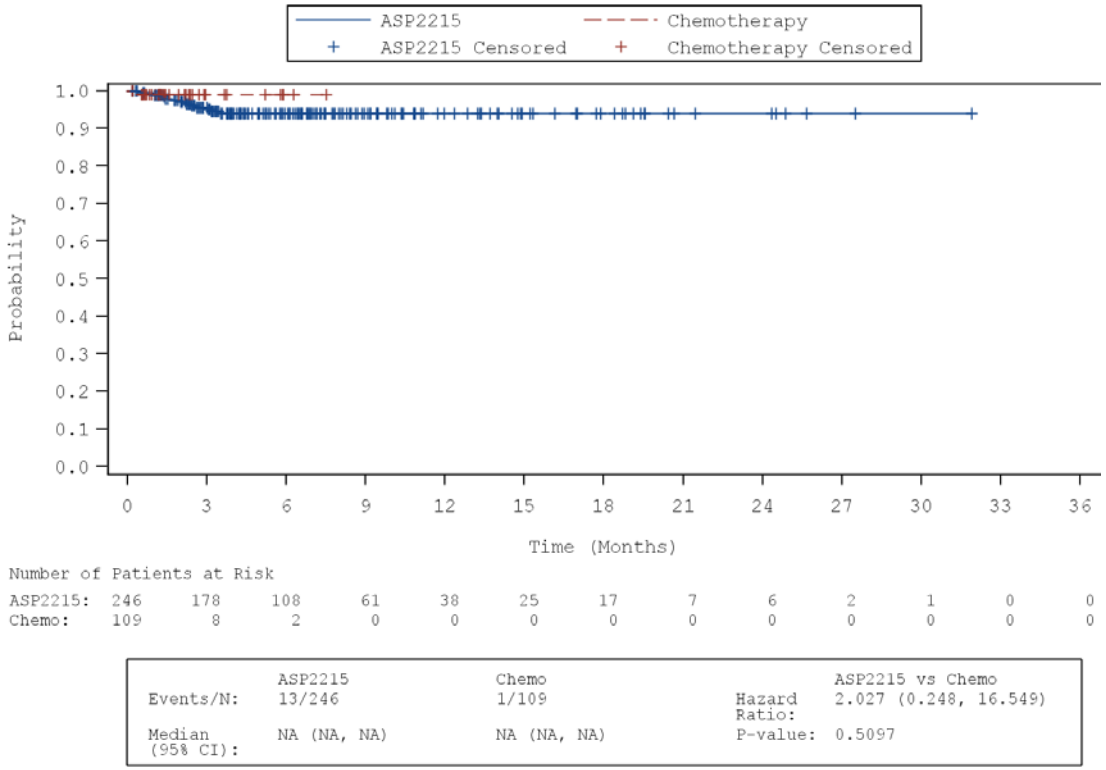


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Hepatobiliary disorders

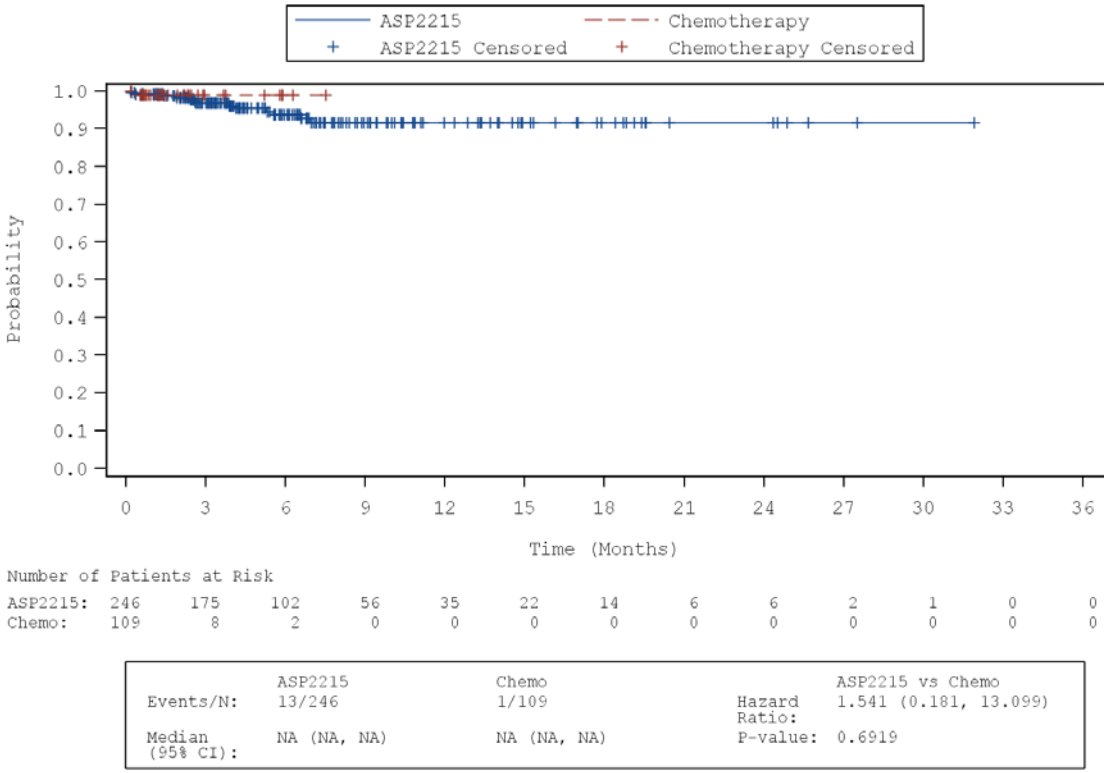


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 3 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Immune system disorders

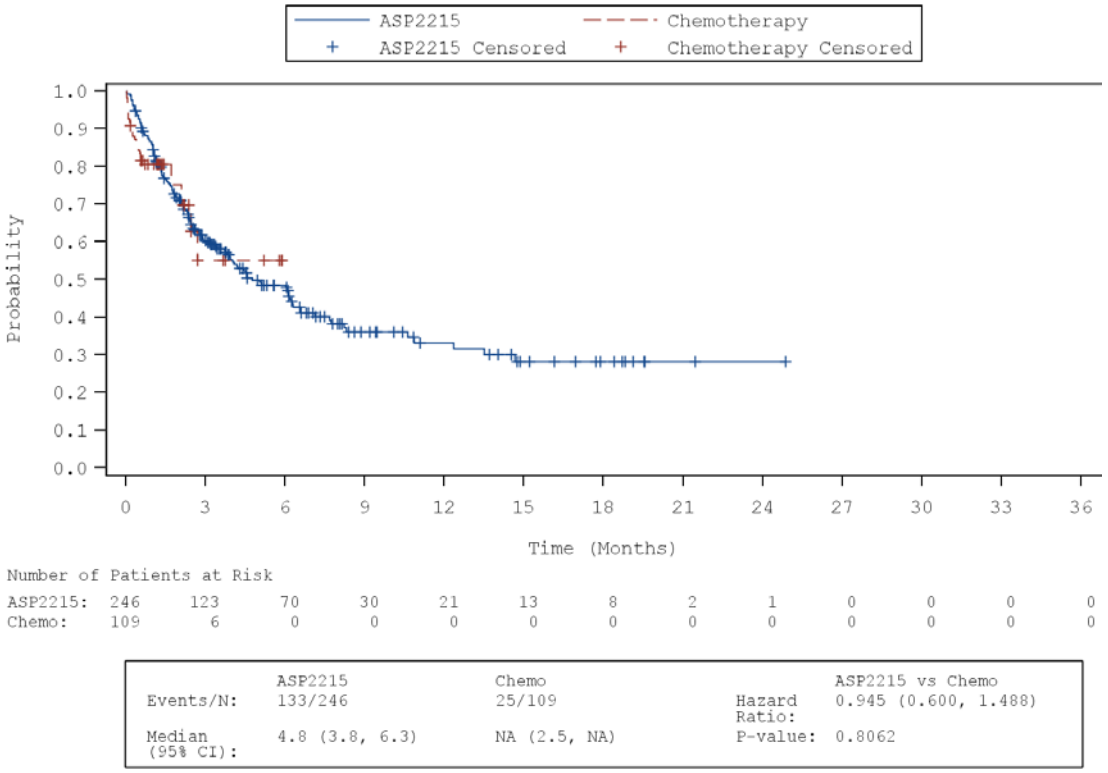


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 4 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Infections and infestations

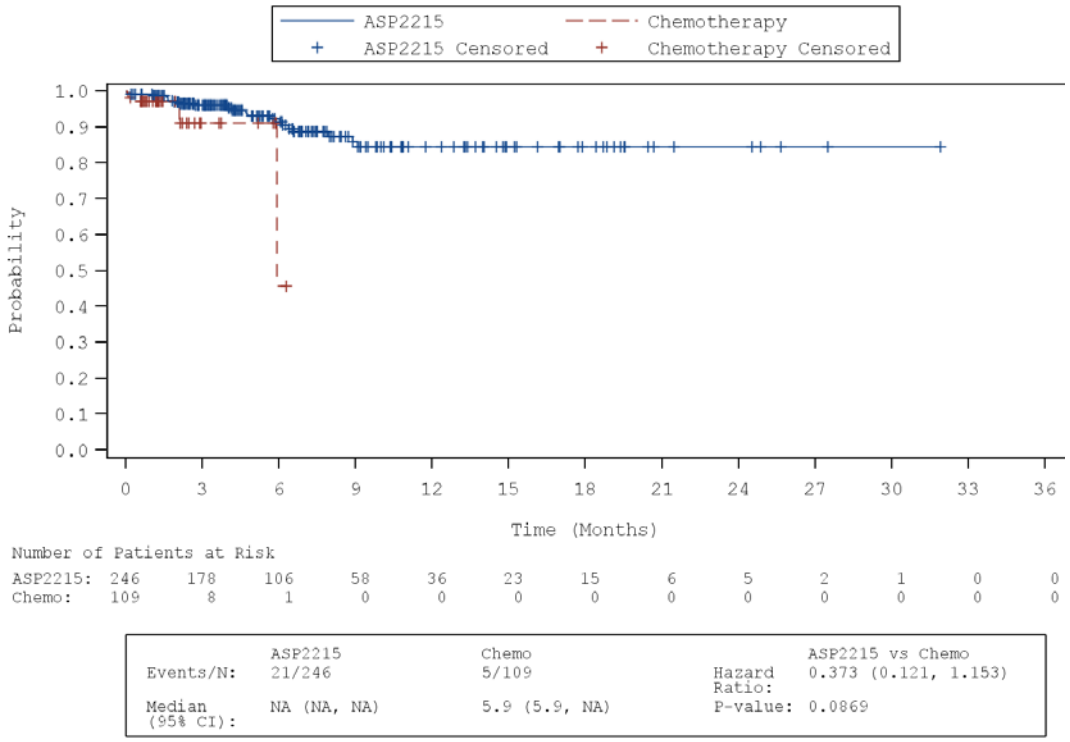


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 5 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Infections and infestations
PT: Lung infection

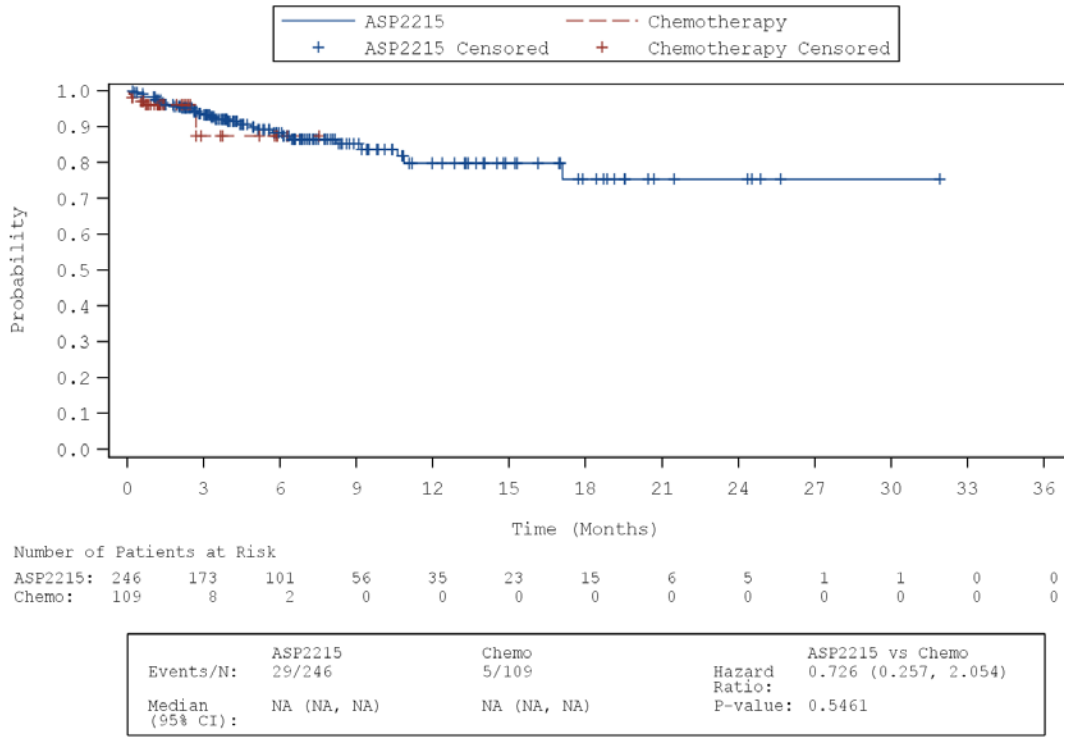


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 6 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Infections and infestations
PT: Pneumonia



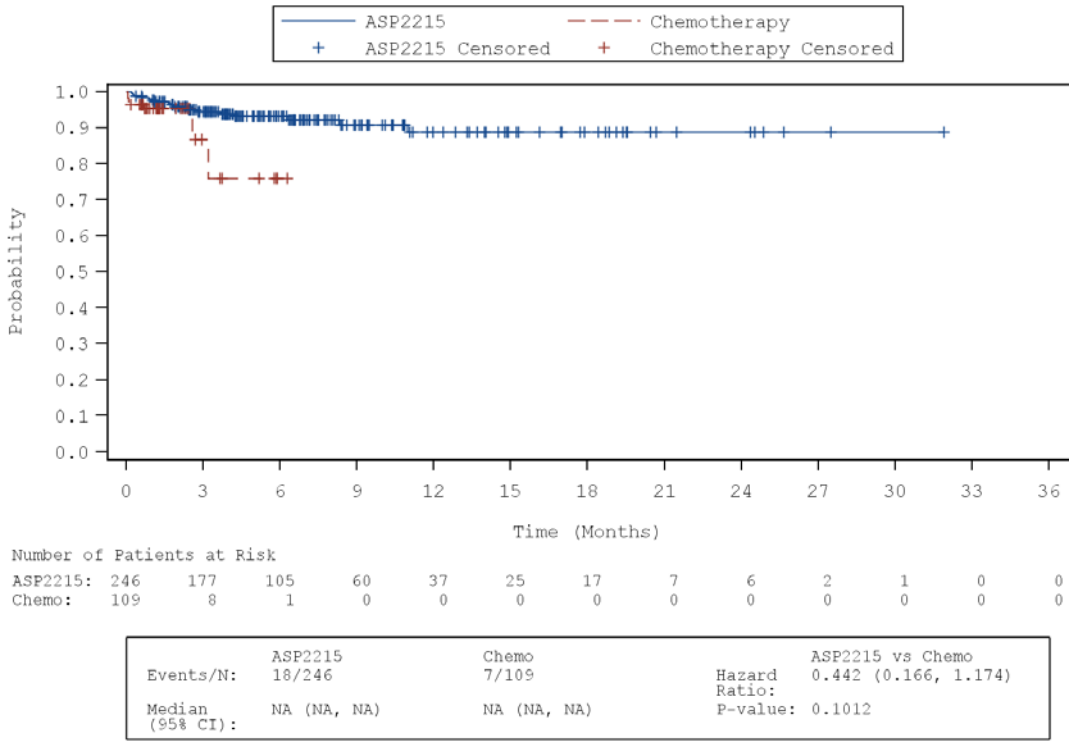
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	29/246	5/109	Hazard Ratio: 0.726 (0.257, 2.054)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value: 0.5461

Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 7 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Infections and infestations
PT: Sepsis

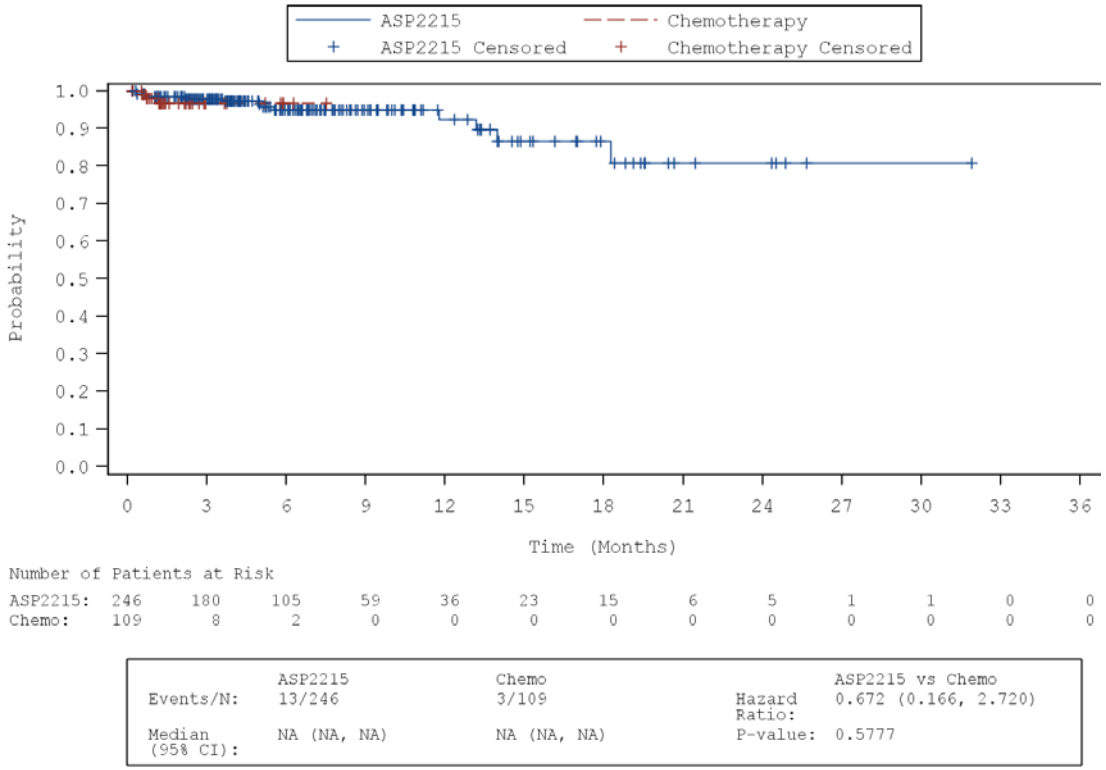


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 8 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications

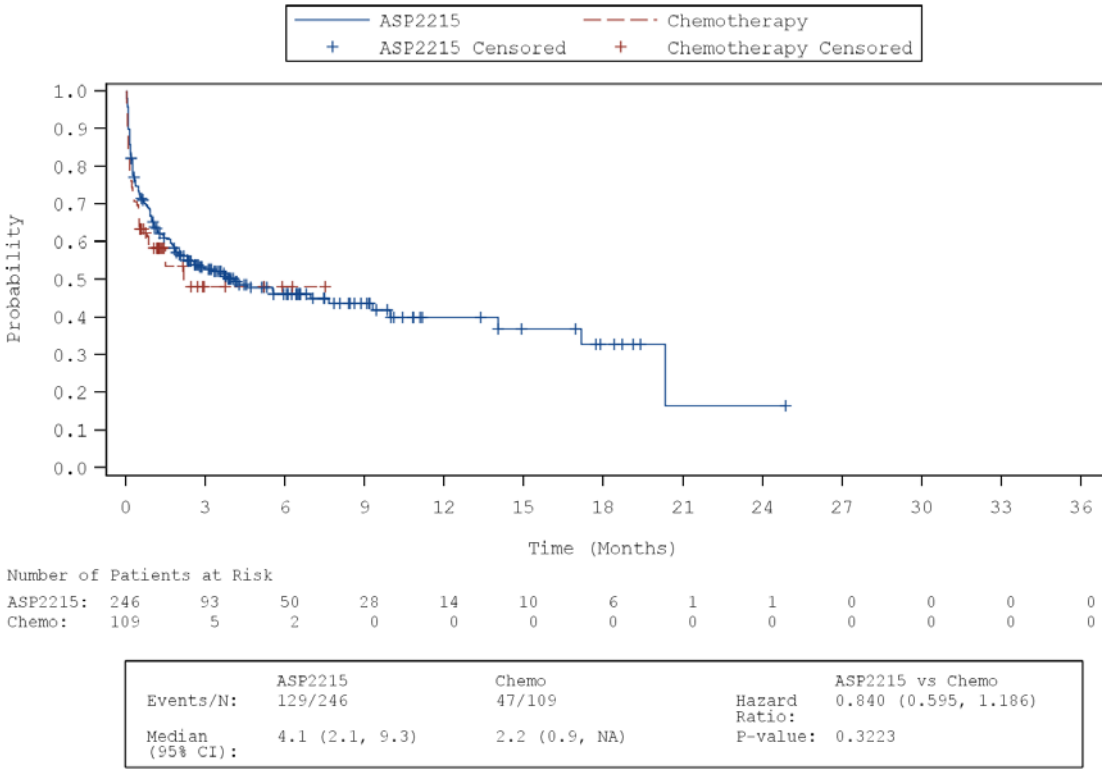


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 9 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations

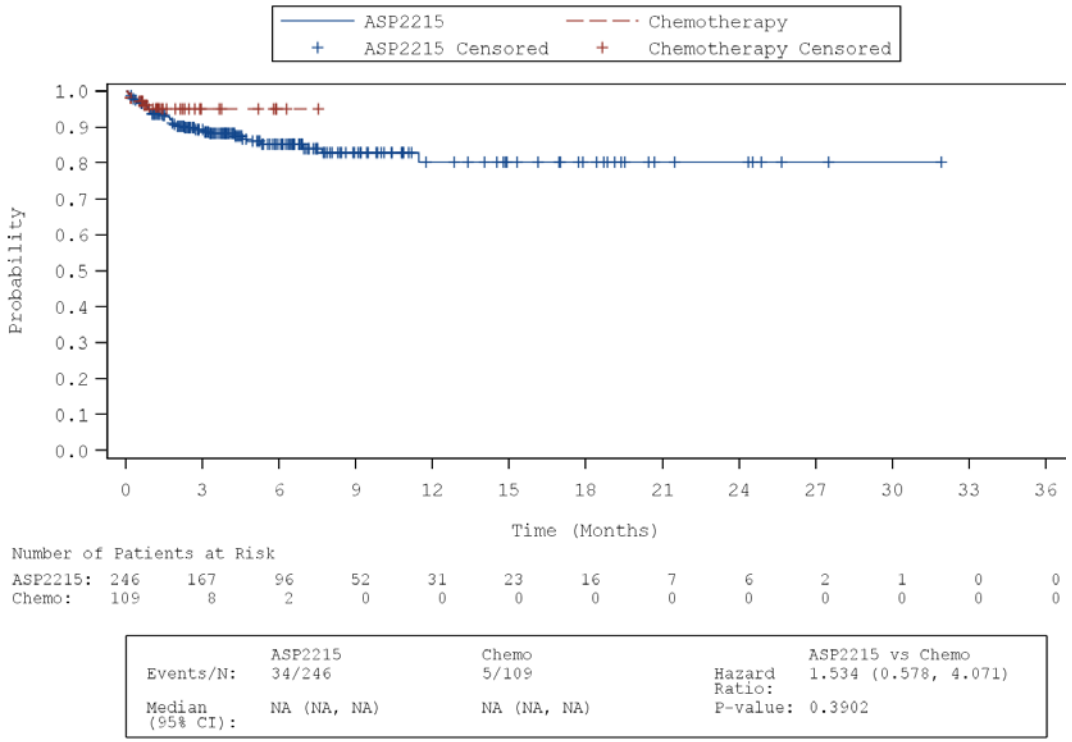


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 10 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Alanine aminotransferase increased



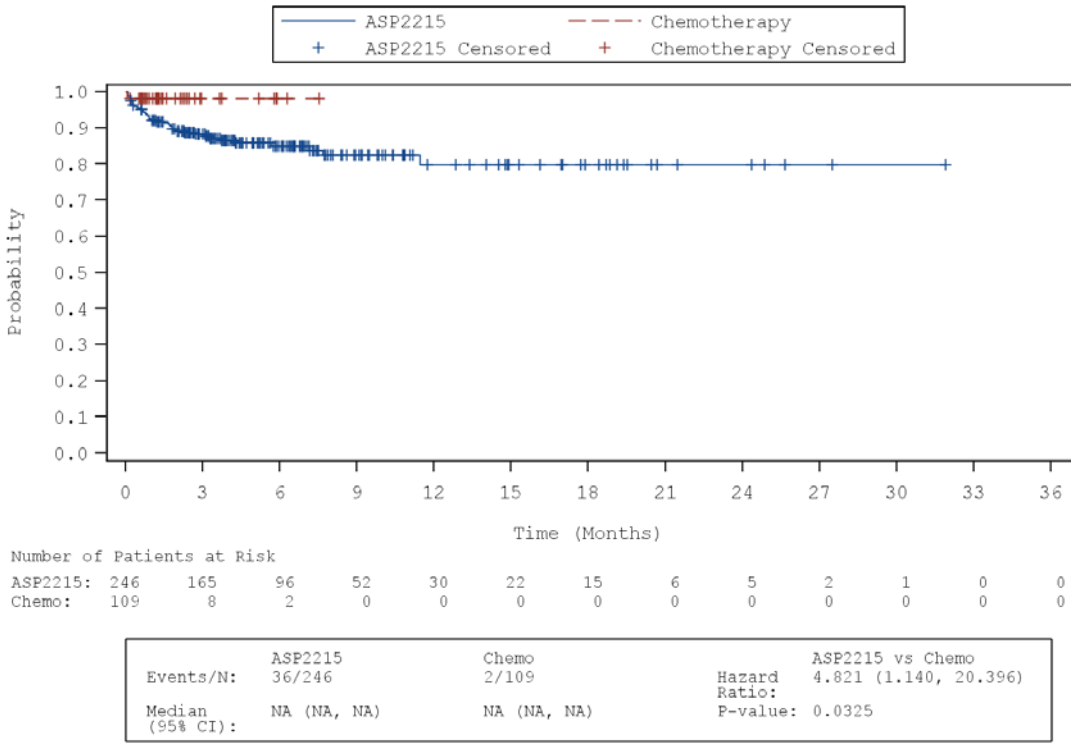
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	34/246	5/109	Hazard Ratio: 1.534 (0.578, 4.071)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value: 0.3902

Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 11 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Aspartate aminotransferase increased

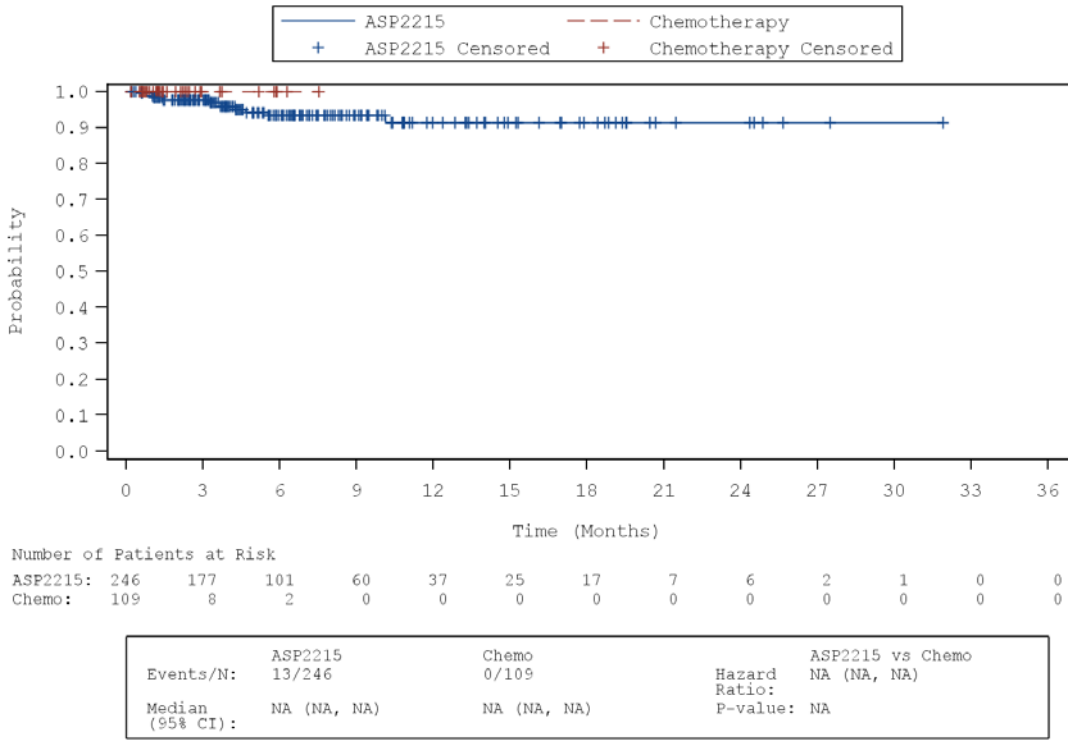


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 12 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Blood creatine phosphokinase increased

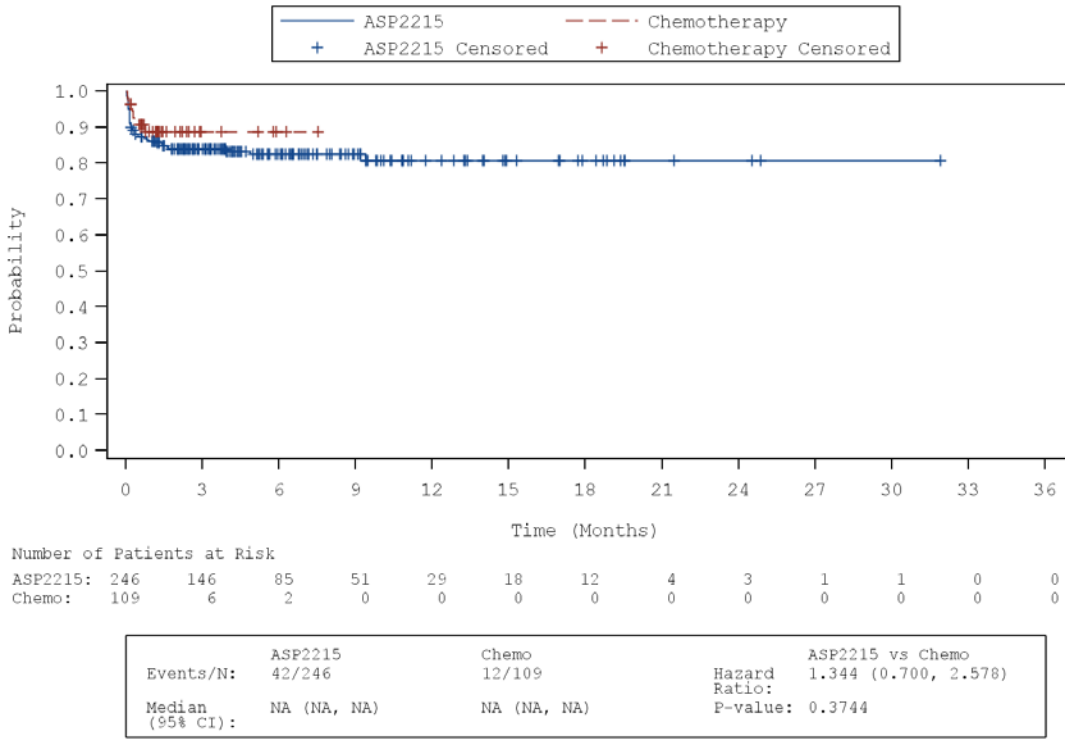


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 13 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Neutrophil count decreased



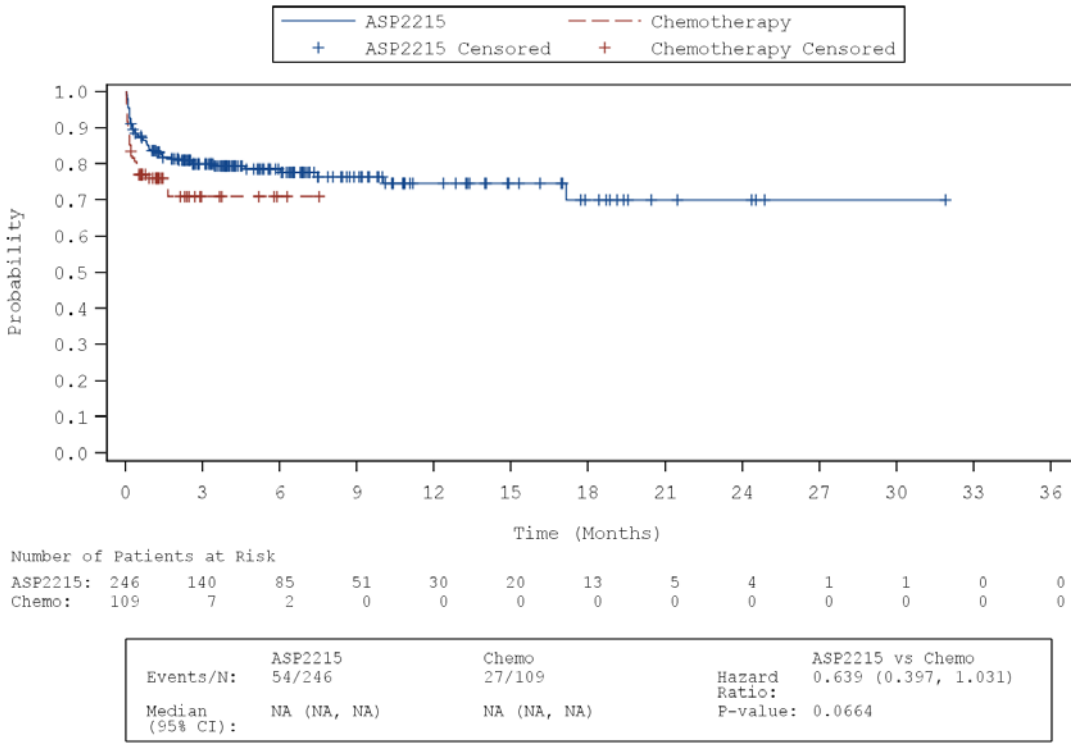
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	42/246	12/109	Hazard Ratio: 1.344 (0.700, 2.578)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value: 0.3744

Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 14 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Platelet count decreased

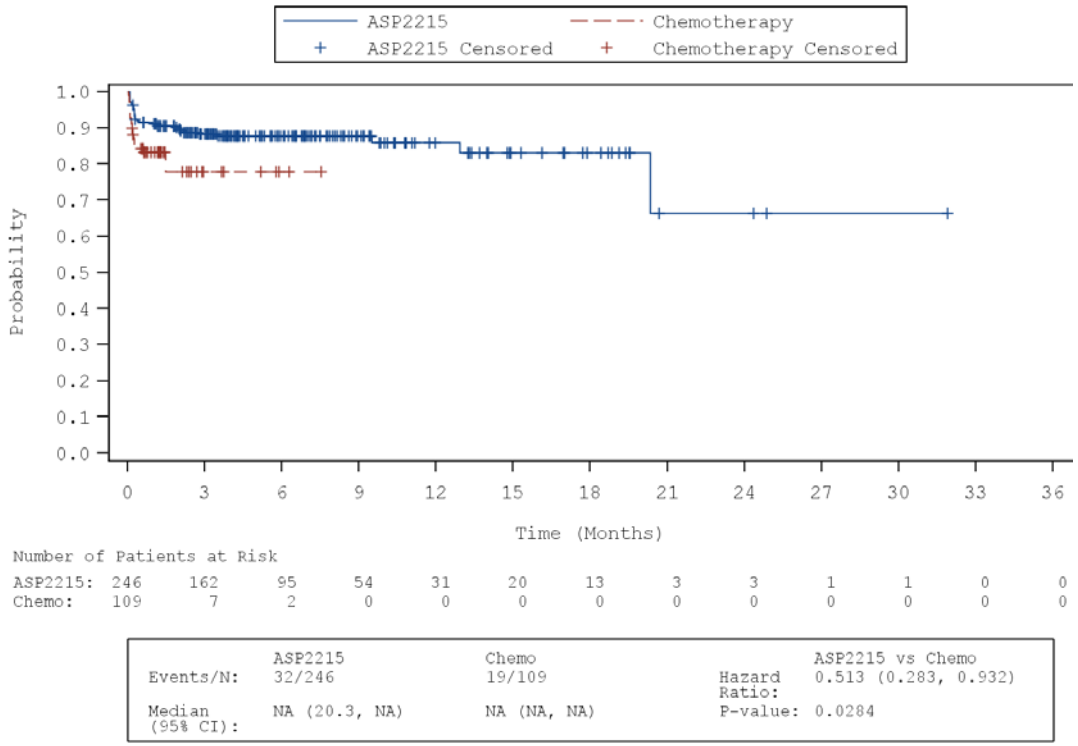


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 15 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: White blood cell count decreased

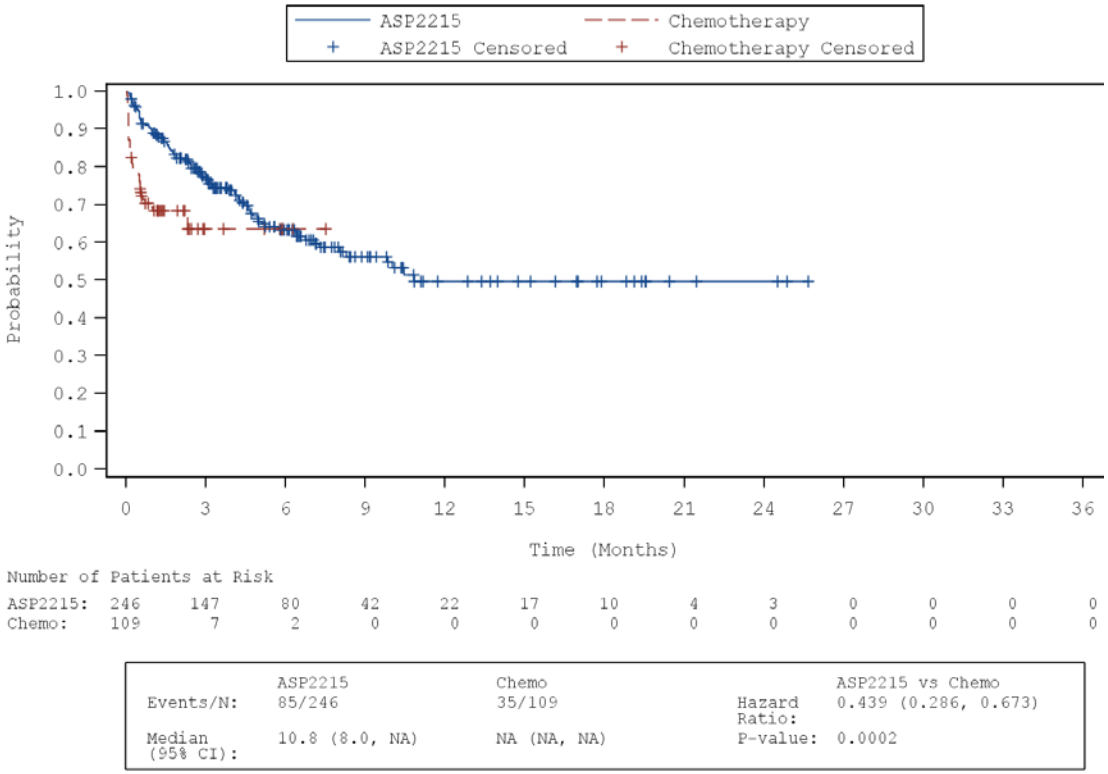


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 16 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders



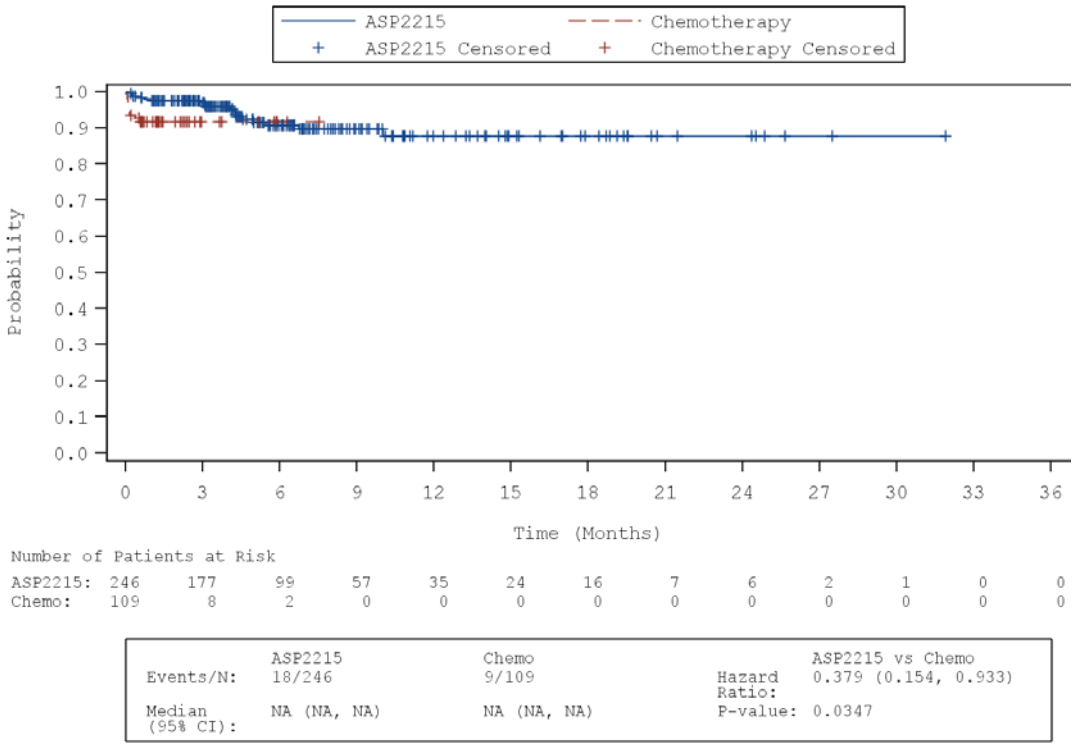
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	85/246	35/109	Hazard Ratio:	0.439 (0.286, 0.673)
Median (95% CI):	10.8 (8.0, NA)	NA (NA, NA)	P-value:	0.0002

Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 17 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hyperglycaemia

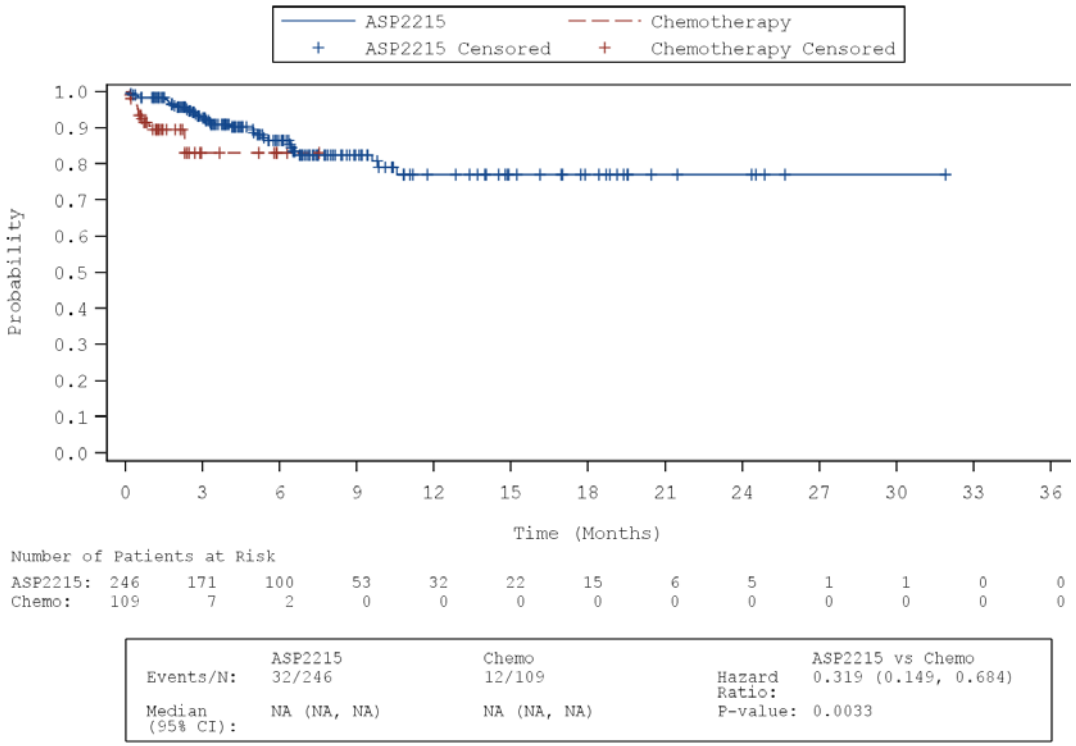


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 18 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hypokalaemia

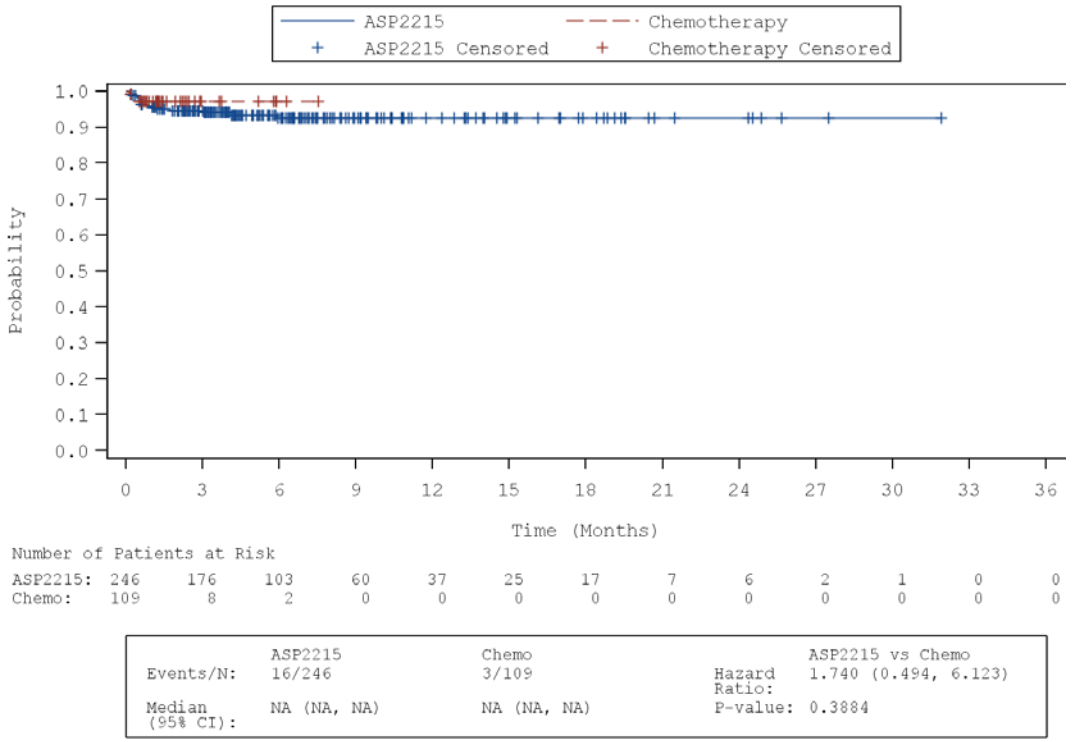


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 19 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hyponatraemia



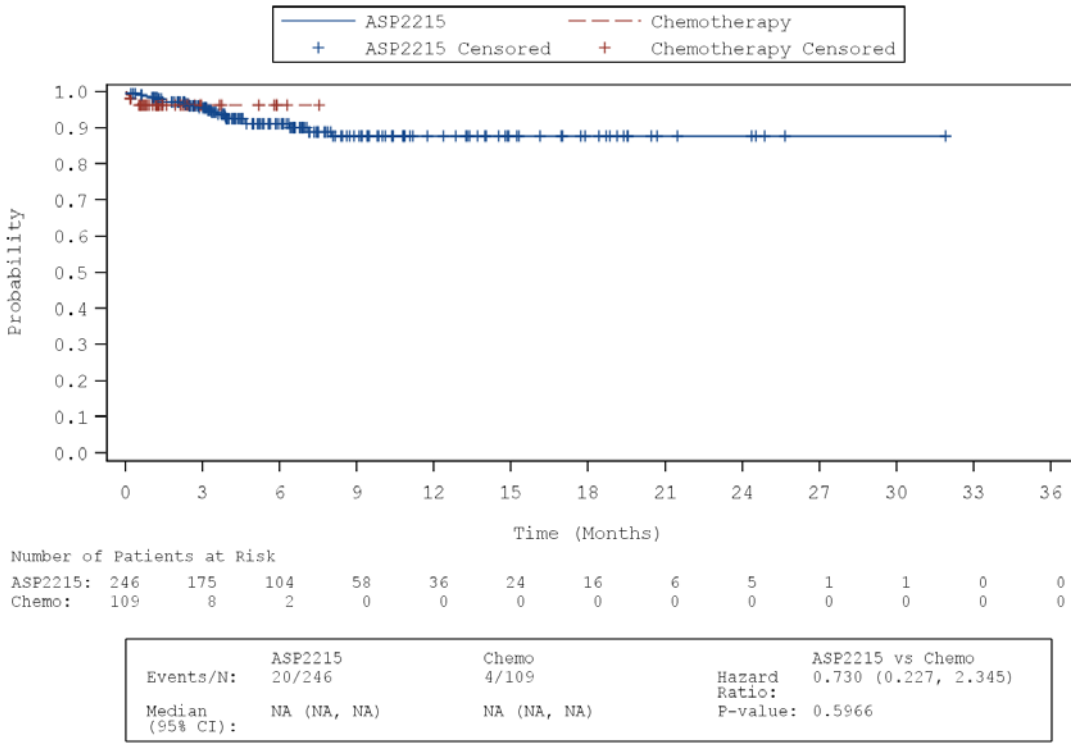
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	16/246	3/109	Hazard Ratio: 1.740 (0.494, 6.123)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value: 0.3884

Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 20 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Hypophosphataemia

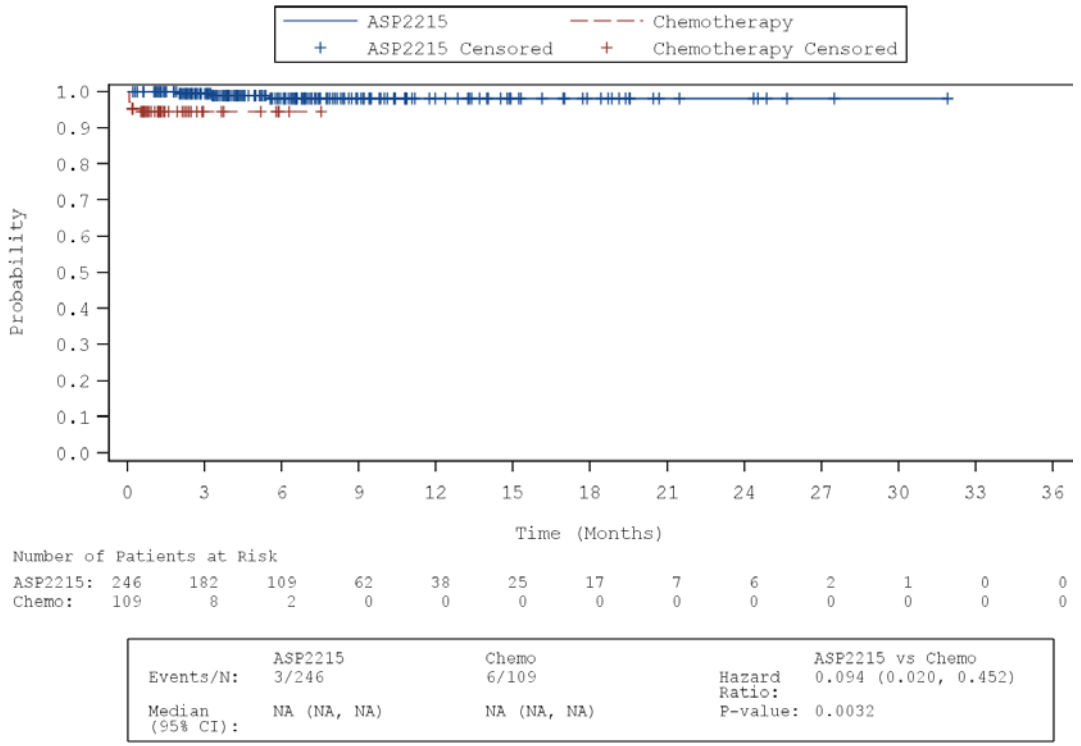


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 21 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Metabolism and nutrition disorders
PT: Tumour lysis syndrome

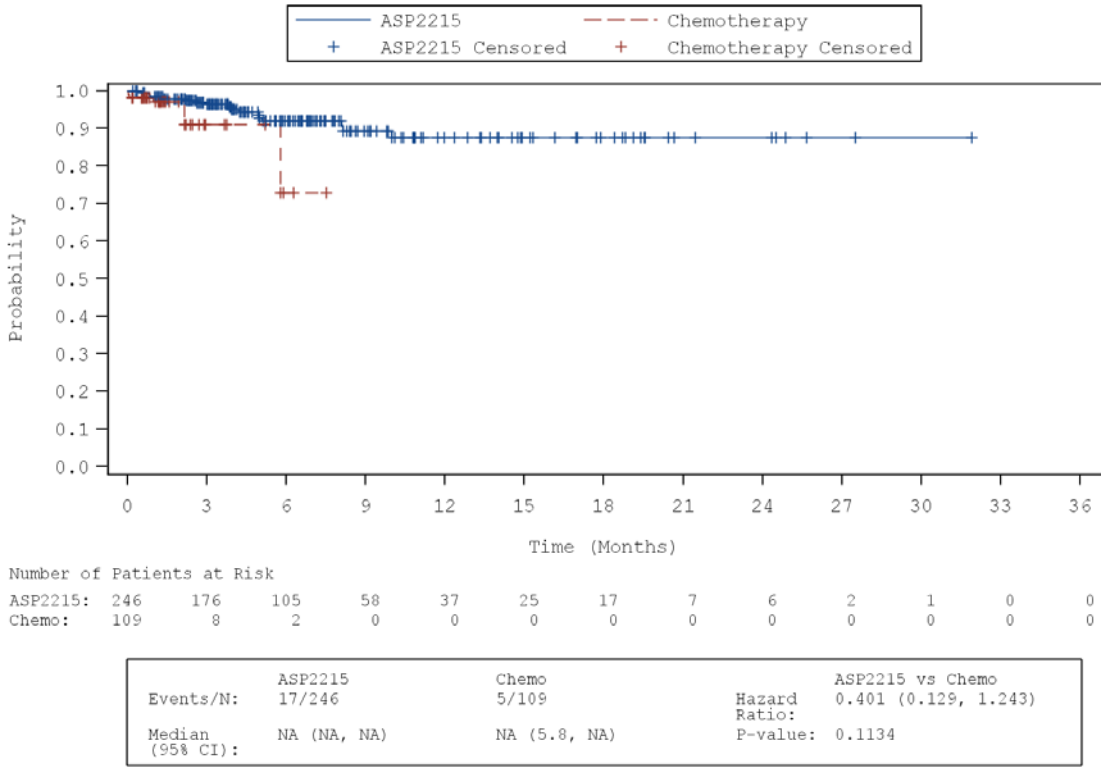


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 22 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders



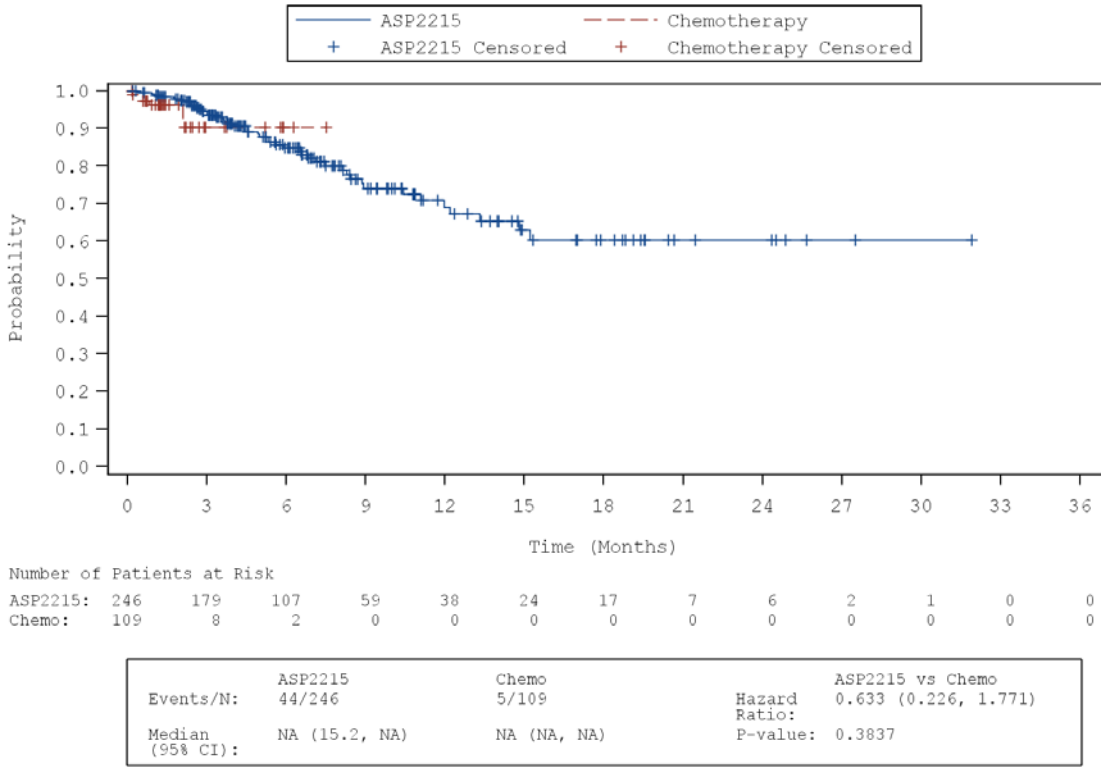
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	17/246	5/109	Hazard Ratio:	0.401 (0.129, 1.243)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (5.8, NA)	P-value:	0.1134

Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

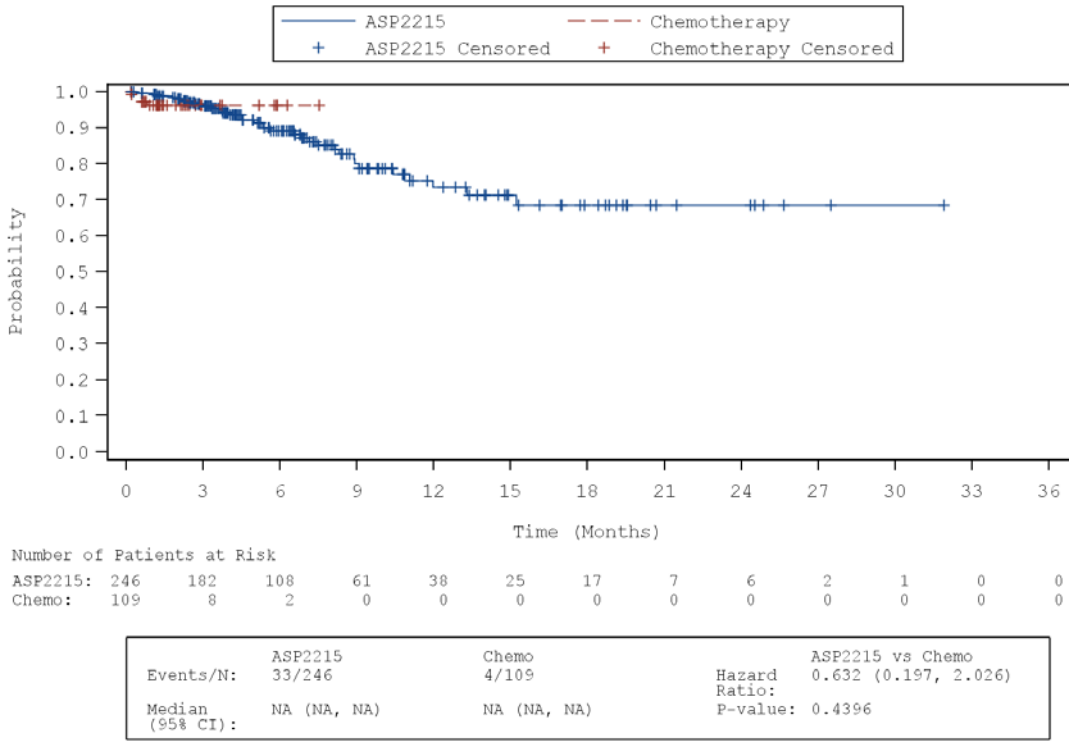


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 24 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
PT: Acute myeloid leukaemia

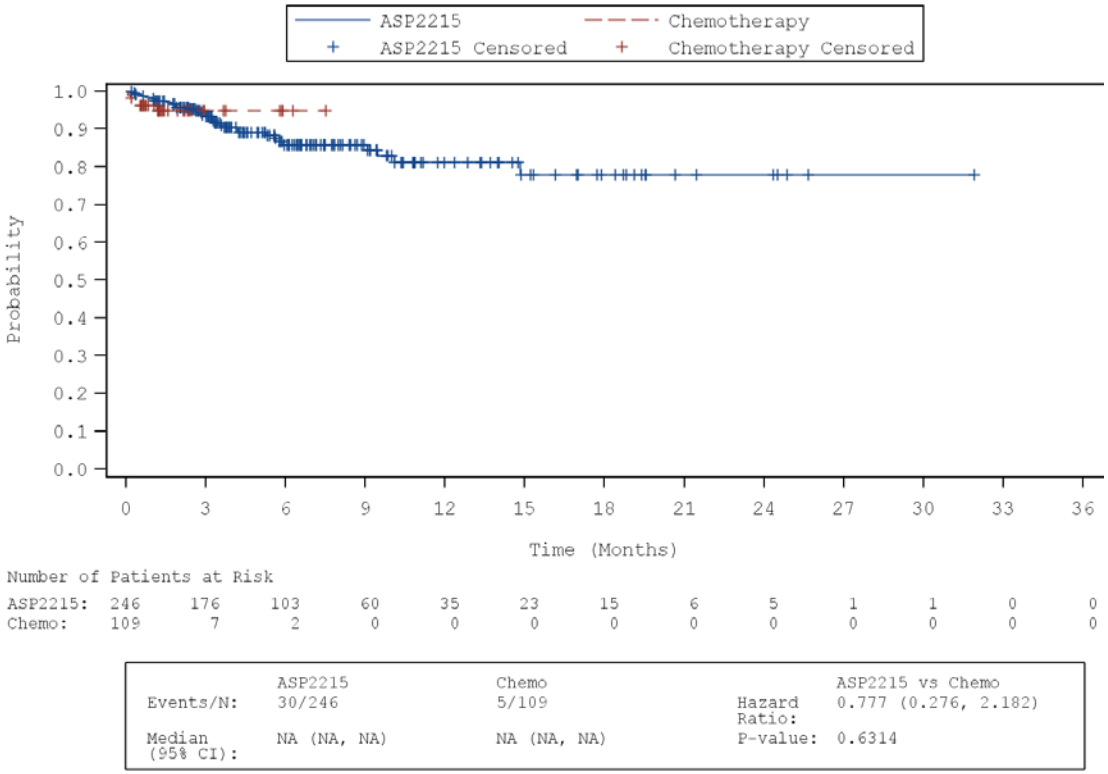


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 25 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Nervous system disorders

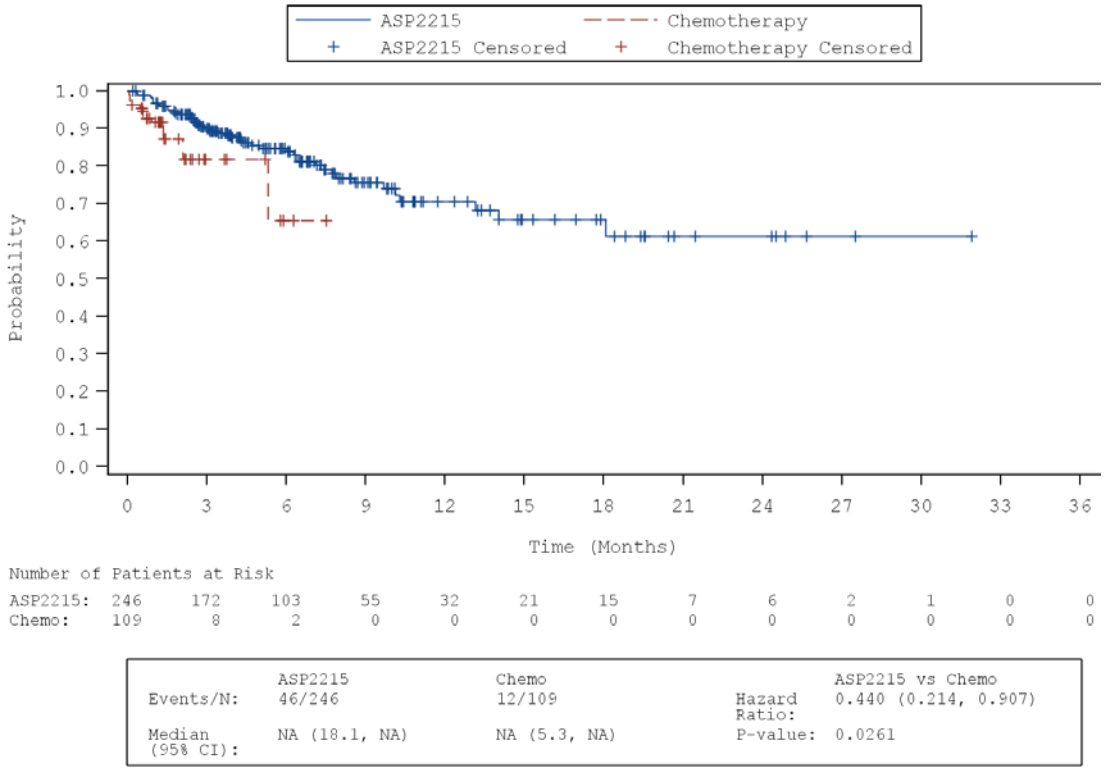


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



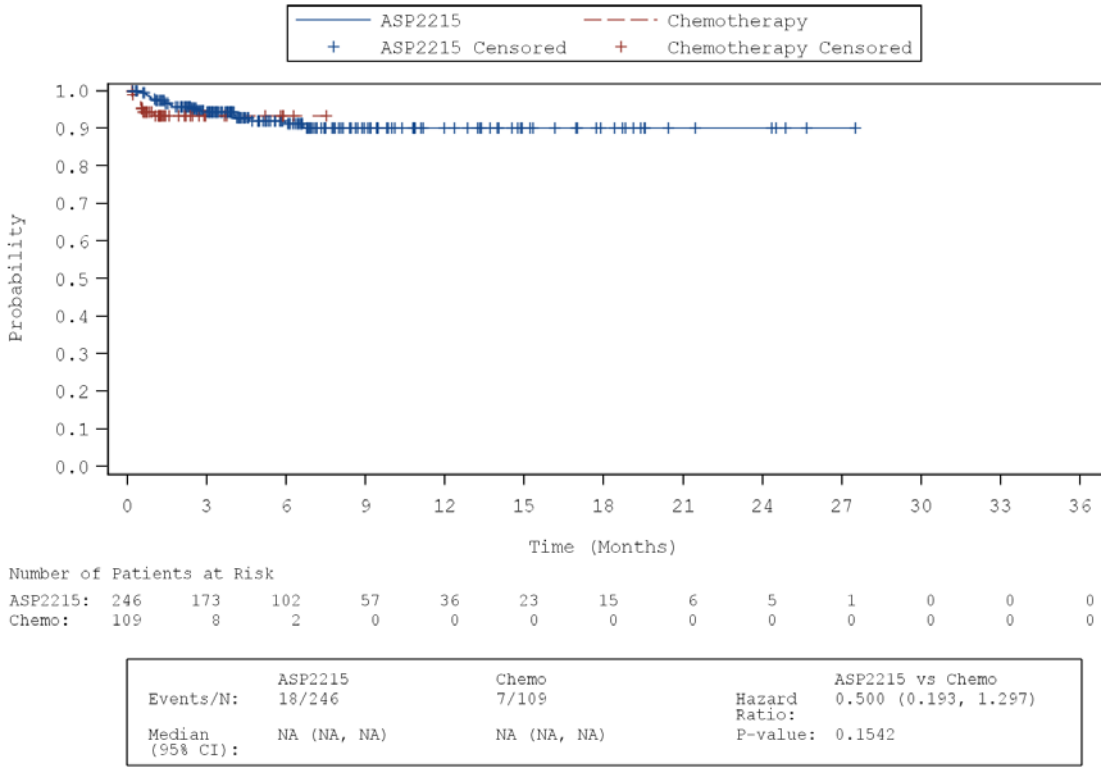
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	46/246	12/109	Hazard Ratio:	0.440 (0.214, 0.907)
Median (95% CI):	NA (18.1, NA)	NA (5.3, NA)	P-value:	0.0261

Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 27 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders

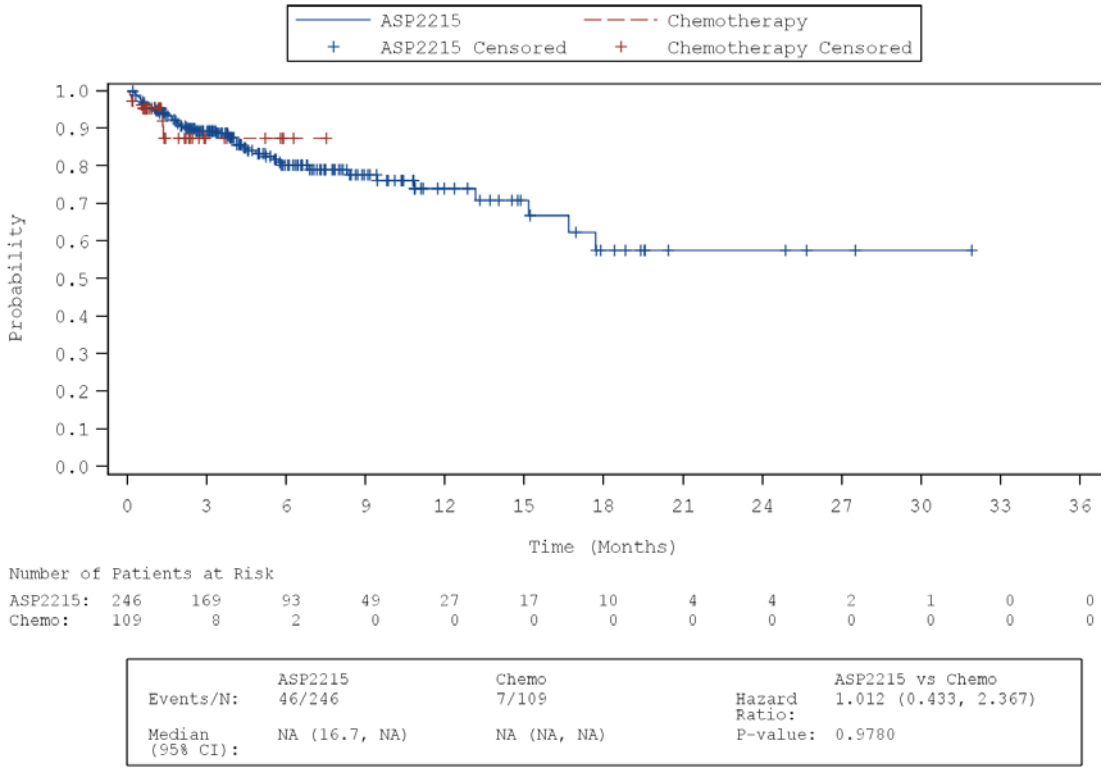


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Vascular disorders

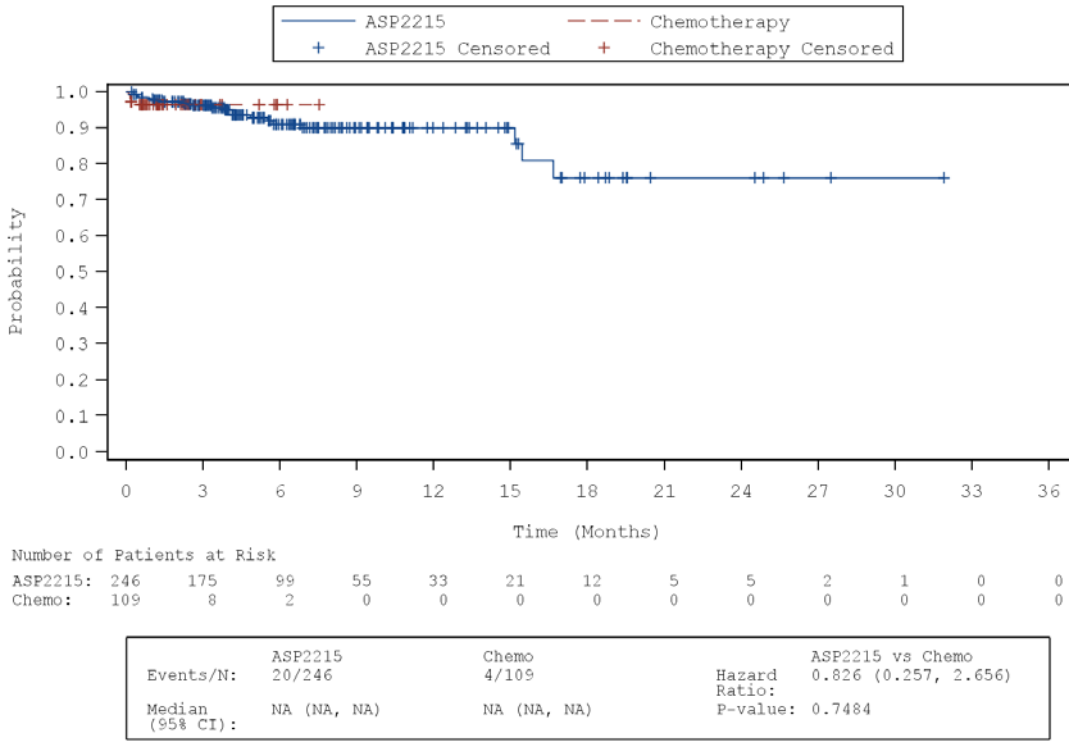


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 29 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Vascular disorders
PT: Hypertension

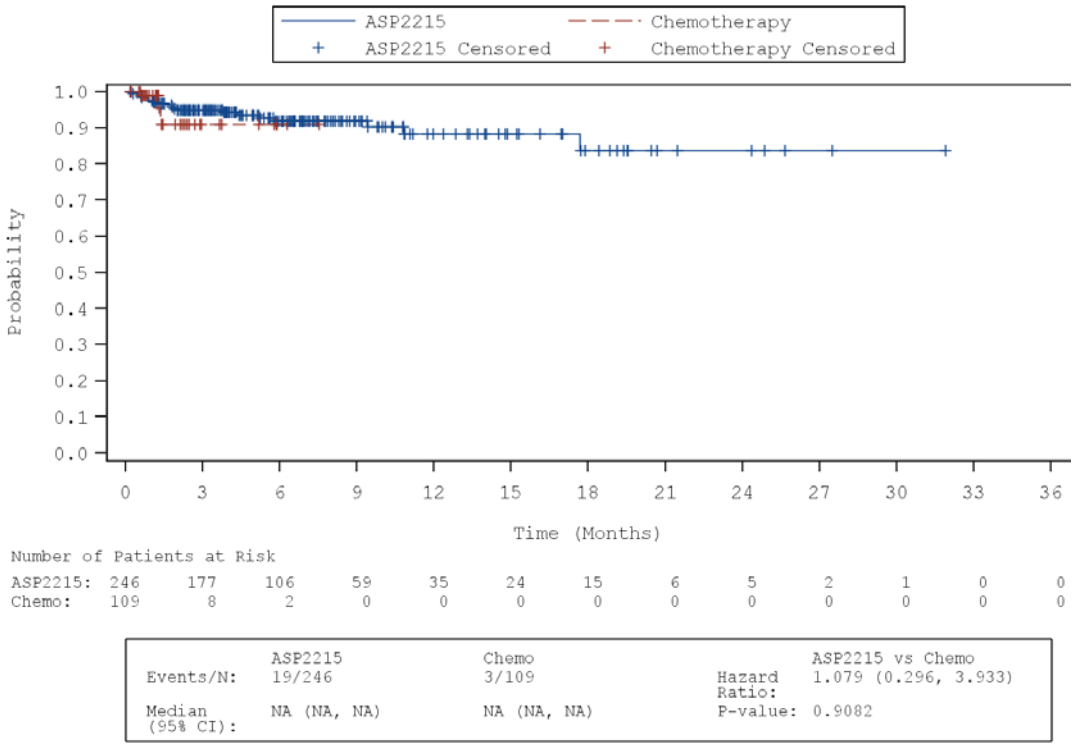


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 30 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.1.2: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Vascular disorders
PT: Hypotension

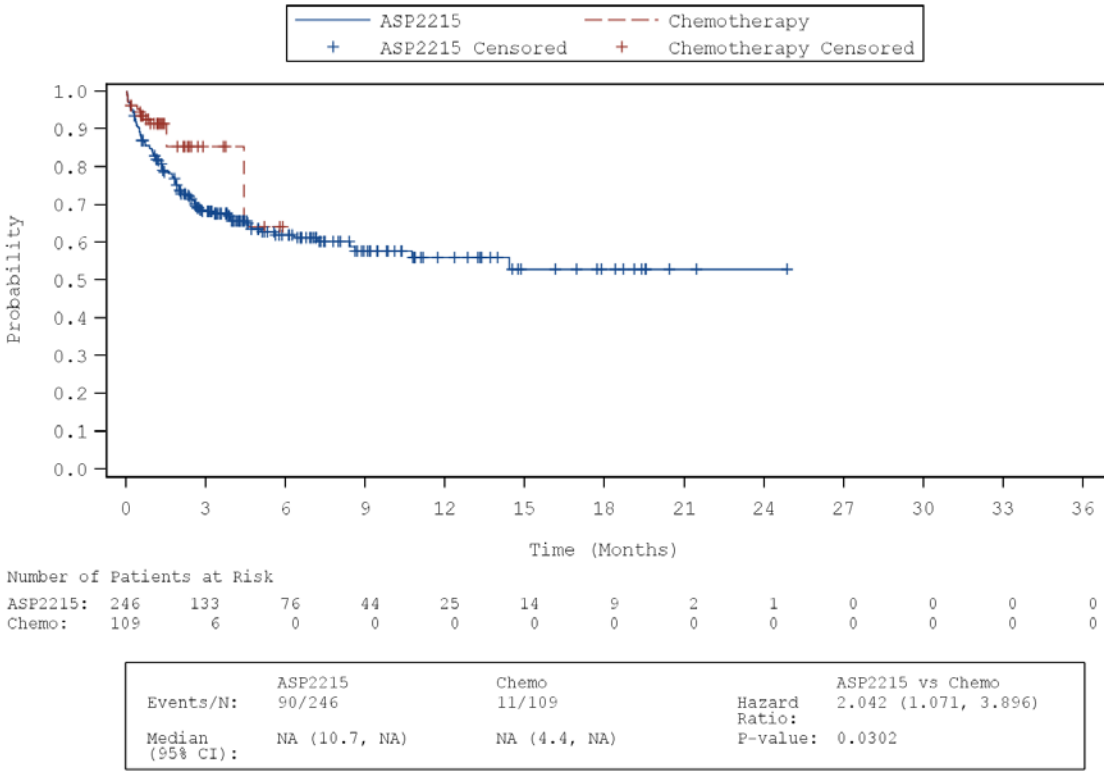


Source Table: Table 15.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 31 of 37

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders



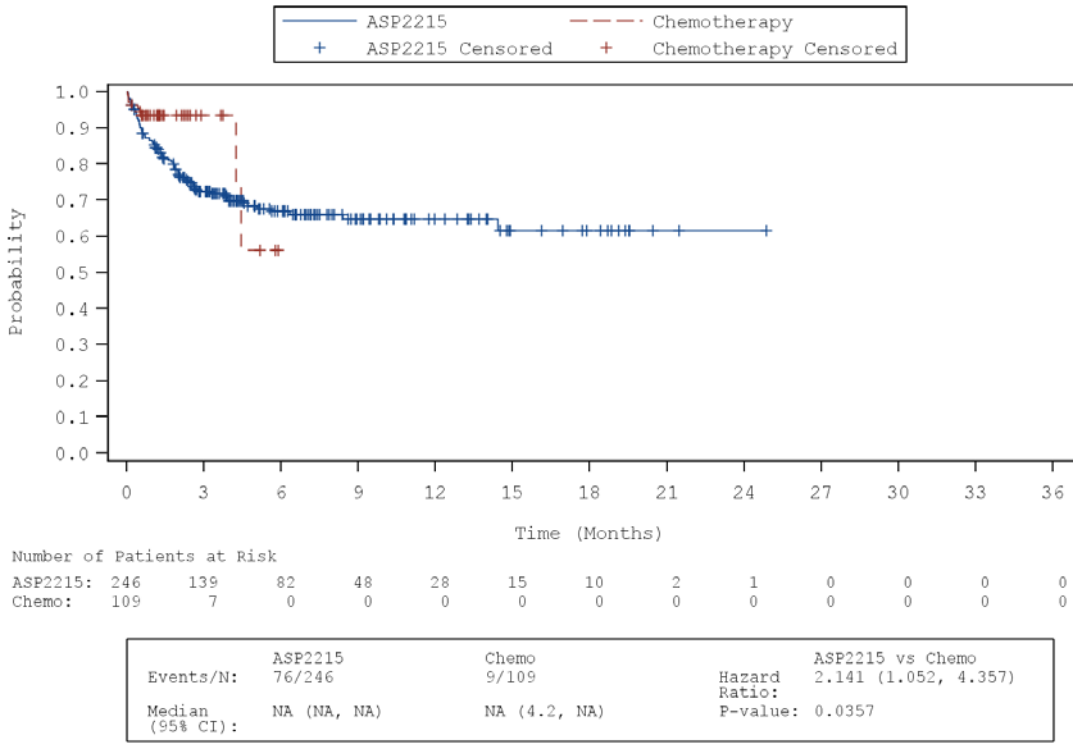
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	90/246	11/109	Hazard Ratio:	2.042 (1.071, 3.896)
Median (95% CI):	NA (10.7, NA)	NA (4.4, NA)	P-value:	0.0302

Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 17 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Blood and lymphatic system disorders
PT: Febrile neutropenia

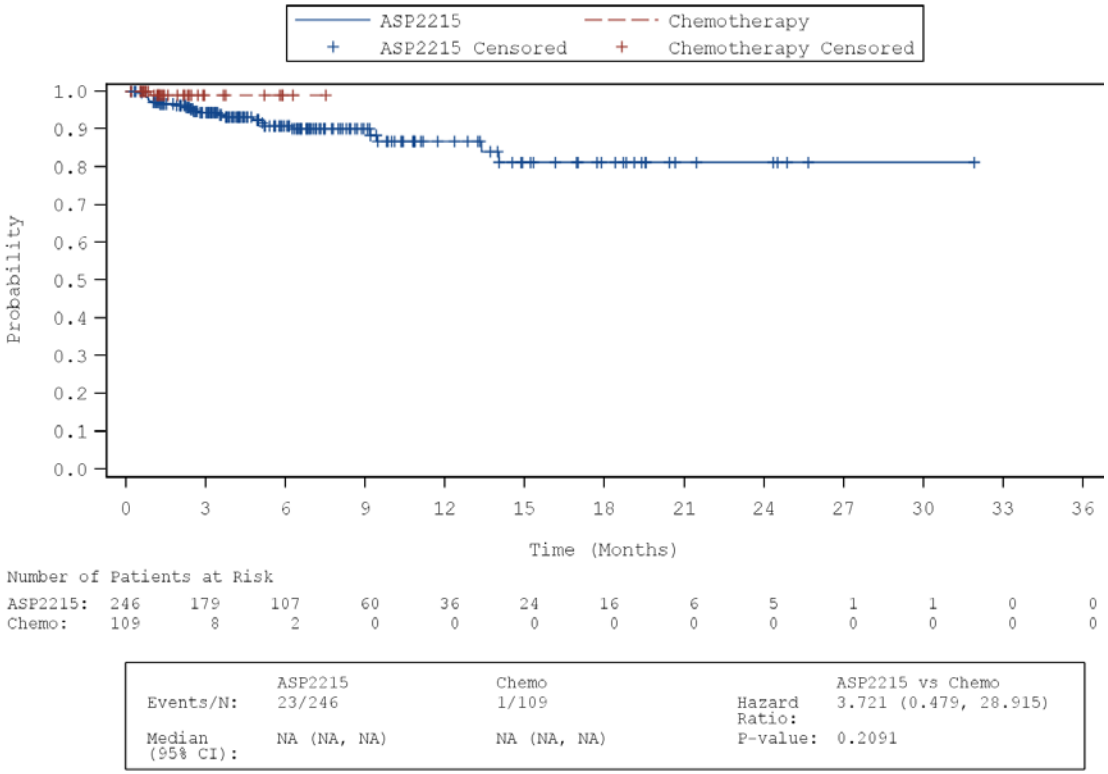


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 18 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Cardiac disorders

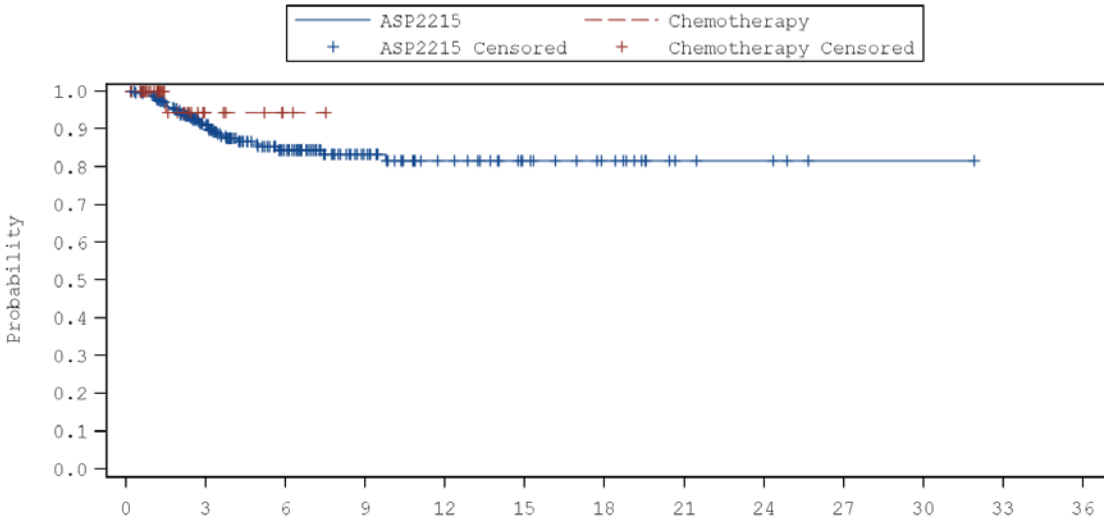


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 19 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Gastrointestinal disorders



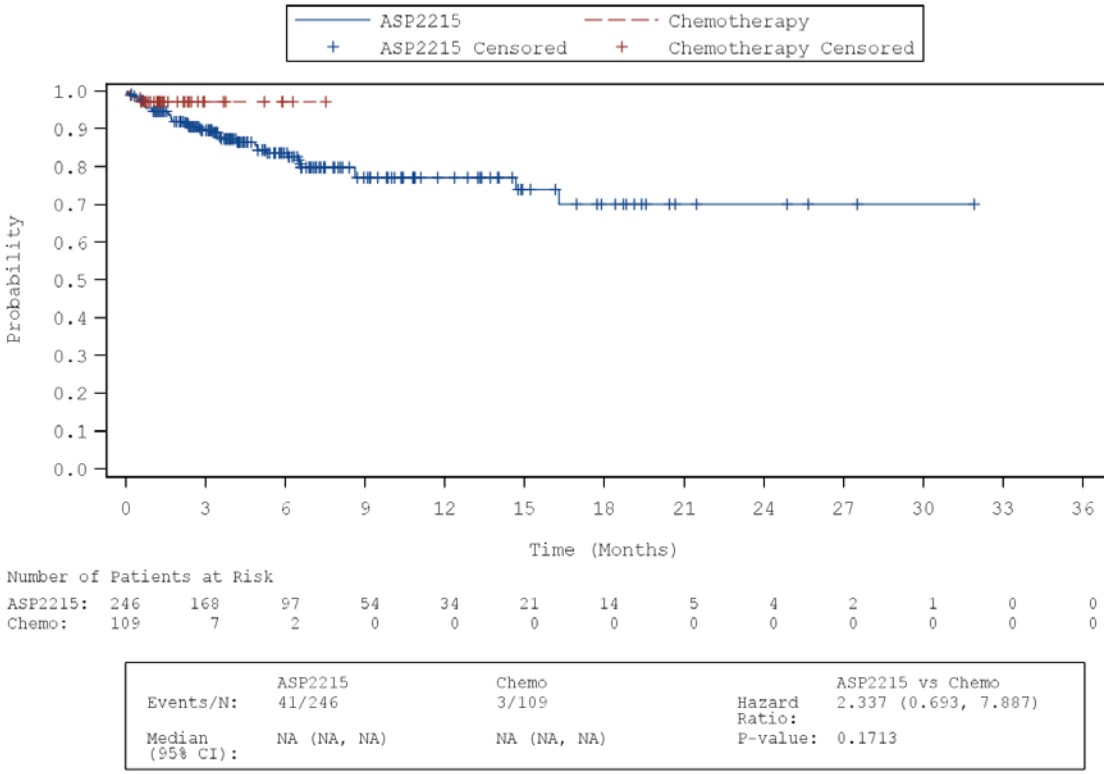
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	32/246	1/109	Hazard Ratio: 3.386 (0.445, 25.783)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value: 0.2389

Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: General disorders and administration site conditions

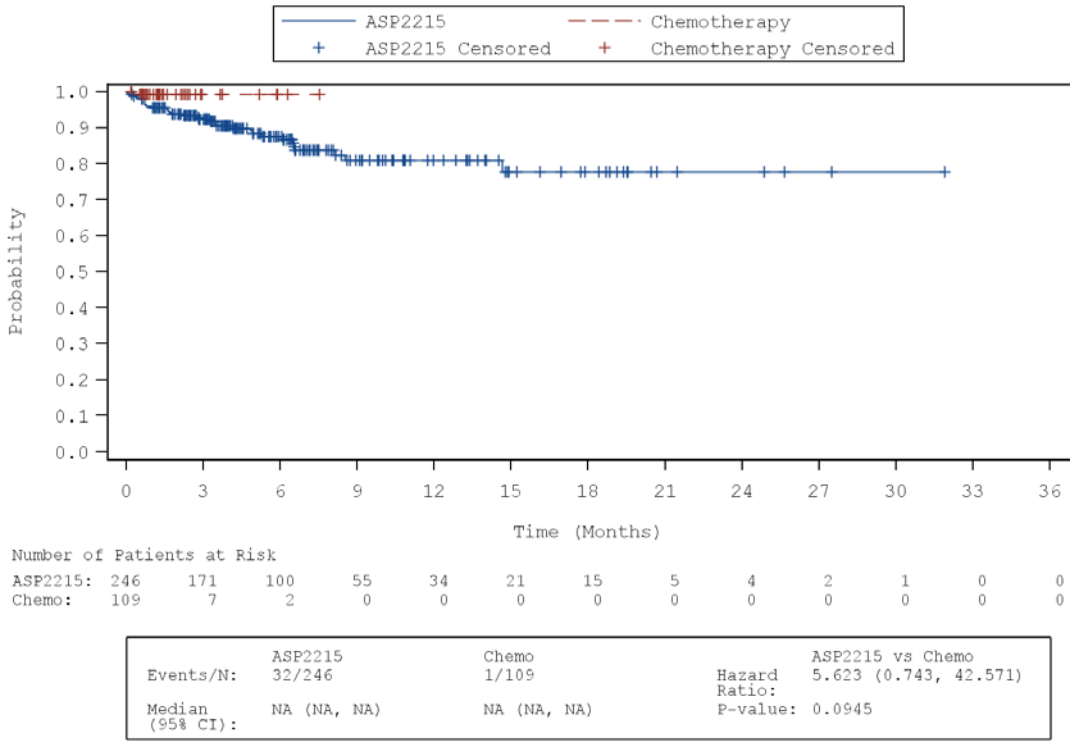


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: General disorders and administration site conditions
PT: Pyrexia



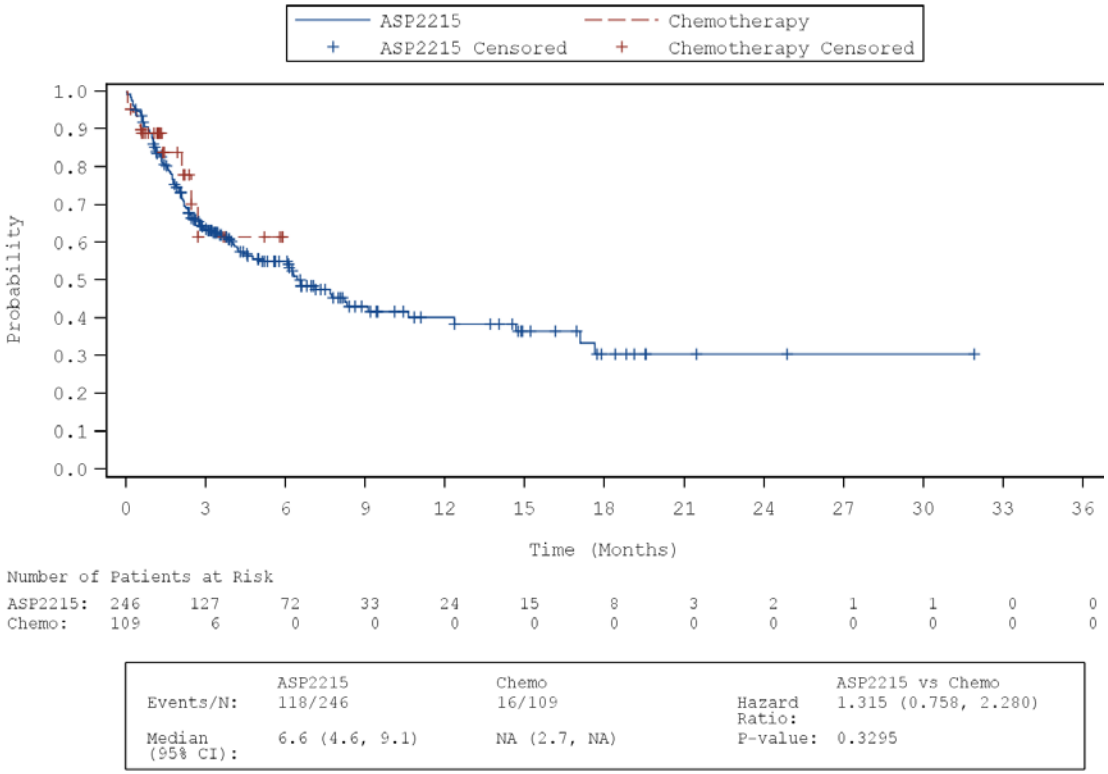
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	32/246	1/109	
Hazard Ratio:			5.623 (0.743, 42.571)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	
P-value:			0.0945

Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 3 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Infections and infestations

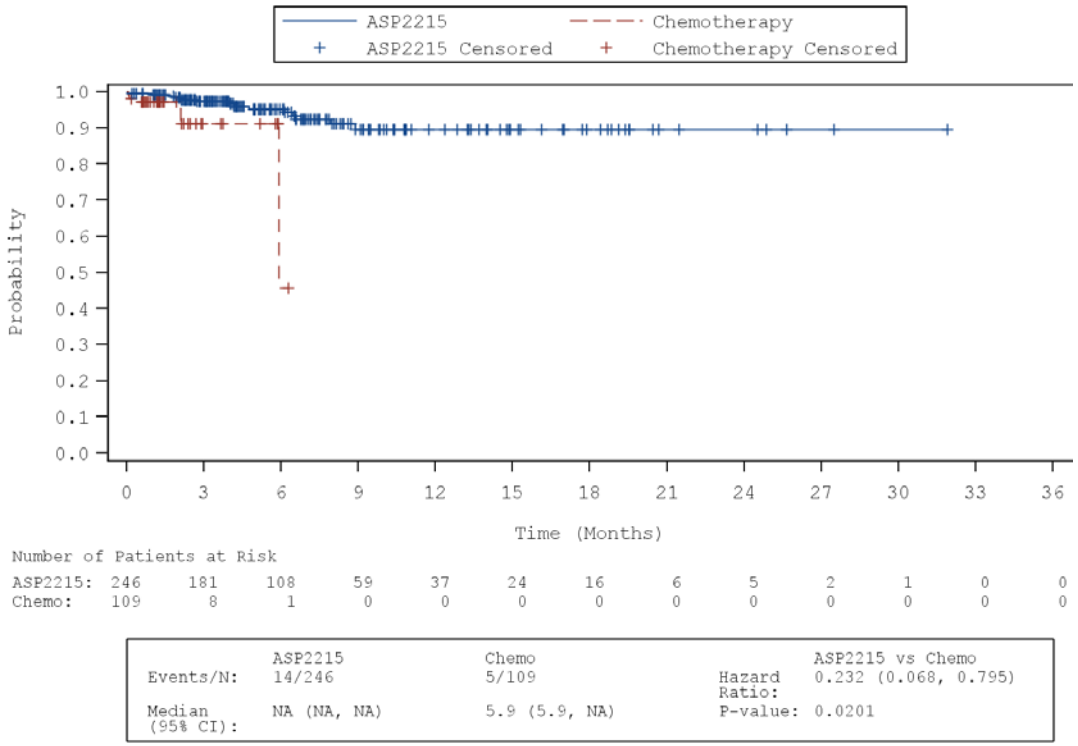


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 4 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Infections and infestations
PT: Lung infection

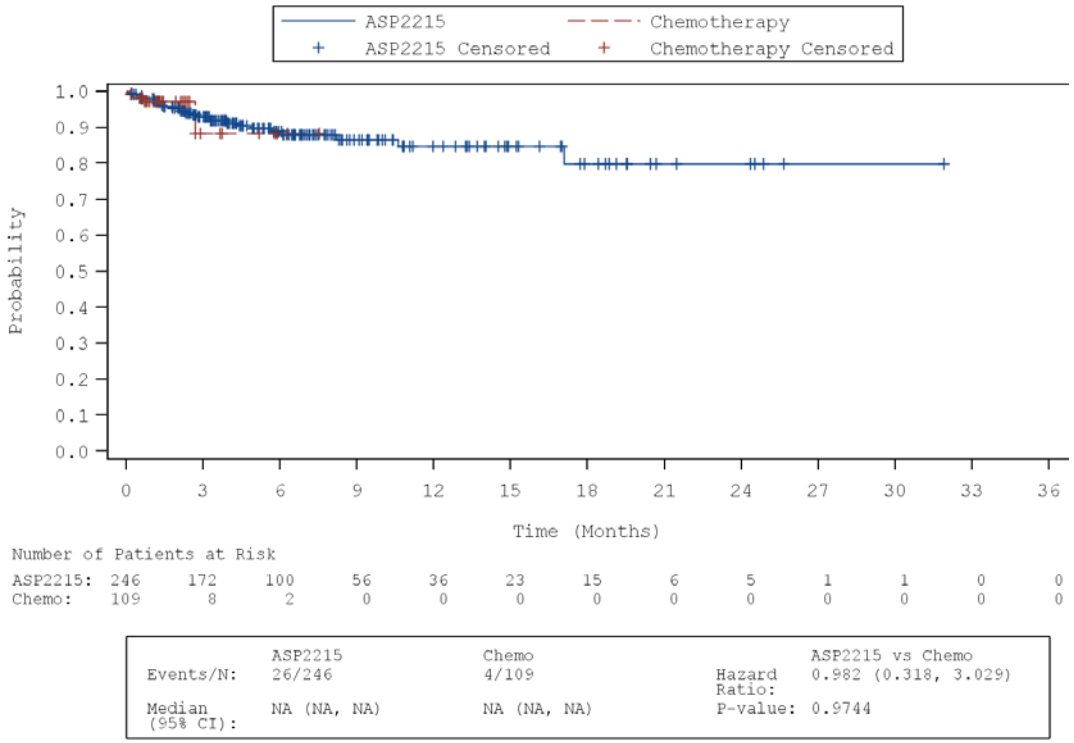


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 5 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Infections and infestations
PT: Pneumonia



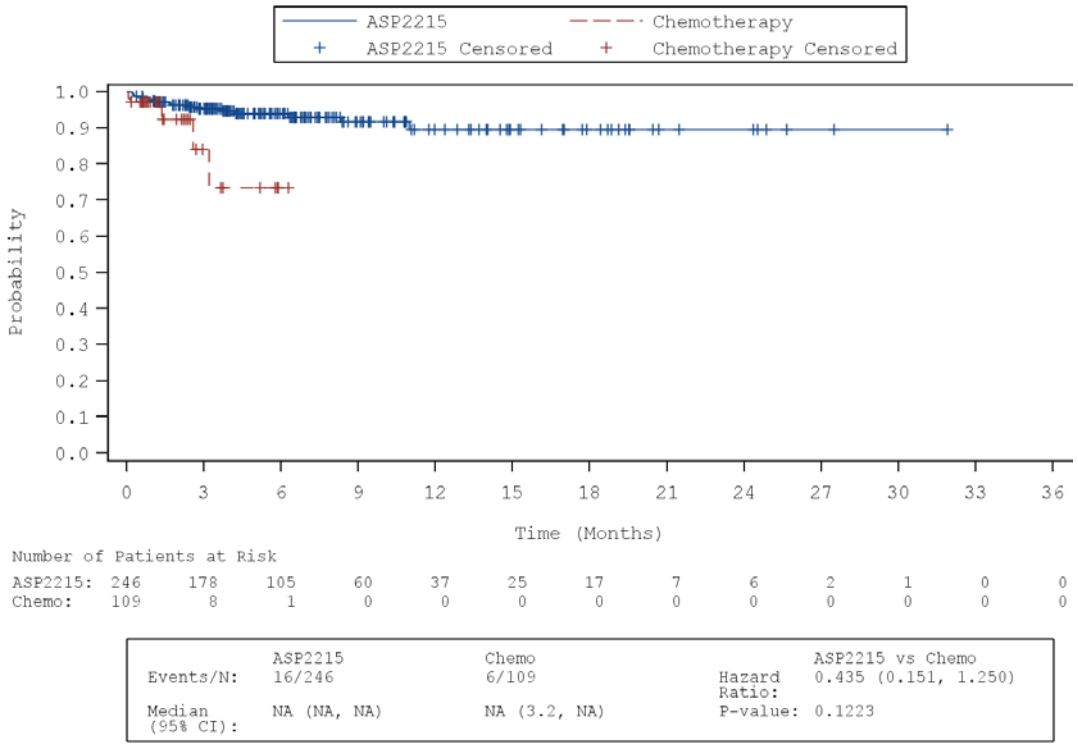
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	26/246	4/109	Hazard Ratio:	0.982 (0.318, 3.029)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value:	0.9744

Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 6 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Infections and infestations
PT: Sepsis

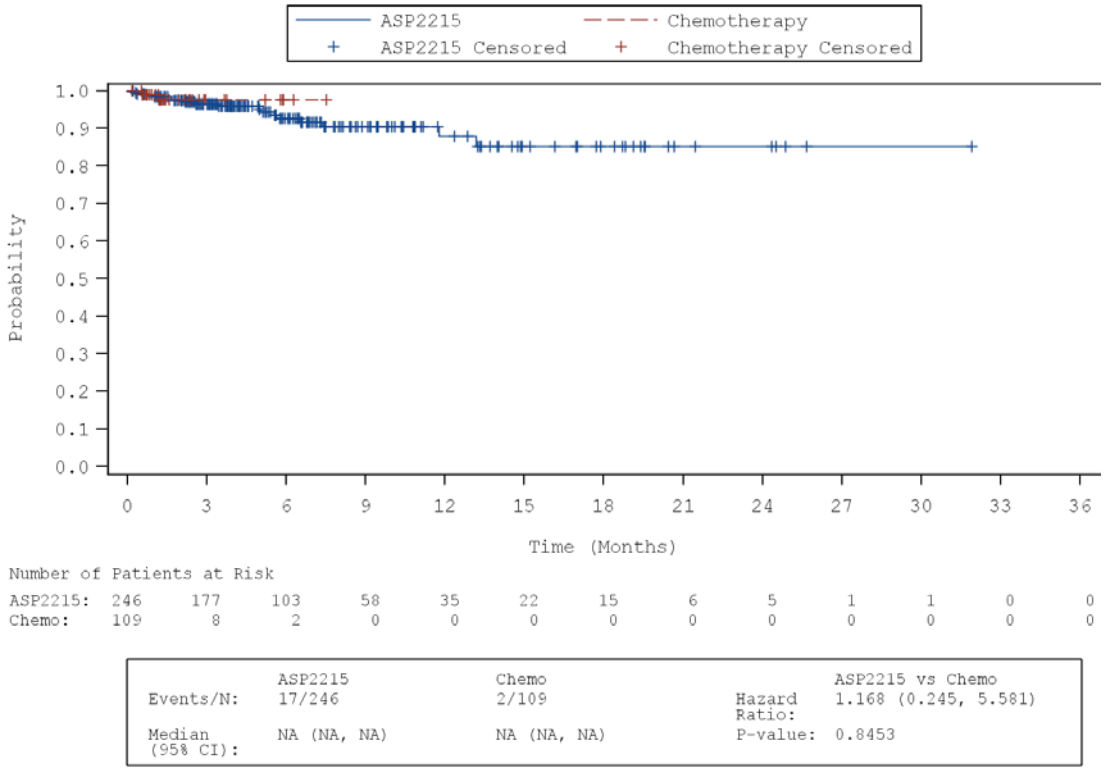


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 7 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications

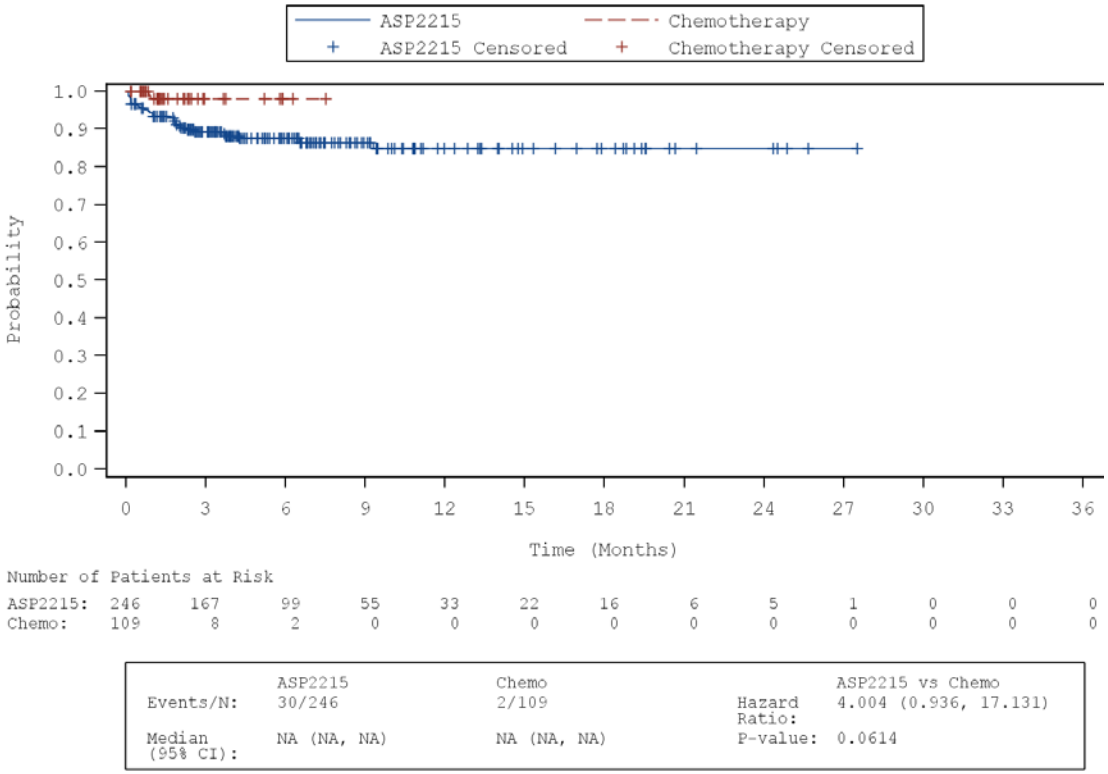


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 8 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations

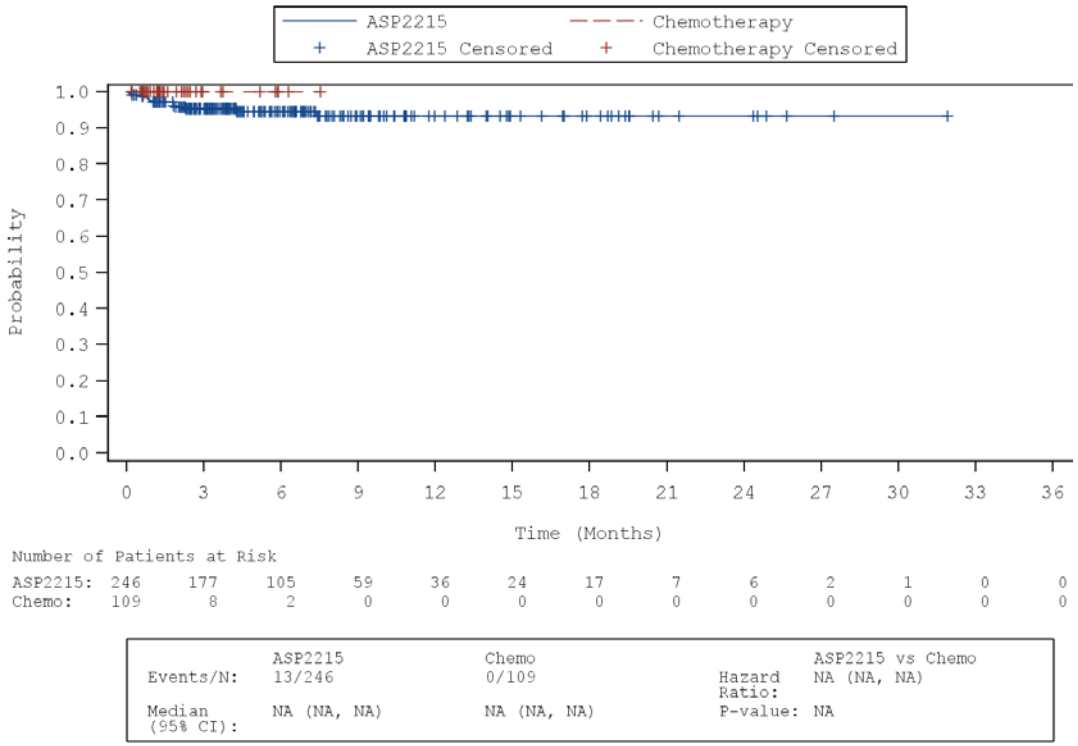


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Investigations
PT: Alanine aminotransferase increased

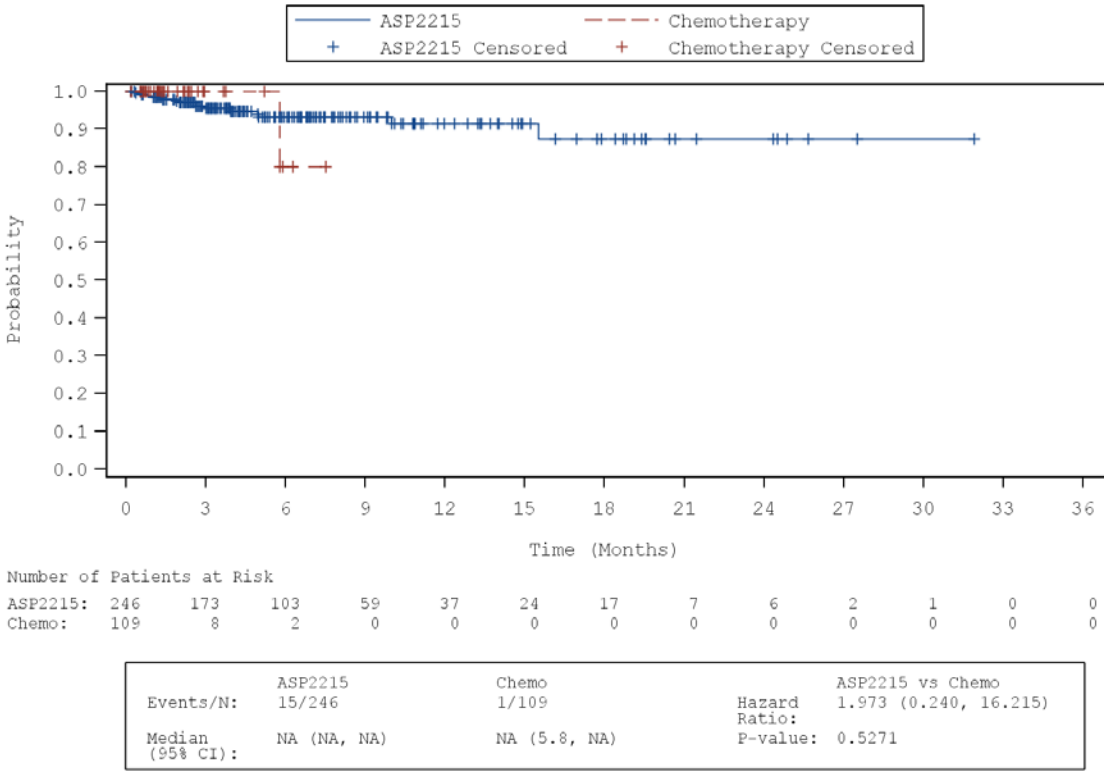


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 10 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders

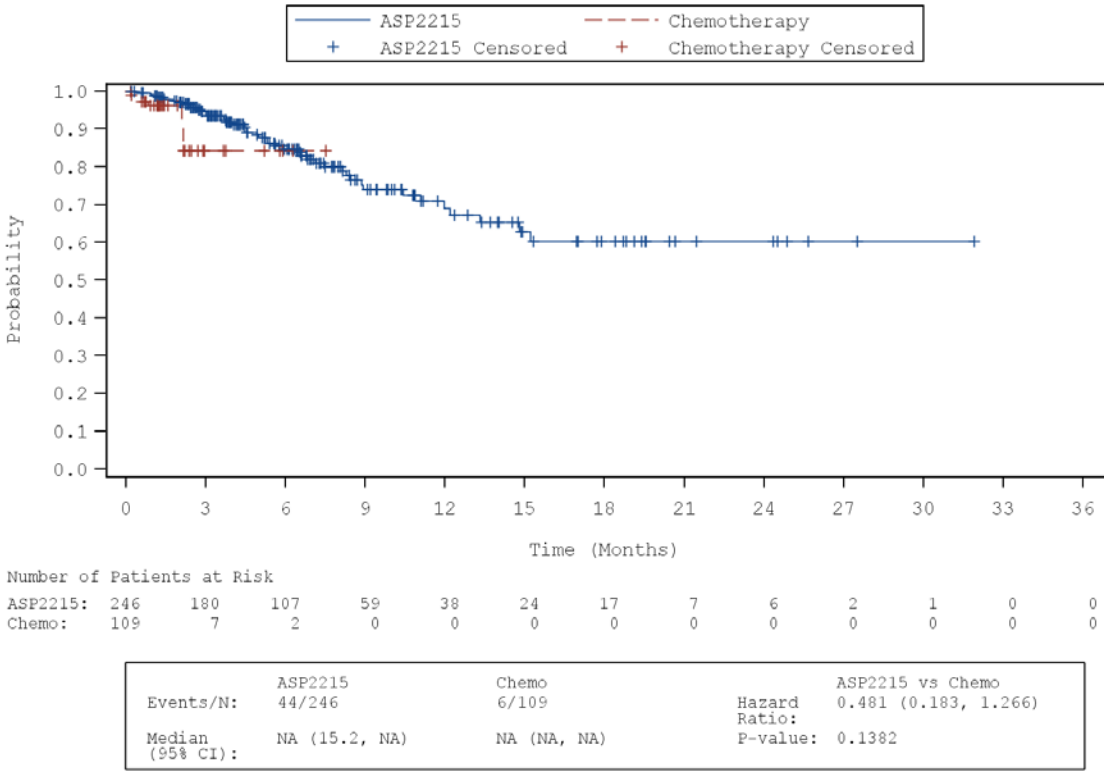


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 11 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



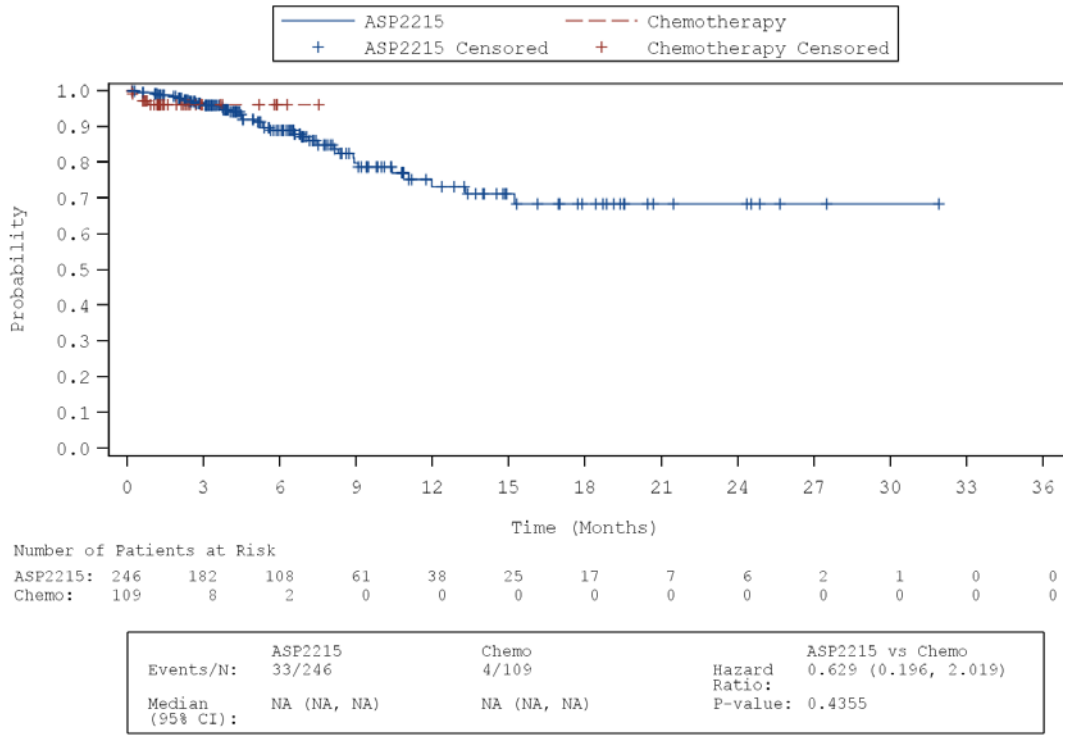
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	44/246	6/109	Hazard Ratio:	0.481 (0.183, 1.266)
Median (95% CI):	NA (15.2, NA)	NA (NA, NA)	P-value:	0.1382

Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
PT: Acute myeloid leukaemia



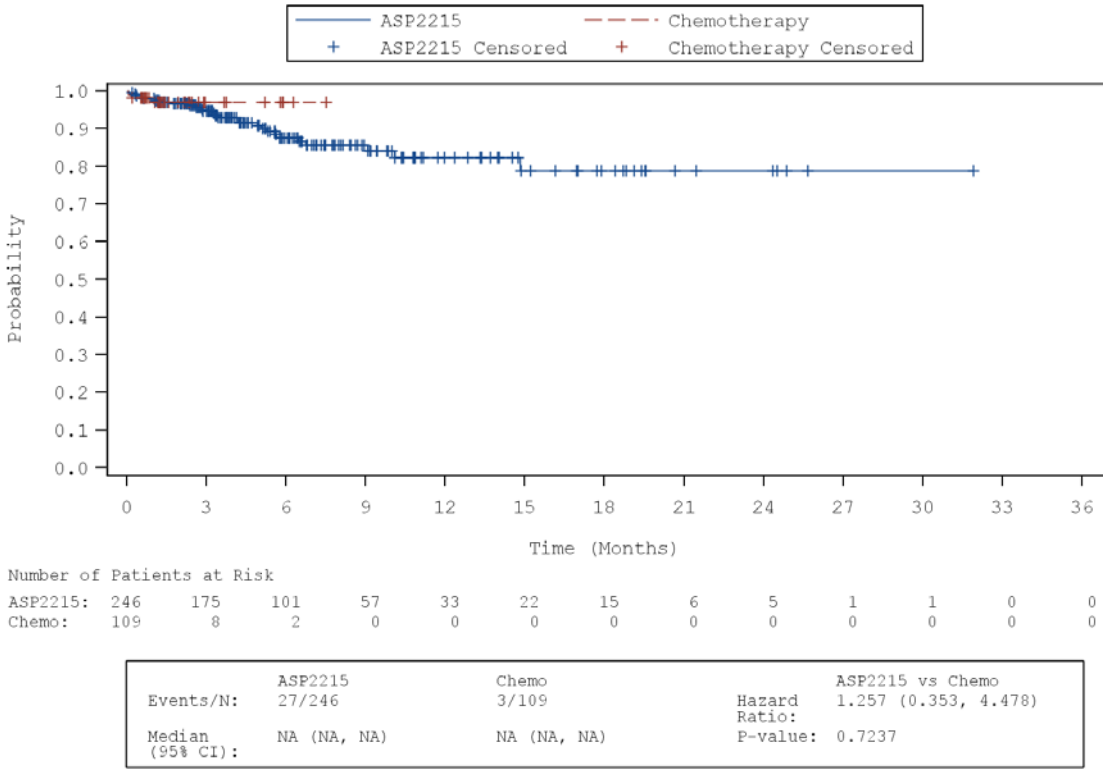
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	33/246	4/109	Hazard Ratio: 0.629 (0.196, 2.019)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value: 0.4355

Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 13 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Nervous system disorders

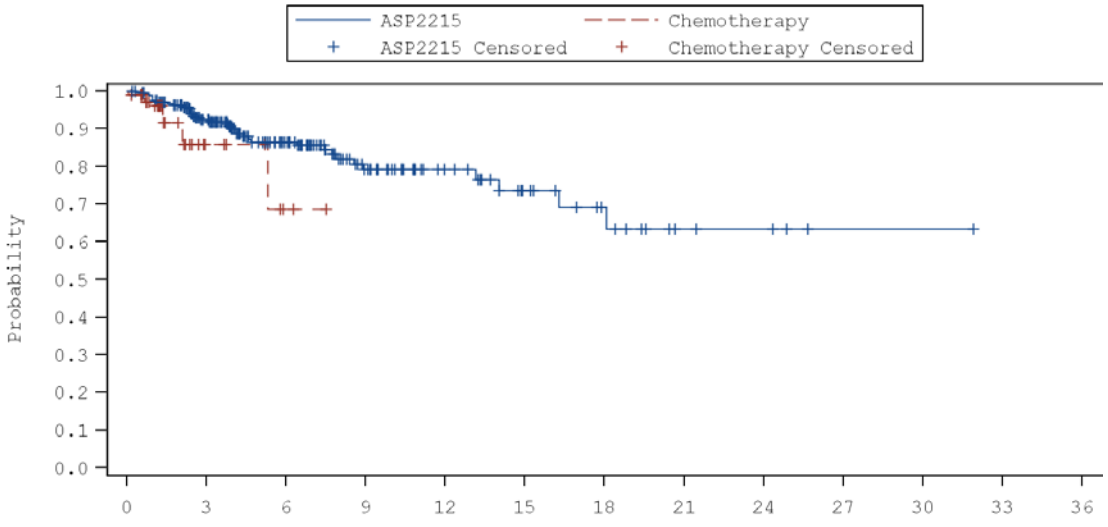


Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders



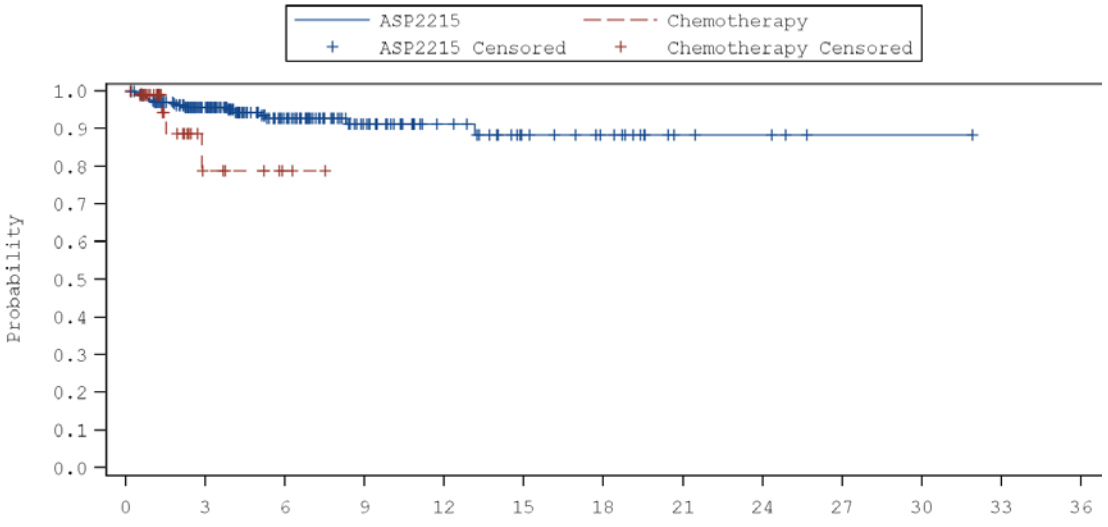
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	36/246	7/109	Hazard Ratio:	0.532 (0.215, 1.321)
Median (95% CI):	NA (18.1, NA)	NA (5.3, NA)	P-value:	0.1739

Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 15 of 19

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.1.2: Time to First Treatment Serious Emergent Adverse Event by System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)
SOC: Vascular disorders



	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	16/246	4/109	Hazard Ratio:	0.639 (0.192, 2.125)
Median (95% CI):	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	P-value:	0.4649

Source Table: Table 2.2.1.1

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 16 of 19

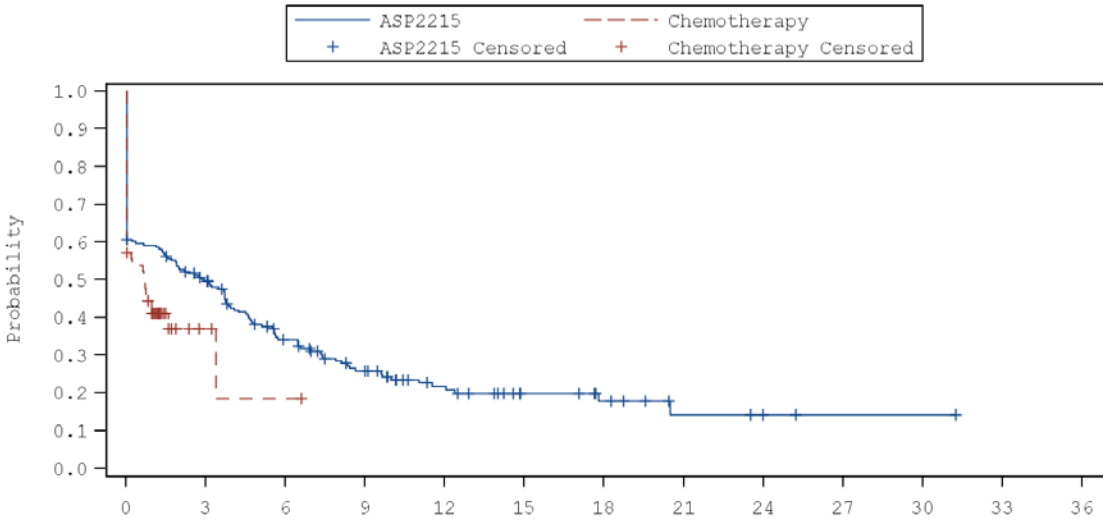
Kaplan-Meier-Plots der Subgruppenanalysen

Figure 7.2.1.5: Time to Event Free Survival by Subgroup: Baseline ECOG Performance Status (ITT Analysis Set BASELINE ECOG CATEGORY: 0-1 415
Figure 7.2.1.5: Time to Event Free Survival by Subgroup: Baseline ECOG Performance Status (ITT Analysis Set) BASELINE ECOG CATEGORY: >=2 416
Figure 1.2.1.6: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Geographical Region (Safety Analysis Set) REGION: North America 417
Figure 1.2.1.6: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Geographical Region (Safety Analysis Set) REGION: Europe (in. Turkey & Israel) 418
Figure 1.2.1.6: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Geographical Region (Safety Analysis Set) REGION: Asia 419
Figure 1.2.1.7: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Central FLT3 Mutation Type (Safety Analysis Set) CENTRAL FLT3 MUTATION TYPE: FLT3-ITD alone 420
Figure 1.2.1.7: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Central FLT3 Mutation Type (Safety Analysis Set) CENTRAL FLT3 MUTATION TYPE: FLT3-TKD alone 421
Figure 1.2.1.9: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Salvage Chemotherapy (Safety Analysis Set) SALVAGE CHEMOTHERAPY: High intensity chemotherapy (FLAG-IDA, MEC) 422
Figure 1.2.1.9: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Salvage Chemotherapy (Safety Analysis Set) SALVAGE CHEMOTHERAPY: Low intensity chemotherapy (LoDAC or azacitidine) 423
Figure 1.2.1.10: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Prior Use of FLT3 inhibitor (Safety Analysis Set) PRIOR USE OF FLT3 INHIBITOR: Yes 424
Figure 1.2.1.10: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Prior Use of FLT3 inhibitor (Safety Analysis Set) PRIOR USE OF FLT3 INHIBITOR: No 425
Figure 15.2.1.9: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Salvage Chemotherapy (Safety Analysis Set) SALVAGE CHEMOTHERAPY: High intensity chemotherapy (FLAG-IDA, MEC) 426
Figure 15.2.1.9: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Salvage Chemotherapy (Safety Analysis Set) SALVAGE CHEMOTHERAPY: Low intensity chemotherapy (LoDAC or azacitidine) 427

Figure 2.2.1.11: Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Cytogenetic Risk Status (Safety Analysis Set) CYTOGENETIC RISK STATUS: Intermediate 428
Figure 2.2.1.11: Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Cytogenetic Risk Status (Safety Analysis Set) CYTOGENETIC RISK STATUS: Unfavorable 429
Figure 2.2.1.11: Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Cytogenetic Risk Status (Safety Analysis Set) CYTOGENETIC RISK STATUS: Other 430
Figure 3.2.1.6: Time to First TEAE Leading to Study Drug Discontinuation by Subgroup: Geographical Region (Safety Analysis Set) REGION: North America 431
Figure 3.2.1.6: Time to First TEAE Leading to Study Drug Discontinuation by Subgroup: Geographical Region (Safety Analysis Set) REGION: Europe (in. Turkey & Israel) 432
Figure 3.2.1.6: Time to First TEAE Leading to Study Drug Discontinuation by Subgroup: Geographical Region (Safety Analysis Set) REGION: Asia 433
Figure 4.2.1.5.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest by Category by Subgroup: Baseline ECOG Performance Status (Safety Analysis Set) Category: Creatine phosphokinase increased BASELINE ECOG CATEGORY: 0-1 434
Figure 4.2.1.5.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest by Category by Subgroup: Baseline ECOG Performance Status (Safety Analysis Set) Category: Creatine phosphokinase increased BASELINE ECOG CATEGORY: >=2 435
Figure 4.2.1.7.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest by Category by Subgroup: Central FLT3 Mutation Type (Safety Analysis Set) Category: Liver transaminase increased CENTRAL FLT3 MUTATION TYPE: FLT3-ITD alone 436
Figure 4.2.1.7.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest by Category by Subgroup: Central FLT3 Mutation Type (Safety Analysis Set) Category: Liver transaminase increased CENTRAL FLT3 MUTATION TYPE: FLT3-TKD alone 437

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 7.2.1.5: Time to Event Free Survival by Subgroup: Baseline ECOG Performance Status
(ITT Analysis Set
BASELINE ECOG CATEGORY: 0-1



Number of Patients at Risk

ASP2215:	206	94	58	38	23	13	9	4	2	1	1	0	0
Chemo:	105	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

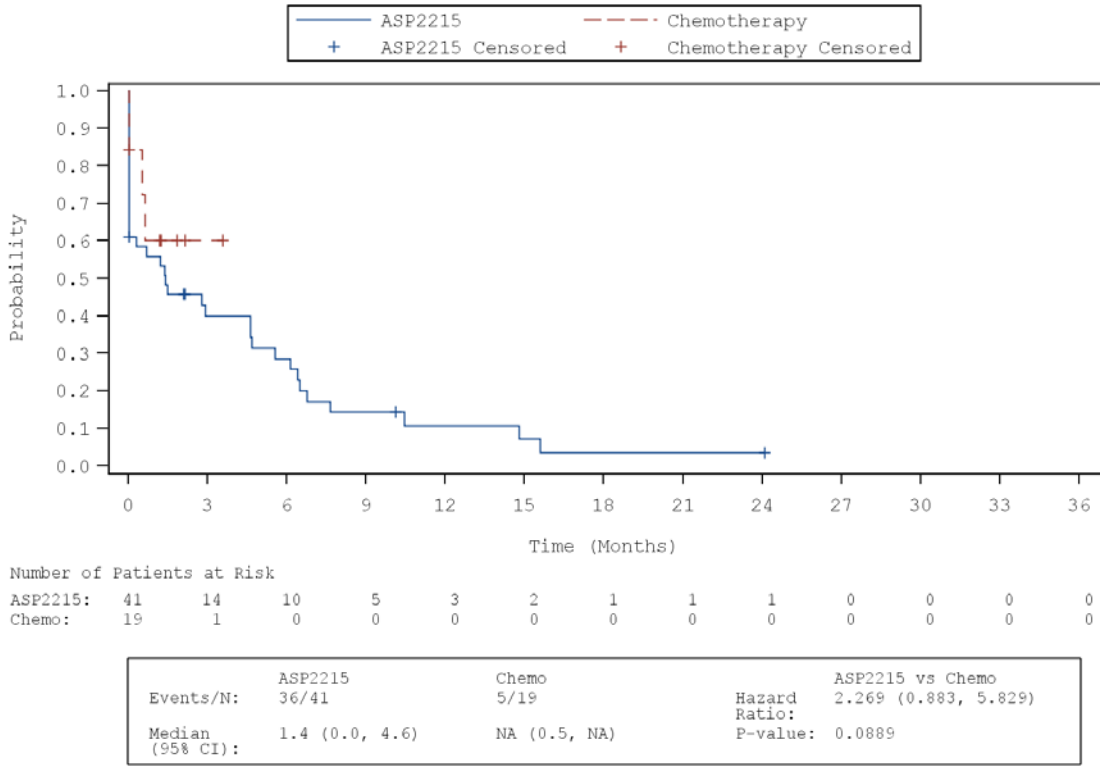
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	153/206	57/105	Hazard Ratio:	0.701 (0.504, 0.976)
Median (95% CI):	3.0 (1.4, 3.8)	0.7 (0.0, 1.6)	P-value:	0.0353

Source Table: Table 7.2.1.5

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_E.SAS
Date/time of run: 22MAY2019 15:34
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 7.2.1.5: Time to Event Free Survival by Subgroup: Baseline ECOG Performance Status
(ITT Analysis Set)
BASELINE ECOG CATEGORY: >=2



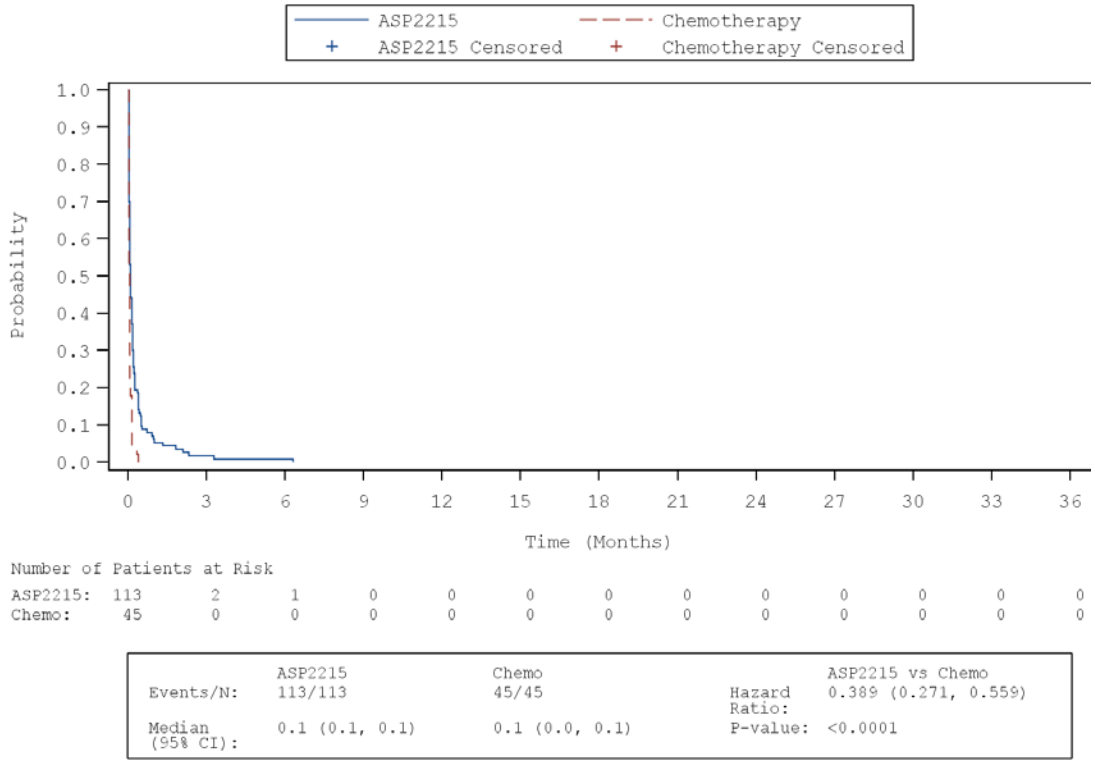
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	36/41	5/19	Hazard Ratio:	2.269 (0.883, 5.829)
Median (95% CI):	1.4 (0.0, 4.6)	NA (0.5, NA)	P-value:	0.0889

Source Table: Table 7.2.1.5

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_E.SAS
Date/time of run: 22MAY2019 15:34
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.6: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Geographical Region
(Safety Analysis Set)
REGION: North America



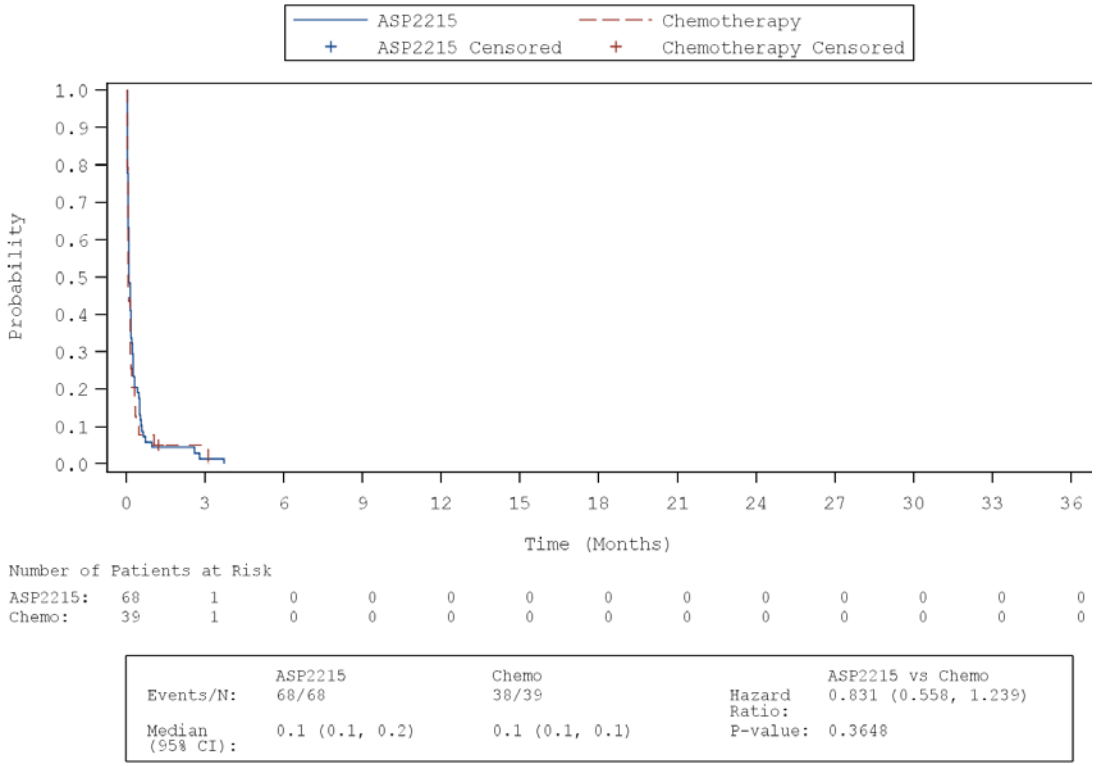
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	113/113	45/45	Hazard Ratio:	0.389 (0.271, 0.559)
Median (95% CI):	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.0, 0.1)	P-value:	<0.0001

Source Table: Table 1.2.1.6

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 3

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.6: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Geographical Region
(Safety Analysis Set)
REGION: Europe (in. Turkey & Israel)



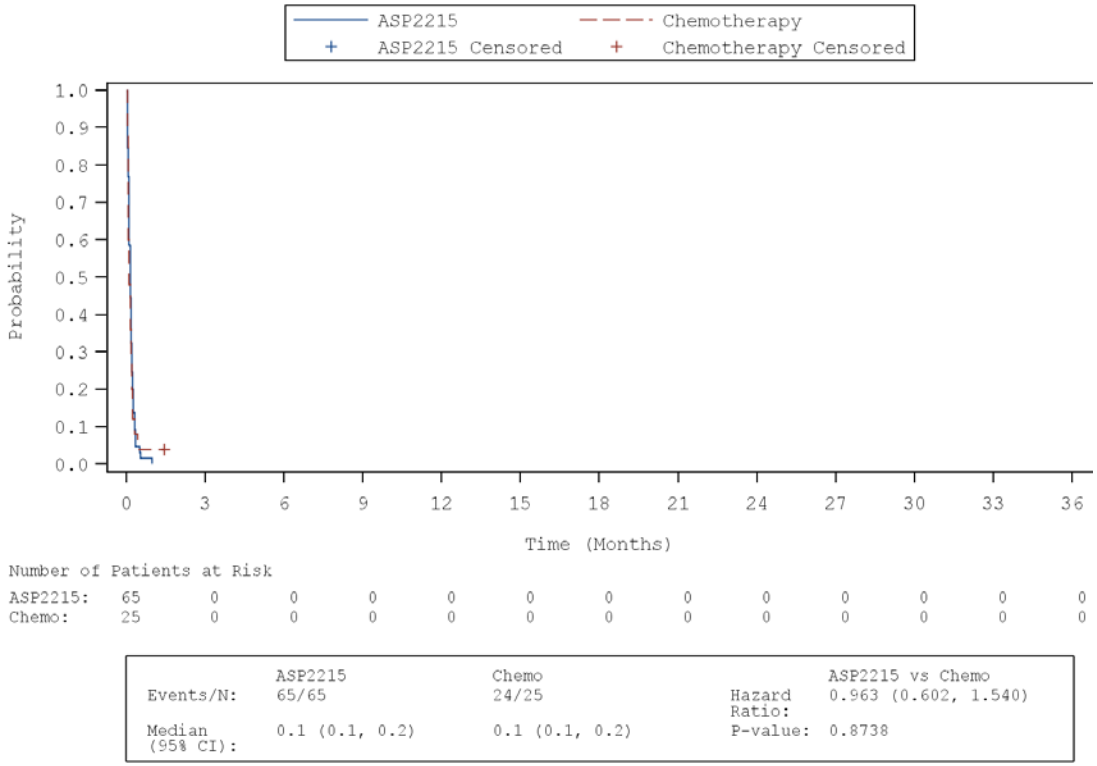
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	68/68	38/39	Hazard Ratio:	0.831 (0.558, 1.239)
Median (95% CI):	0.1 (0.1, 0.2)	0.1 (0.1, 0.1)	P-value:	0.3648

Source Table: Table 1.2.1.6

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 3

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.6: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Geographical Region
(Safety Analysis Set)
REGION: Asia



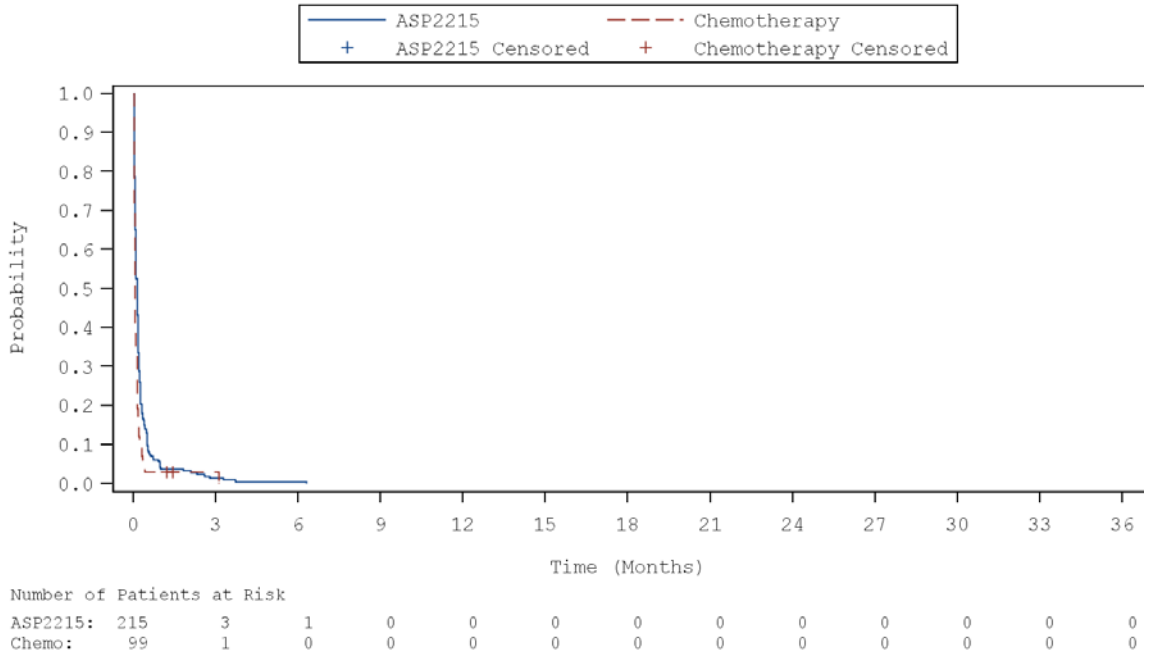
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	65/65	24/25	Hazard Ratio:	0.963 (0.602, 1.540)
Median (95% CI):	0.1 (0.1, 0.2)	0.1 (0.1, 0.2)	P-value:	0.8738

Source Table: Table 1.2.1.6

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 3 of 3

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.7: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Central FLT3 Mutation Type (Safety Analysis Set)
CENTRAL FLT3 MUTATION TYPE: FLT3-ITD alone



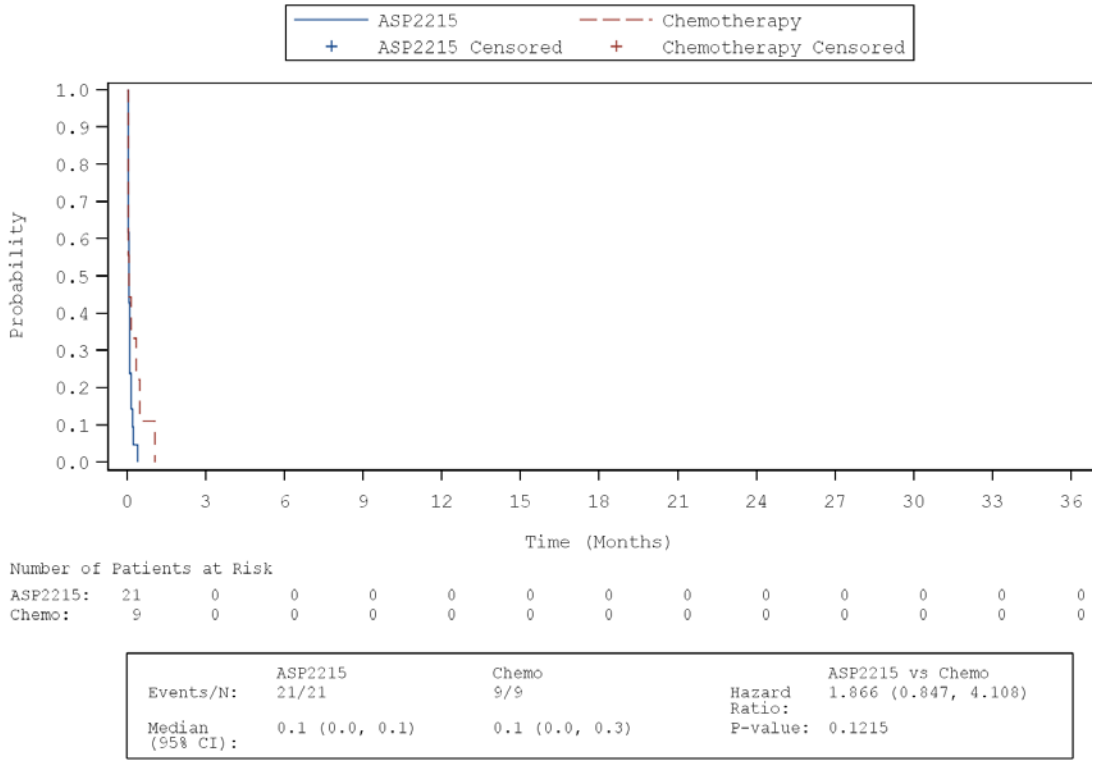
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	215/215	97/99	Hazard Ratio:	0.632 (0.495, 0.807)
Median (95% CI):	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (NA, NA)	P-value:	0.0002

Source Table: Table 1.2.1.7

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 4

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.7: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Central FLT3 Mutation Type (Safety Analysis Set)
CENTRAL FLT3 MUTATION TYPE: FLT3-TKD alone



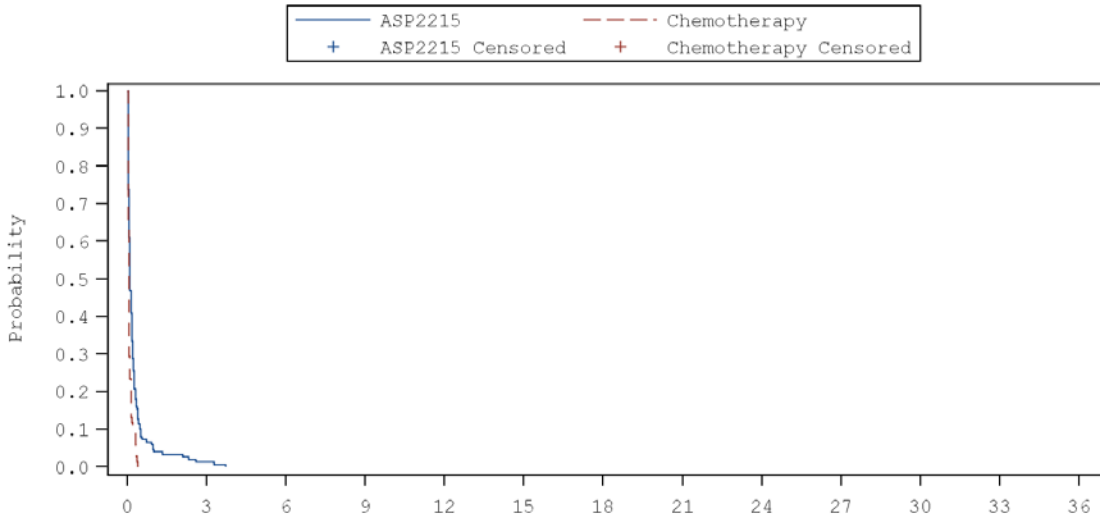
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	21/21	9/9	Hazard Ratio:	1.866 (0.847, 4.108)
Median (95% CI):	0.1 (0.0, 0.1)	0.1 (0.0, 0.3)	P-value:	0.1215

Source Table: Table 1.2.1.7

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 4

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.9: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Salvage Chemotherapy
(Safety Analysis Set)
SALVAGE CHEMOTHERAPY: High intensity chemotherapy (FLAG-IDA, MEC)



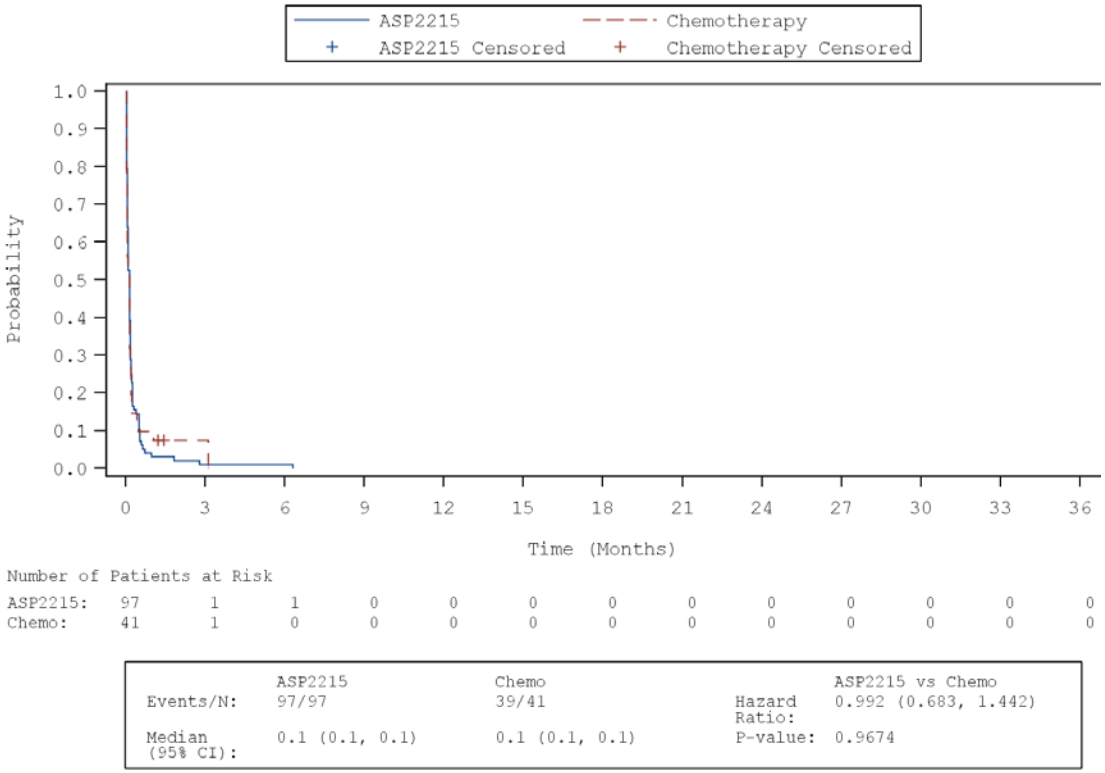
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	149/149	68/68	Hazard Ratio:	0.514 (0.383, 0.692)
Median (95% CI):	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (NA, NA)	P-value:	<0.0001

Source Table: Table 1.2.1.9

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.9: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Salvage Chemotherapy
(Safety Analysis Set)
SALVAGE CHEMOTHERAPY: Low intensity chemotherapy (LoDAC or azacitidine)



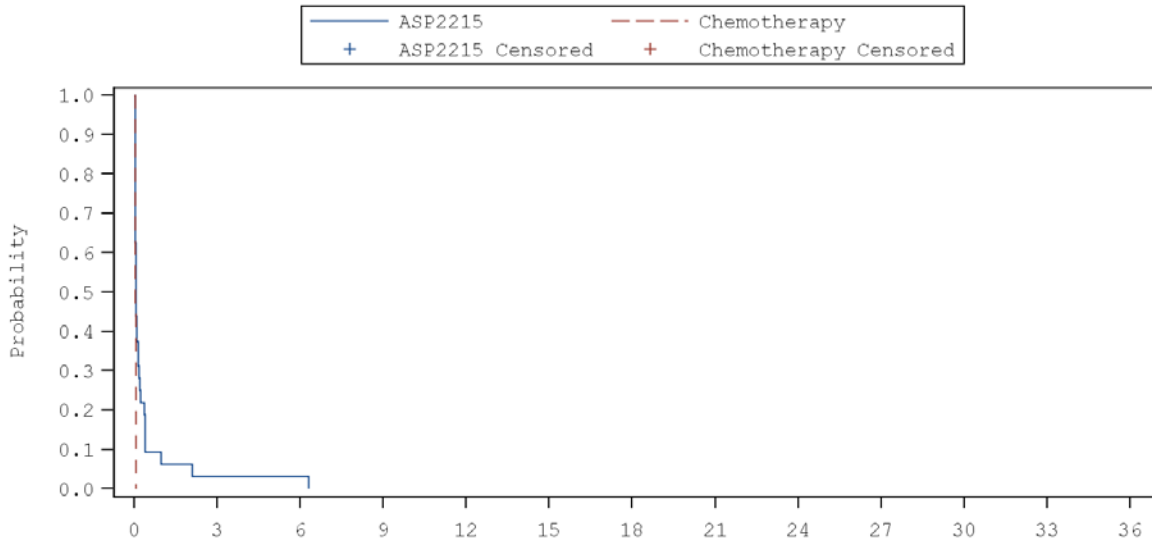
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	97/97	39/41	Hazard Ratio:	0.992 (0.683, 1.442)
Median (95% CI):	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.1, 0.1)	P-value:	0.9674

Source Table: Table 1.2.1.9

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.10: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Prior Use of FLT3 inhibitor (Safety Analysis Set)
PRIOR USE OF FLT3 INHIBITOR: Yes



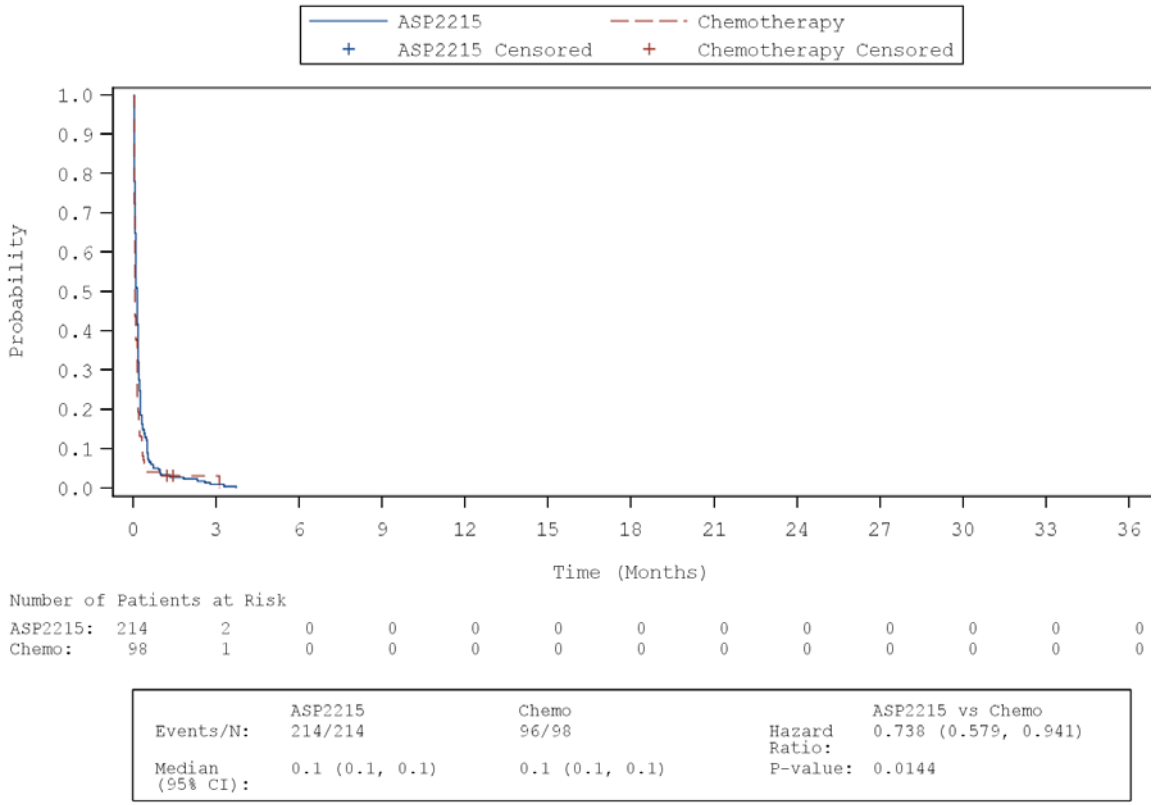
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	32/32	11/11	Hazard Ratio:	0.233 (0.112, 0.487)
Median (95% CI):	0.1 (0.0, 0.1)	0.0 (0.0, 0.1)	P-value:	0.0001

Source Table: Table 1.2.1.10

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 1.2.1.10: Time to First Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Prior Use of FLT3 inhibitor
(Safety Analysis Set)
PRIOR USE OF FLT3 INHIBITOR: No



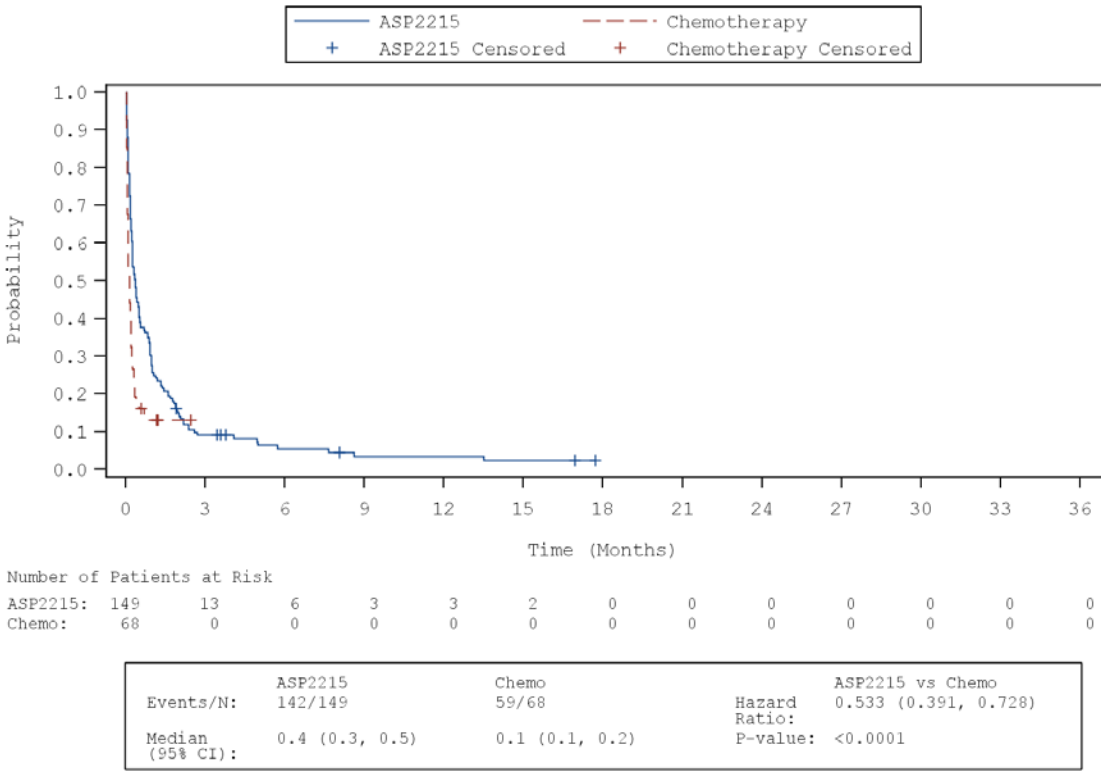
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	214/214	96/98	Hazard Ratio:	0.738 (0.579, 0.941)
Median (95% CI):	0.1 (0.1, 0.1)	0.1 (0.1, 0.1)	P-value:	0.0144

Source Table: Table 1.2.1.10

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.9: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Salvage Chemotherapy
(Safety Analysis Set)
SALVAGE CHEMOTHERAPY: High intensity chemotherapy (FLAG-IDA, MEC)



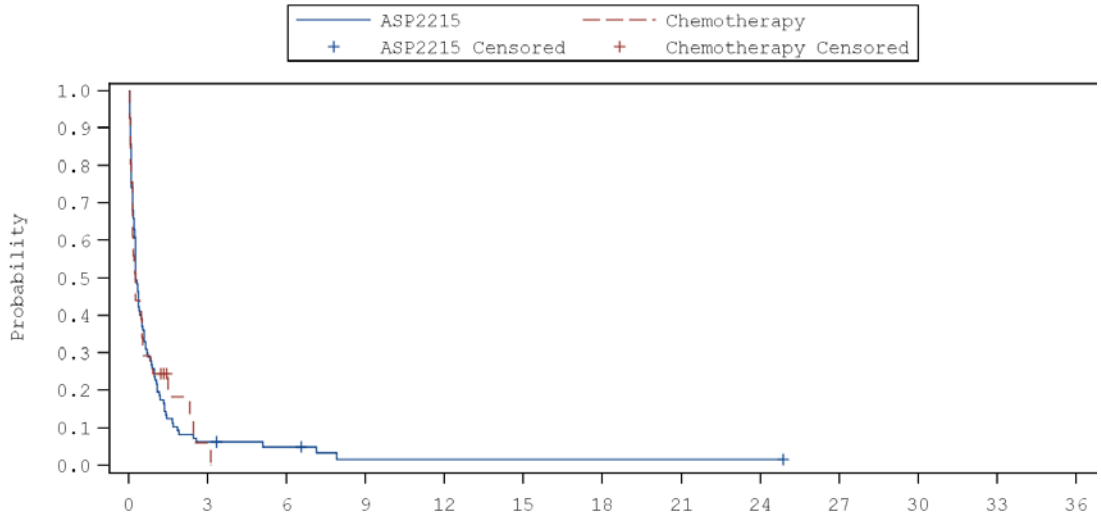
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	142/149	59/68	Hazard Ratio:	0.533 (0.391, 0.728)
Median (95% CI):	0.4 (0.3, 0.5)	0.1 (0.1, 0.2)	P-value:	<0.0001

Source Table: Table 15.2.1.9

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 15.2.1.9: Time to First Severe Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Salvage Chemotherapy
(Safety Analysis Set)
SALVAGE CHEMOTHERAPY: Low intensity chemotherapy (LoDAC or azacitidine)



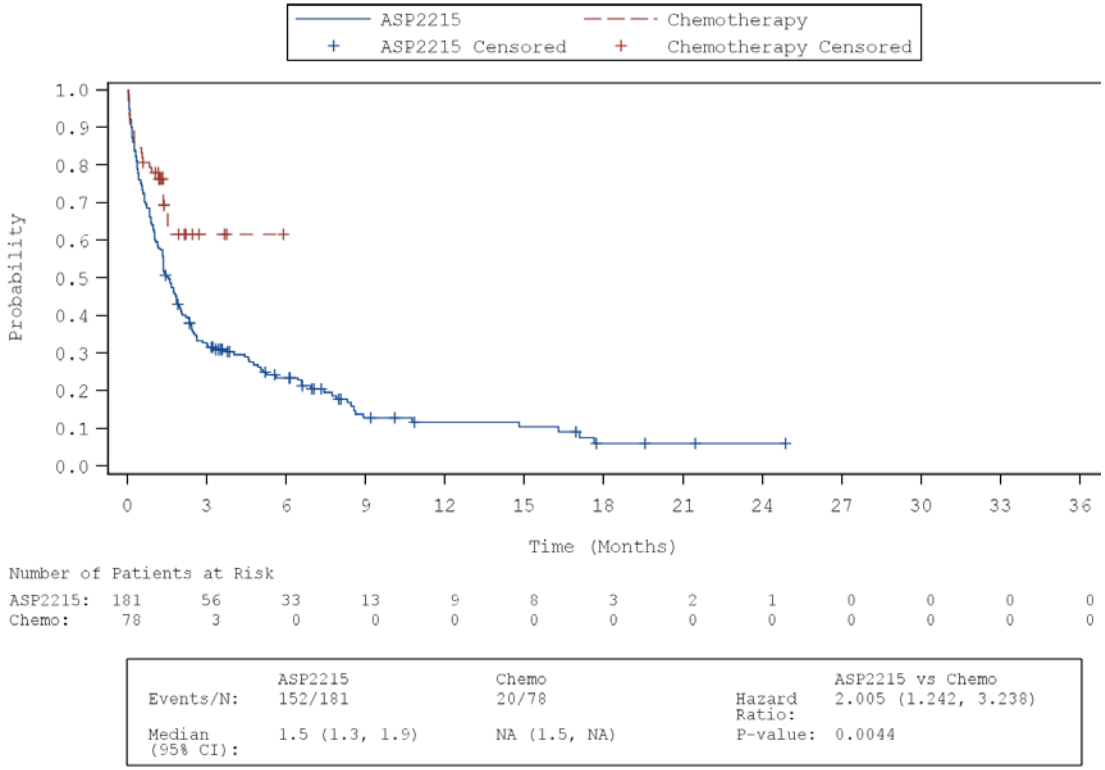
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	94/97	35/41	Hazard Ratio:	1.013 (0.687, 1.496)
Median (95% CI):	0.3 (0.3, 0.4)	0.3 (0.1, 0.5)	P-value:	0.9468

Source Table: Table 15.2.1.9

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.11: Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Cytogenetic Risk Status
(Safety Analysis Set)
CYTOGENETIC RISK STATUS: Intermediate



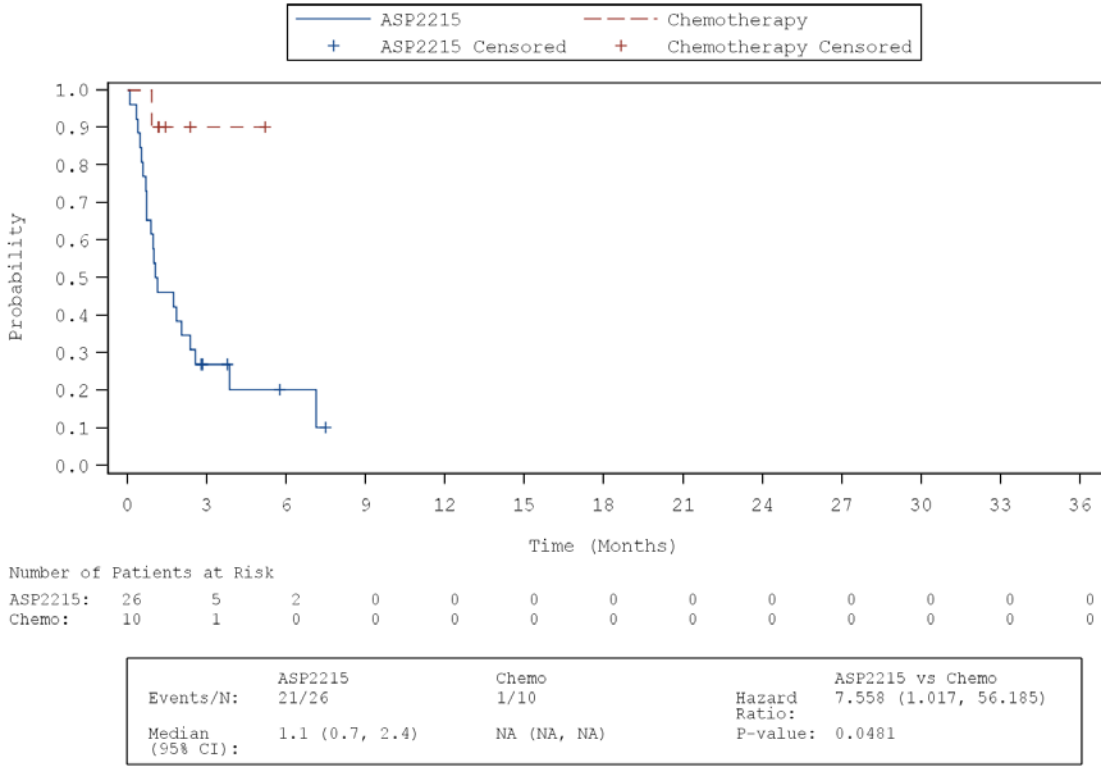
	ASP2215	Chemo	ASP2215 vs Chemo
Events/N:	152/181	20/78	Hazard Ratio: 2.005 (1.242, 3.238)
Median (95% CI):	1.5 (1.3, 1.9)	NA (1.5, NA)	P-value: 0.0044

Source Table: Table 2.2.1.11

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 4

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.11: Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Cytogenetic Risk Status
(Safety Analysis Set)
CYTOGENETIC RISK STATUS: Unfavorable



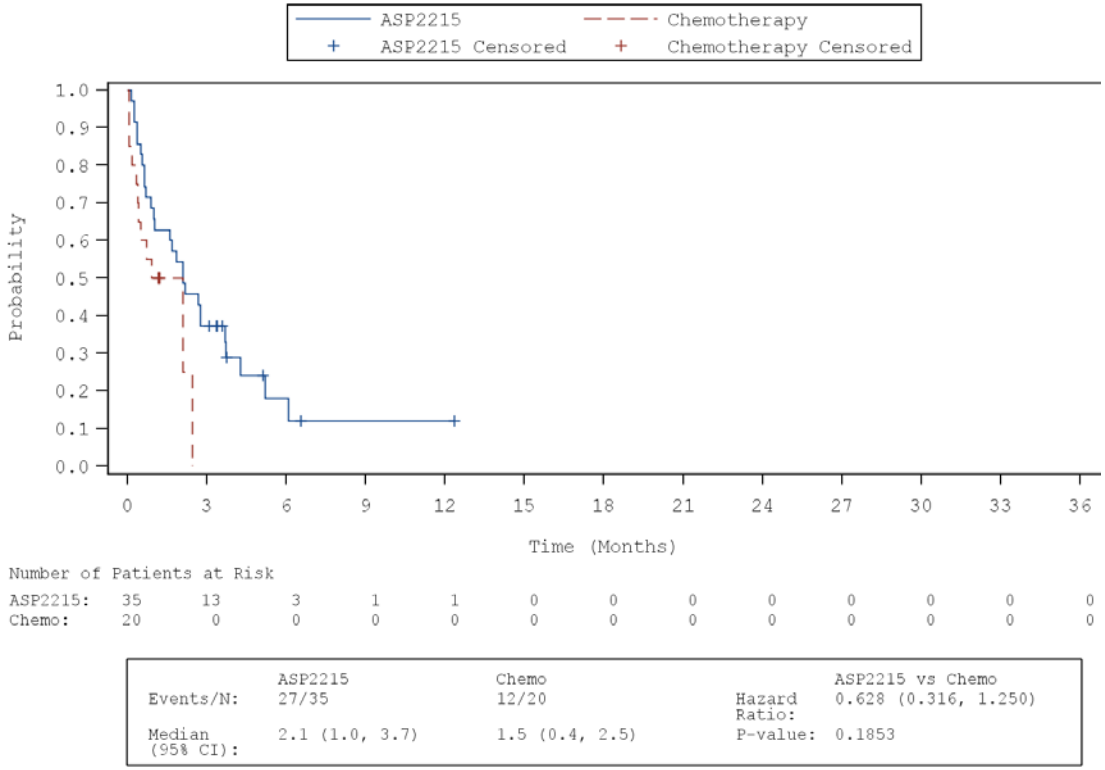
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	21/26	1/10	Hazard Ratio:	7.558 (1.017, 56.185)
Median (95% CI):	1.1 (0.7, 2.4)	NA (NA, NA)	P-value:	0.0481

Source Table: Table 2.2.1.11

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 3 of 4

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 2.2.1.11: Time to First Serious Treatment Emergent Adverse Event by Subgroup: Cytogenetic Risk Status
(Safety Analysis Set)
CYTOGENETIC RISK STATUS: Other



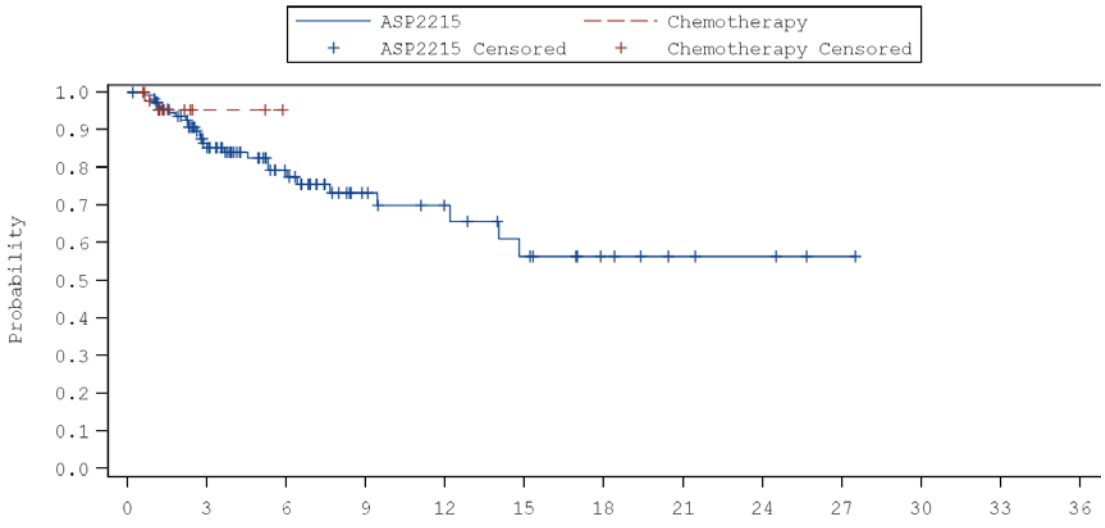
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	27/35	12/20	Hazard Ratio:	0.628 (0.316, 1.250)
Median (95% CI):	2.1 (1.0, 3.7)	1.5 (0.4, 2.5)	P-value:	0.1853

Source Table: Table 2.2.1.11

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 4 of 4

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 3.2.1.6: Time to First TEAE Leading to Study Drug Discontinuation by Subgroup: Geographical Region
(Safety Analysis Set)
REGION: North America



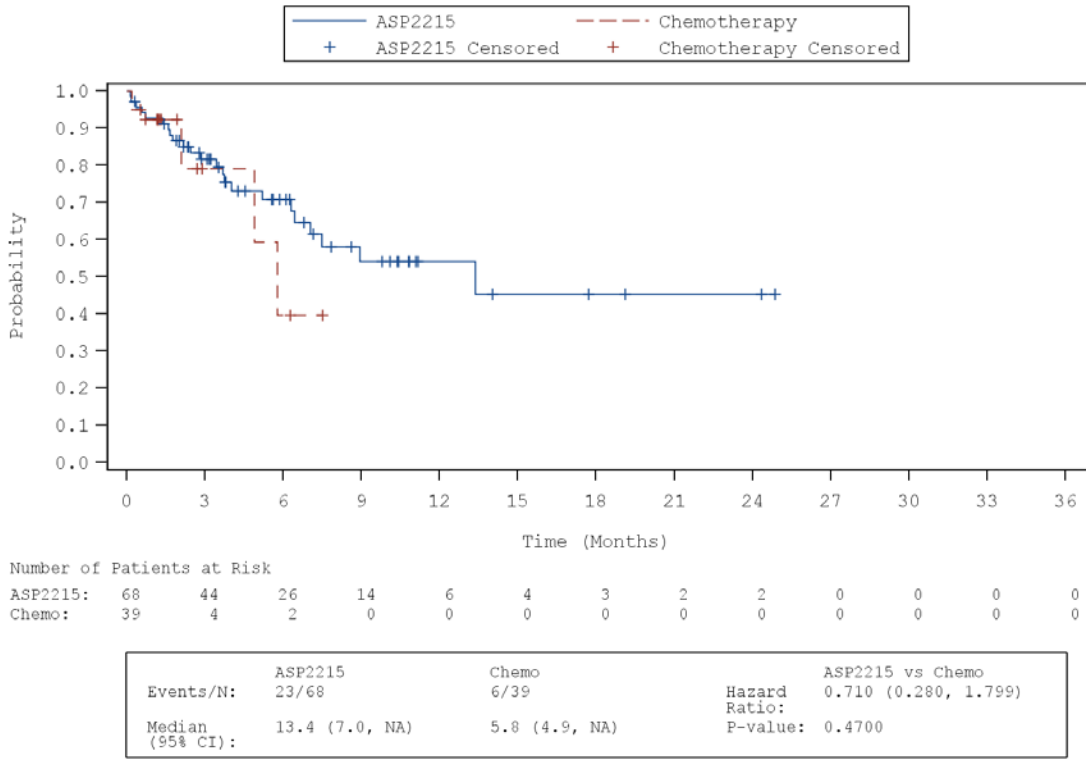
	ASP2215	Chemo		ASP2215 vs Chemo
Events/N:	26/113	2/45	Hazard Ratio:	1.229 (0.280, 5.400)
Median (95% CI):	NA (14.0, NA)	NA (NA, NA)	P-value:	0.7848

Source Table: Table 3.2.1.6

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 3

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 3.2.1.6: Time to First TEAE Leading to Study Drug Discontinuation by Subgroup: Geographical Region
(Safety Analysis Set)
REGION: Europe (in. Turkey & Israel)

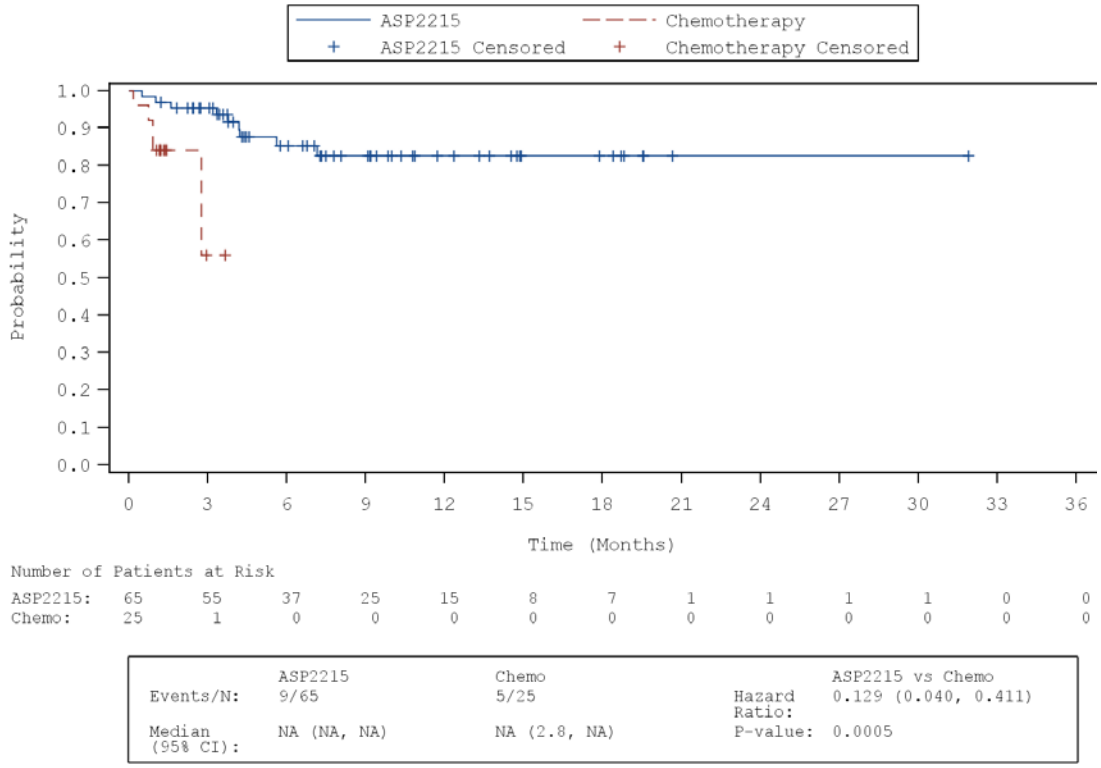


Source Table: Table 3.2.1.6

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 3

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 3.2.1.6: Time to First TEAE Leading to Study Drug Discontinuation by Subgroup: Geographical Region
(Safety Analysis Set)
REGION: Asia

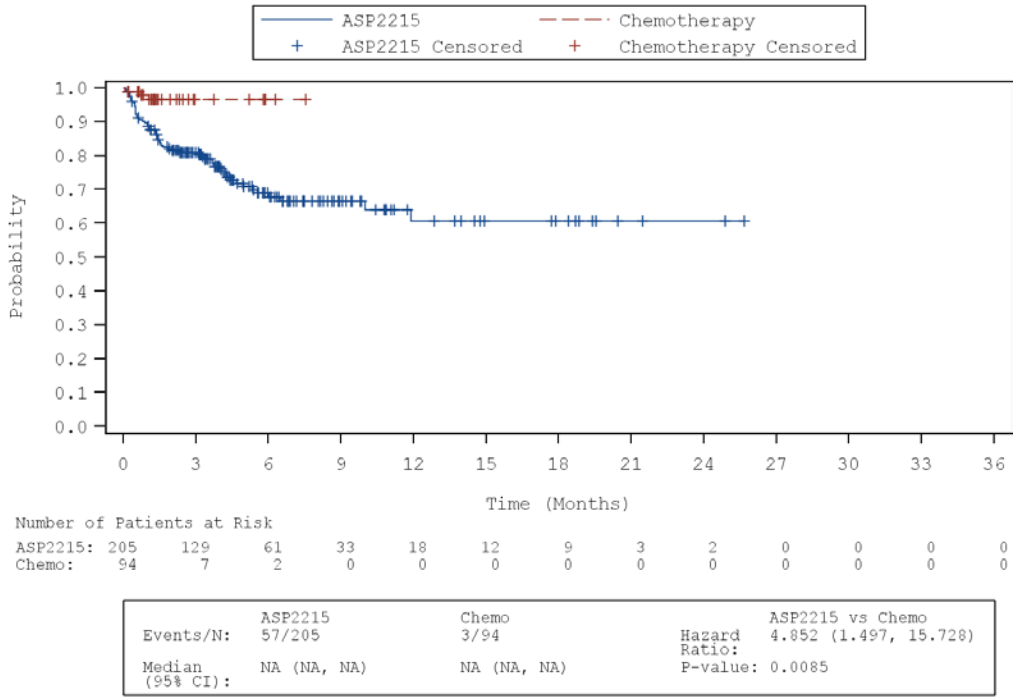


Source Table: Table 3.2.1.6

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 24MAY2019 08:44
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 3 of 3

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 4.2.1.5.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest by Category by Subgroup: Baseline ECOG Performance Status
(Safety Analysis Set)
Category: Creatine phosphokinase increased
BASELINE ECOG CATEGORY: 0-1

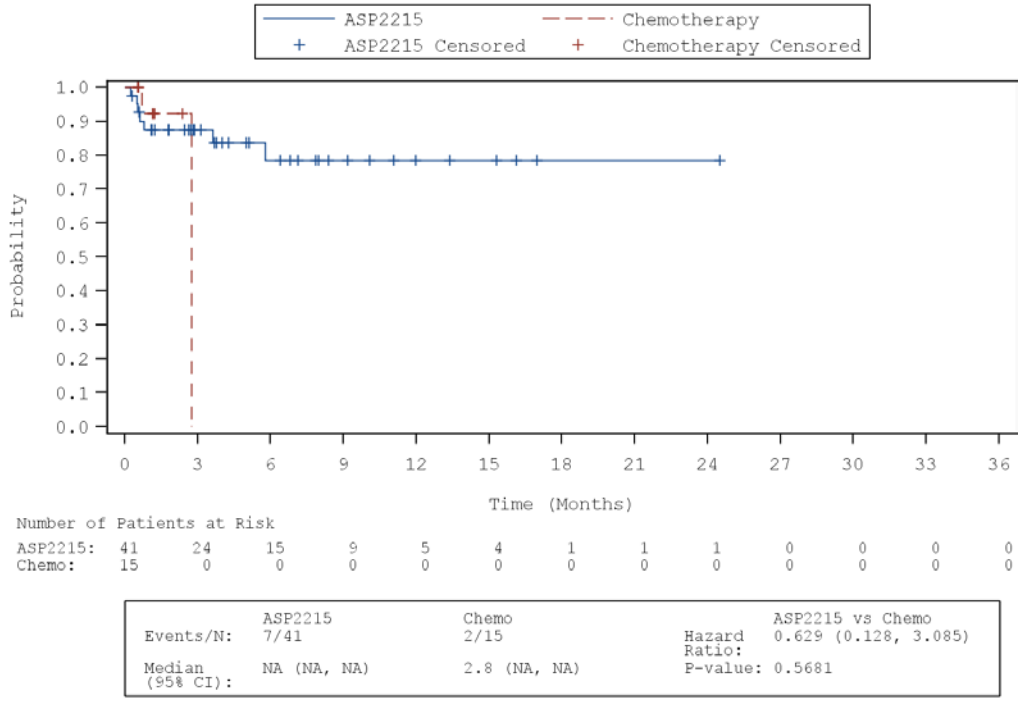


Source Table: Table 4.2.1.5

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 4.2.1.5.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest by Category by Subgroup: Baseline ECOG Performance Status
(Safety Analysis Set)
Category: Creatine phosphokinase increased
BASELINE ECOG CATEGORY: >=2

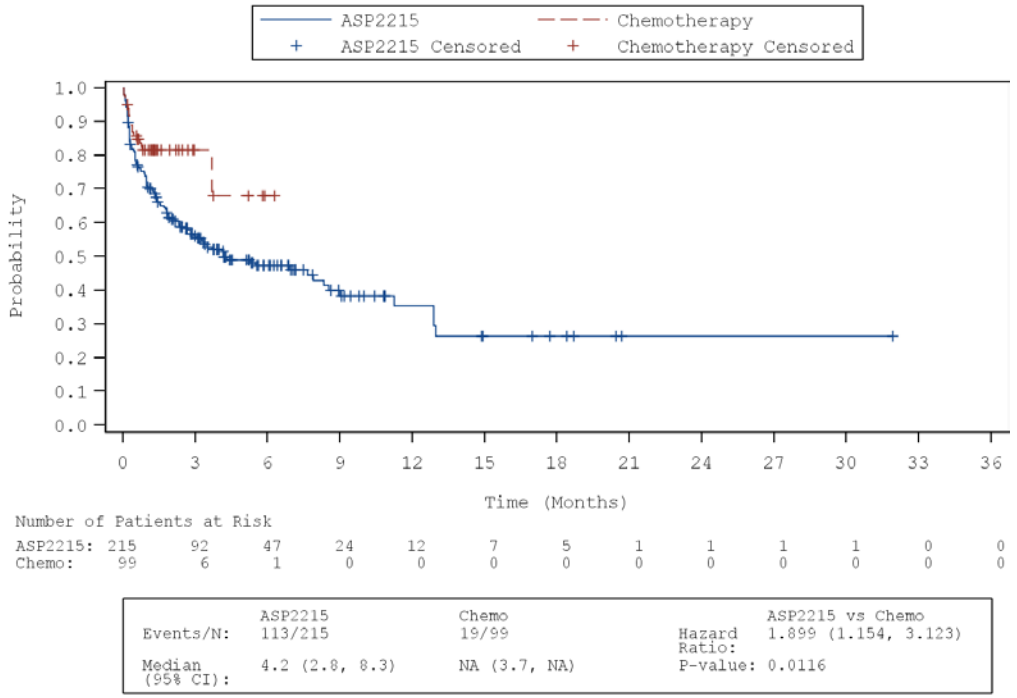


Source Table: Table 4.2.1.5

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 4.2.1.7.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest by Category by Subgroup: Central FLT3 Mutation Type
(Safety Analysis Set)
Category: Liver transaminase increased
CENTRAL FLT3 MUTATION TYPE: FLT3-ITD alone

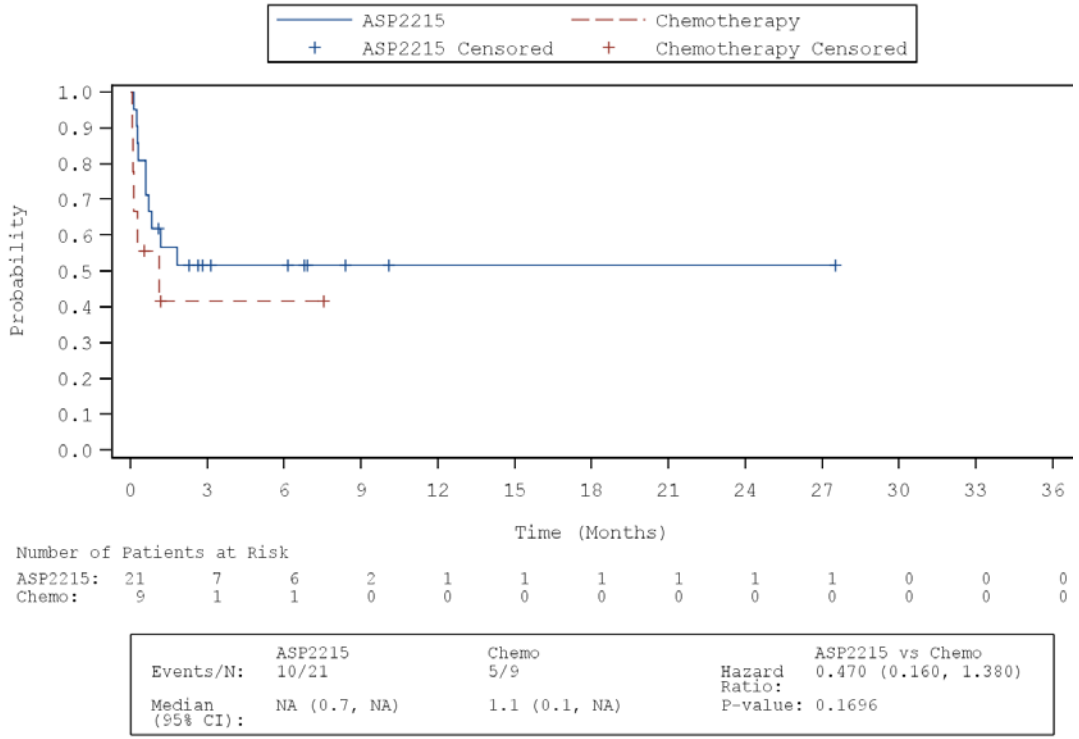


Source Table: Table 4.2.1.7

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 1 of 2

Astellas Pharma Global Development, Inc.: 2215-CL-0301

Figure 4.2.1.7.2: Time to First Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest by Category by Subgroup: Central FLT3 Mutation Type
(Safety Analysis Set)
Category: Liver transaminase increased
CENTRAL FLT3 MUTATION TYPE: FLT3-TKD alone



Source Table: Table 4.2.1.7

SOURCE: X:\Numerus\Studies\XCE\XCE105\Analysis\Prod\Progs\Fig_S.SAS
Date/time of run: 13JUN2019 10:18
Analysis Plan: 07MAR2019 Confidential Page 2 of 2