Nutzenbewertung

Gemeinsamer Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Gilteritinib

Datum der Veröffentlichung: 2. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 6
Abkürzungsverzeichnis 7
Hintergrund 9
1 Fragestellung 10
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien 11
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung 11
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien 12
2.3 Endpunkte 21
2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte 21
2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte 24
2.4 Statistische Methoden 33
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene 35
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien 37
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation 37
3.2 Mortalität 42
3.3 Morbidität 44
3.3.1 Patientenberichtete Endpunkte zur Bewertung der Morbidität 44
3.3.2 Vollständige Remission 45
3.4 Lebensqualität 45
3.5 Sicherheit 46
3.5.1 Zusammenfassung der UE 46
3.5.2 Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades 50
3.5.3 Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥ 3 51
3.5.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 53
3.5.5 UE von besonderem Interesse 54
3.5.6 Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse 55
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse 57
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Gilteritinib 57
4.2 Design und Methodik der Studien 57
4.2.1 Studie ADMIRAL 57
4.2.2 Studie CHRYSALIS 60
4.3 Mortalität 60
4.4 Morbidität 62
4.5 Lebensqualität 62
4.6 Sicherheit 63

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung 65
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung 66
Referenzen 67
Anhang 1 68
Anhang 2 77

Gemeinsamer Bundesausschuss

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis ... 11
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ADMIRAL ... 12
Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen in der Studie ADMIRAL ... 16
Tabelle 4: Protokolländerungen ... 19
Tabelle 5: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie ADMIRAL ... 21
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität ... 24
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität ... 24
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität ... 29
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit ... 30
Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte ... 32
Tabelle 11: Relevante Analysepopulationen ... 33
Tabelle 12: Verzerrungspotential der Studie ADMIRAL ... 35
Tabelle 13: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ADMIRAL ... 35
Tabelle 14: Allgemeine Angaben der Studie ADMIRAL ... 37
Tabelle 15: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ADMIRAL ... 38
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ADMIRAL ... 39
Tabelle 17: AML-Folgetherapien; Studie ADMIRAL ... 41
Tabelle 18: Stammzelltransplantationen während der Studienperiode; Studie ADMIRAL ... 42
Tabelle 19: Gesamtüberleben; Studie ADMIRAL ... 42
Tabelle 20: Rücklaufquoten der PRO-Instrumente im Gilteritinib-Arm; Studie ADMIRAL ... 44
Tabelle 21: Rücklaufquoten der PRO-Instrumente im Chemotherapie-Arm; Studie ADMIRAL ... 44
Tabelle 22: Vollständige Remission; Studie ADMIRAL ... 45
Tabelle 23: Rücklaufquoten im FACT-Leu; Studie ADMIRAL ... 45
Tabelle 24: Zusammenfassung der UE ... 46
Tabelle 25: UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind; Studie ADMIRAL ... 50
Tabelle 26: UE des Schweregrades ≥ 3 nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1% in einem Studienarm aufgetreten sind; Studie ADMIRAL ... 51
Tabelle 27: SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind; Studie ADMIRAL ... 53
Tabelle 28: UE von besonderem Interesse; Studie ADMIRAL ... 54
Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ADMIRAL ... 66

Tabelle 30: Charakterisierung der Studie CHRYSALIS 68
Tabelle 31: Allgemeine Angaben; Studie CHRYSALIS, alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit 120 mg Gilteritinib/Tag 72
Tabelle 32: Mutationsstatus und Vortherapien; Studie CHRYSALIS, 120 mg Gilteritinib/Tag 73
Tabelle 33: Übereinstimmung zwischen FLT3 Mutationsstatus gemäß zentraler und lokaler Bewertung; Studie CHRYSALIS, alle Gilteritinib-Dosen 73
Tabelle 34: Allgemeine Angaben; Studie CHRYSALIS, eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation und 120mg-Gilteritinib-Behandlung 74
Tabelle 35: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie CHRYSALIS 75
Tabelle 36: Gesamtüberleben; Studie CHRYSALIS, Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation und 120 mg Gilteritinib/Tag 76
Tabelle 37: Zusammenfassung der UE; Studie CHRYSALIS, Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung und 120 mg Gilteritinib/Tag 76
Tabelle 38: UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind; Studie ADMIRAL 77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Definition der Refraktärität auf AML-Erstlinientherapie und des Rezidivs nach Erstlinientherapie mit oder ohne HSZT als Einschlusskriterium der Studie ADMIRAL 16

Abbildung 2: Studienablauf der Studie ADMIRAL 18

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben; Studie ADMIRAL 43

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für UE CTCAE-Grad ≥ 3; Studie ADMIRAL 47

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für SUE; Studie ADMIRAL 48

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund von UE; Studie ADMIRAL .. 49

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
BFI	Brief Fatigue Inventory
CR	Vollständige Remission
CRc	Composite complete Remission (zusammengesetzter Endpunkt aus CR, CRi und CRp)
CRh	Vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration
CRi	Vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration
CRp	Vollständige Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben
EoT	End of Treatment
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens
FAB	French-American-British
FACIT-Dys-SF	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea Short Form
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia
FLAG-IDA	Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin
FLT3	FMS-like Tyrosine Kinase 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktive Response Technology
ITD	Interne Tandemduplikation
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LFS	Leukämiefreies Überleben
LoDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin
MEC	Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin
OS	Gesamtüberleben
PR	Partielle Remission
pU	pharmazeutischer Unternehmer

SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Gilteritinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Gilteritinib in seiner Sitzung am 25. Februar 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 28. November 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. März 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Gilteritinib (XOSPATA®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung von Gilteritinib erfolgt gemäß Zulassungsstatus für folgende Indikation:

> Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation.

Die empfohlene Anfangsdosis gemäß Fachinformation beträgt 120 mg Gilteritinib (drei 40mg-Tabletten) einmal täglich. Kriterien für Dosismodifikationen (Dosisreduktion oder -erhöhung sowie Unterbrechung der Behandlung) sind in der Fachinformation beschrieben. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen für die Patientin / den Patienten durch Xospata besteht oder bis es zu einer nicht akzeptablen Toxizität kommt [4].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Ausschlussgründe
Studien zum Wirkstoff Gilteritinib				
2215-CL-0301 (ADMIRAL)[1)]	Ja	Ja	Ja	-
2215-CL-0101 (CHRYSALIS)[2)]	Ja	Nein	Ja[3)]	-
2215-CL-0102[2)]	Nein	Nein	Nein	Phase-I-Studie zur Dosisfindung; nur 5 von 27 Studienteilnehmenden mit FLT3-Mutation
2215-CL-0303 (COMMODORE)	Ja	Nein	Nein	Phase-III-Studie noch laufend, keine Ergebnisse verfügbar

[1)] Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.
[2)] Supportive Studien gemäß EPAR.
[3)] Die Studie CHRYSALIS wird ergänzend für die Nutzenbewertung herangezogen.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die pivotale Studie 2215-CL-0301 (ADMIRAL) untersucht AML-Patientinnen und -Patienten mit FLT3-Mutation, die nach einer Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär sind. Die Studie ADMIRAL deckt damit das Anwendungsgebiet, welches keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Vortherapien beinhaltet, nicht vollständig ab. Daher wird für die Nutzenbewertung die Phase-I/II-Studie 2215-CL-0101 (CHRYSALIS), die im Vergleich zu der Studie ADMIRAL auch Patientinnen und Patienten mit mehr als einer AML-Vortherapie eingeschlossen hat, ergänzend herangezogen.

Zur Nutzenbewertung von Gilteritinib wurden folgende Unterlagen herangezogen

- Herstellerdossier zu Gilteritinib
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie 2215-CL-0301 (ADMIRAL) [2] sowie Zusatzanalysen [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie 2215-CL-0101 (CHRYSALIS) [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Studie ADMIRAL wird nachfolgend in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert. Die Informationen zur Charakterisierung der Studie CHRYSALIS sind in Anhang 1 abgebildet.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ADMIRAL

Charakteris-tikum	Beschreibung
Design	Die Studie ADMIRAL ist eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (2:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Gilteritinib im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AML und FLT3-Mutation, die nach einer AML-Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär sind. Als primäre Zielkriterien der Studie wurden das Gesamtüberleben (OS) und die Rate an Patientinnen und Patienten mit vollständiger Remission (CR) oder mit CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) definiert. Die Studie gliederte sich in folgende Studienperioden: • Screeningperiode bis zu 14 Tage vor Randomisierung. Vor der Randomisierung wurde eine Salvage-Chemotherapie durch das ärztliche Studienpersonal für jede Patientin bzw. jeden Patienten bestimmt, die bei Randomisierung in die Kontrollgruppe als Studienmedikation verabreicht wurde. Als Optionen standen zur Verfügung: o Niedrig dosiertes Cytarabin (LoDAC), o Azacitidin, o Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin (MEC) und o Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin (FLAG-IDA). • Behandlungsperiode: Die Patientinnen und Patienten wurden über kontinuierliche 28-Tage-Zyklen behandelt (zur Dauer der Behandlung siehe Tabelle 3) • Langzeitnachbeobachtung alle 3 Monate für bis zu 3 Jahre nach Behandlungsende Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach der vorausgewählten Salvage-Chemotherapie (Hochdosis-Chemotherapie vs. Niedrigdosis-Chemotherapie) und dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Für den Stratifizierungsfaktor Ansprechen auf die Erstlinientherapie wurden folgende Ausprägungen unterschieden: • 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 ohne HSZT (CRc umfasst CR, CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) und CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten (CRp)) • Rezidiv 6 Monate nach CRc und ohne HSZT Die Behandlung mit einer HSZT war möglich, ohne dass die Patientinnen und Patienten die Studie abbrechen mussten. Laut Modul 4 ist die OS-Nachbeobachtung der Studie noch nicht abgeschlossen.
Population	**Wesentliche Einschlusskriterien** • Erwachsene Männer und Frauen mit einer primären AML oder sekundären AML nach einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) gemäß WHO-Klassifikation; Diagnose basierend auf pathologische Untersuchung des behandelnden Studienzentrums. • Refraktärität auf AML-Erstlinientherapie oder Rezidiv nach Erstlinientherapie mit oder ohne HSZT (zur Definition siehe auch Abbildung 1) o Definition der Refraktärität auf Erstlinientherapie: Nichterreichen einer CR/CRi/CRp unter der Initialtherapie. Ein/e für eine Standardtherapie geeignete/r Patient/in musste mindestens einen Zyklus eines Anthracyclin beinhaltenden

Charakteristikum	Beschreibung
	Induktionstherapieblocks mit einer Standarddosis für das ausgewählte Induktionsregime erhalten haben. Ein/e für eine Standardtherapie ungeeignete/r Patient/in musste mindestens einen kompletten Block der Induktionstherapie, die als optimale Therapie der Wahl zur Induktion der Remission für diese Person betrachtet wurde, erhalten haben. o Definition eines unbehandelten ersten hämatologischen Rezidivs: Erreichen einer CR/CRi/CRp unter Erstlinientherapie und Auftreten eines hämatologischen Rezidivs • FLT3-Mutation im Knochenmark oder im Vollblut, nachgewiesen durch ein Zentrallabor. Patientinnen und Patienten mit einer schnell proliferierenden Erkrankung konnten 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 aufwiesen. • ECOG-PS ≤ 2. • Eignung für die vorausgewählte Salvage-Chemotherapie laut Einschätzung des ärztlichen Studienpersonals. • Erfüllung folgender Kriterien für Laborparameter: o Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase im Serum ≤ 2,5 x ULN o Serumalbumin im Serum ≤ 1,5 x ULN o Kreatinin im Serum ≤ 1,5 x ULN oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von > 50 ml/min (gemäß „Modification of Diet in Renal Disease“-Formel) • Eignung für orale Verabreichung der Studienmedikation. **Wesentliche Ausschlusskriterien** • Diagnose einer akuten Promyelozytenleukämie. • BCR-ABL-positive Leukämie (chronische myeloische Leukämie in der Blastenkrise) • Sekundäre AML als Folge einer vorherigen Chemotherapie bei anderen Tumoren (ausgenommen MDS). • Vorliegen eines zweiten oder noch nachfolgenden hämatologischen Rezidivs oder Erhalt einer Salvage-Therapie nach Refraktärität. • Klinisch aktive Leukämie des zentralen Nervensystems. • Andere maligne Erkrankung, wenn nicht Krankheitsfreiheit seit mindestens fünf Jahren besteht. Personen mit behandeltem nicht-melanomem Hautkrebs, in-situ Karzinom oder zervikaler intraepithelialer Neoplasie waren unabhängig von der Dauer der Krankheitsfreiheit für die Studie geeignet, wenn die maßgebliche Behandlung der Erkrankung abgeschlossen war. Personen 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. • 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). • Klinische signifikante Abweichungen im Gerinnungsprofil, z. B. eine disseminierte intravasale Gerinnung. • Größere Operation oder Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. • Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 gemäß NYHA oder eine Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 gemäß NYHA in der Vergangenheit, es sei denn, ein innerhalb eines Monats vor Studieneintritt durchgeführtes Echokardiogramm zeigte das Ergebnis einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von ≥ 45 %. • Mittelwert der Dreifachbestimmung von QTcF > 450 ms zum Screening-Zeitpunkt • Long-QT-Syndrom zum Zeitpunkt des Screenings. • Hypokaliämie und Hypomagnesiämie zum Zeitpunkt des Screenings (definiert durch Werte unter dem Lower Limit of Normal).

Charakteris-tikum	Beschreibung
	• Erforderliche Behandlung mit Begleitmedikamenten, die starke CYP3A-Induktoren sind. • Erforderliche Behandlung mit Begleitmedikamenten, die starke Inhibitoren oder Induktoren von P-Glycoprotein sind, ausgenommen Medikamente, die für die Behandlung der Patientin / des Patienten absolut unerlässlich waren. • Erforderliche Behandlung mit Begleitmedikamenten, die gegen den 5-HT_1- oder 5-HT_{2B}-Rezeptor oder den nichtspezifischen Sigma-Rezeptor gerichtet sind, mit Ausnahme von Medikamenten, die für die Behandlung der Patientin / des Patienten absolut unerlässlich waren. • Aktive unkontrollierte Infektion. • Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus • Aktive Hepatitis B oder C oder andere aktive hepatische Erkrankung. • Aktive klinisch signifikante Graft-versus-Host-Disease oder Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden bei einer Graft-versus-Host-Disease. • Vorliegen einer anderen FLT3-Mutation als FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 oder FLT3-TKD/I836.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	• Gilteritinib: N = 247 • Salvage-Chemotherapie: N = 124
Ort und Zeitraum der Durchführung	**Ort** 107 Zentren in 14 Ländern (Nordamerika, Europa, Asien und Rest der Welt). **Studienzeitraum** • Einschluss erste/r Patient/in: 20.10.2015 • Einschluss letzte/r Patient/in: 20.02.2018 • Datenschnitte: o 04.08.2017: 1. Interimsanalyse bei Einschluss von 141 Personen mit einer Mindeststudiendauer von 112 Tagen o 16.08.2017: 2. Interimsanalyse bei Auftreten von 50 % der erwarteten Todesfälle (n = 129) o 17.09.2018: Finale Analyse bei Auftreten der erwarteten Todesfälle (n = 258) • Voraussichtliches Studienende gemäß Dossier, Modul 4: Dezember 2020
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studien-protokoll	**Primäre Endpunkte** • OS • CR-/CRh-Rate **Sekundäre Endpunkte** • EFS • LFS • CR-Rate • Dauer der Remission • CRh-Rate • CRc-Rate • Rate der Transfusionskonversion und des Transfusionserhalts • Transplantationsrate • BFI • UE, Vitalfunktion, ophthalmologische Untersuchungen, EKG, ECOG-PS • Evaluierung von Gilteritinib- (und Metabolit-) Plasmakonzentrationen und Populationspharmakokinetik

Charakteristikum	Beschreibung
	Explorative Endpunkte • Pharmakogenomik • FLT3-Mutationstatus o Mutationstypen und Häufigkeit o Zusammenhang mit Wirksamkeit und Sicherheit o Mechanismus der erworbenen Resistenz • Prädiktive Biomarker der Gilteritinib-Aktivität • Ressourcennutzung einschließlich Hospitalisation, Bluttransfusion, Antibiotika-Infusionen, Medikation bei UE und Opioidgebrauch • FACIT-Dys-SF • FACT-Leu • 2 Items zu Schwindel und Mundschleimhautentzündung • EQ-5D-5L
Subgruppenanalysen	Gemäß SAP geplant für OS, CR/CRh, EFS und CR: • Alter o < 65 Jahre o ≥ 65 Jahre • Geschlecht o weiblich o männlich • Abstammung o weiß o dunkelhäutig oder afroamerikanisch o asiatisch o andere • ECOG-PS zu Baseline o 0–1 o ≥ 2 • Region o Nordamerika o Europa (inkl. Türkei und Israel) o Asien • Zentraler FLT3-Mutationstyp o nur FLT3-ITD o nur FLT3-TKD o FLT3-ITD + FLT3-TKD o andere (unbekannt, fehlend, negativ) • Ansprechen auf die Erstlinientherapie o Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach allogener HSZT o Rezidiv 6 Monate nach allogener HSZT o Primäre Refraktärität ohne HSZT o Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach CRc und keine HSZT o Rezidiv 6 Monate nach CRc und keine HSZT • Vorausgewählte Salvage-Chemotherapie o Chemotherapie mit hoher Intensität (FLAG-IDA oder MEC) o Chemotherapie mit geringer Intensität (LoDAC oder Azacitidin) • Vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren o ja o nein • Zytogenetischer Risikostatus o günstig o intermediär o ungünstig o andere

Abkürzungen: 5-HT_1R: 5-Hydroxy-Tryptamin-Rezeptor 1; 5-HT_{2B}R: 5-Hydroxy-Tryptamin-Rezeptor 2B; AML: Akute myeloische Leukämie; BFI: Brief Fatigue Inventory; CR: Vollständige Remission; CRc: Composite complete Remission; CRh: Vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Vollständige Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CYP: Cytochrom P_{450}; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; EQ-5D-5L: 5-Level-Version des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACIT-Dys-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FLAG-IDA: Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITD: Interne Tandemduplikation; LoDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MEC: Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben; QTcF: Fridericia-korrigiertes QT-Intervall; SAP: Statistischer Analyseplan; TKD: Tyrosinkinase-Domäne; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: upper Limit of Normal; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

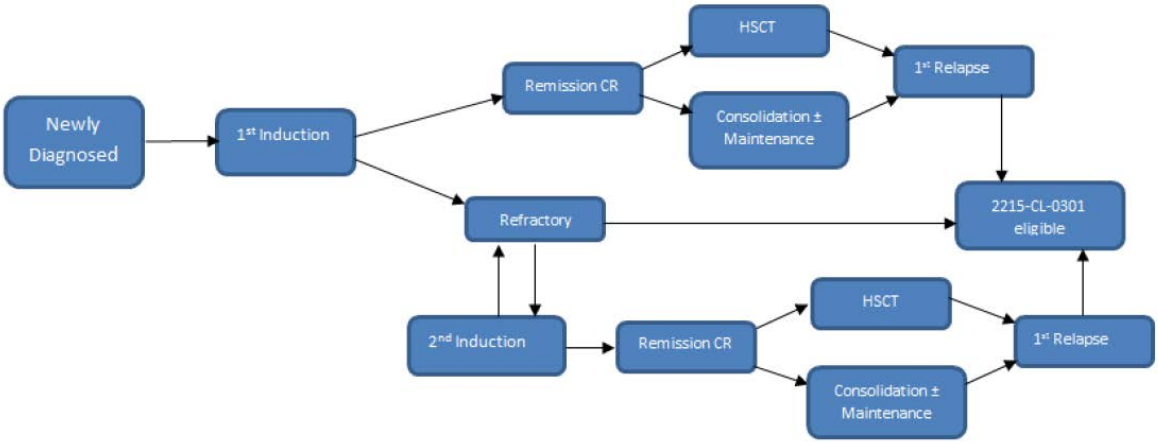


Abbildung 1: Definition der Refraktärität auf AML-Erstlinientherapie und des Rezidivs nach Erstlinientherapie mit oder ohne HSZT als Einschlusskriterium der Studie ADMIRAL

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen in der Studie ADMIRAL

Intervention	**Kontrolle**
Gilteritinib • 120 mg (drei 40mg-Tabletten) einmal täglich • Einnahme in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen bis ein Abbruchkriterium[1)] für die Behandlung erfüllt war • Dosiseskalation auf 200 mg möglich bei Nicht-Erreichen einer CRc nach Zyklus 1 • Unterbrechung der Gilteritinib-Behandlung vor Beginn einer HSZT • Wiederaufnahme der Behandlung nach HSZT unter folgenden Bedingungen möglich: o 30–90 Tage nach HSZT o Erfolgreiches Anwachsen des Transplantats und Regeneration der Blutbildung (ANC ≥ 500/mm^3 und Thrombozyten ≥ 20.000/mm^3 ohne Transfusion) o Keine akute Graft-versus-Host-Disease des Grades ≥ 2 o CRc	**Salvage-Chemotherapie** In der Studie zur Auswahl stehende Optionen der Salvage-Chemotherapie: **a) Chemotherapie mit geringer Intensität** LoDAC 20 mg Cytarabin zweimal täglich, s.c. oder i.v. für 10 Tage (Tag 1 bis 10) Azacitidin • 75 mg/m^2 einmal täglich, s.c. oder i.v. für 7 Tage (Tag 1 bis 7) • Wenn Dosis nach Zyklus 1 reduziert werden musste, wurden die institutionellen Richtlinien befolgt. **b) Chemotherapie mit hoher Intensität** MEC-Induktionschemotherapie Mitoxantron 8 mg/m^2, Etoposid 100 mg/m^2 und Cytarabin 1.000 mg/m^2 einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 1 bis 5)

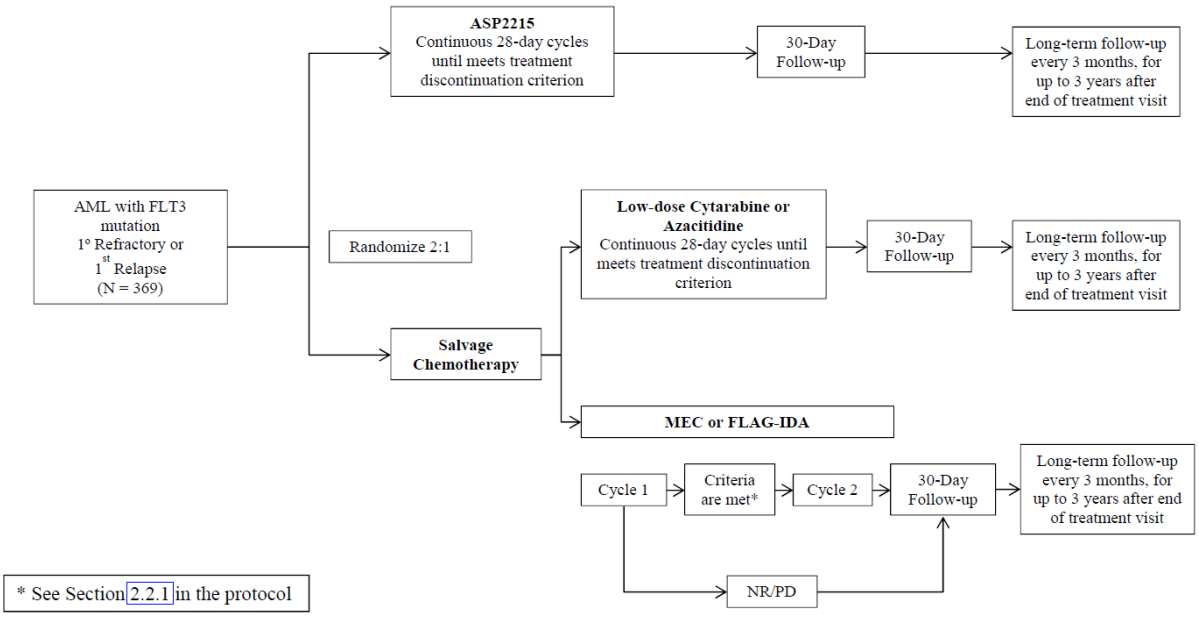
Intervention	Kontrolle
• Regeln für eine Dosisreduktion und Unterbrechung der Dosierung von Gilteritinib bei Auftreten von UE (QT-Intervallverlängerung, Retinopathie ≥ 2, nicht-hämatologische Toxizitäten des Grade ≥ 3; Myelosuppression) waren im Protokoll definiert; sofern die Dosis reduziert worden war, sollte keine Dosiserhöhung mehr stattfinden	<u>FLAG-IDA-Induktionschemotherapie</u> • G-CSF 300 µg/m^2 einmal täglich s.c. für 5 Tage (Tag 1 bis 5), • Fludarabin 30 mg/m^2 einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 2 bis 6), • Cytarabin 2000 mg/m^2 einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 2 bis 6), • Idarubicin 10 mg/m^2 einmal täglich i.v. für 3 Tage (Tag 2 bis 4) Alle Chemotherapien wurden im 28-Tage-Zyklus angewendet. Die Behandlung mit LoDAC oder Azacitidin sollte so lange fortgesetzt werden, bis ein Abbruchkriterium[1)] für die Behandlung erfüllt war. Die Behandlung mit MEC oder FLAG-IDA erfolgte zunächst für einen Zyklus. An oder nach Tag 15 wurde das Ansprechen auf die Therapie anhand institutioneller Richtlinien bewertet. In Abhängigkeit des Ansprechens erfolgte die Weiterbehandlung.[2)]
Regeln zu Begleitmedikationen Behandlungen mit Hydroxyurea für bis zu zwei Wochen, prophylaktische, intrathekale Chemotherapie oder kraniale Bestrahlung und Infusion von Spenderlymphozyten als Teil des HSZT-Behandlungsplans waren erlaubt. <u>Zusätzliche Regeln im Gilteritinib-Arm</u> • Behandlung mit starken CYP3A-Induktoren nicht erlaubt. • Behandlung mit starken Inhibitoren oder Induktoren des P-Glykoproteins oder mit Arzneimitteln, die sich gegen den 5-HT$_1$- oder 5-HT$_{2B}$-Rezeptor oder den unspezifischen Sigma-Rezeptor richten, sollte vermieden werden; ausgenommen waren Medikamente, die für die Behandlung der Patientin / des Patienten absolut unerlässlich waren. • Starke CYP3A-Inhibitoren sollten vermieden werden (Ausnahme Antibiotika, Antimykotika oder virenhemmende Mittel zur Prävention oder Behandlung von Infektionen). • Arzneimittel, die das QT- oder QTc-Intervall verlängern, sollten mit Vorsicht angewendet werden. • Substrate des Transporters *Breast Cancer Resistance Protein* sollten mit Vorsicht verwendet werden, da dieser gemäß In-vitro-Studien durch Gilteritinib gehemmt wird.	

[1)] Abbruchkriterien für die Behandlung:
- Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung.
- Nichteinhaltung des Protokolls gemäß Einschätzung des ärztlichen Studienpersonals oder des klinischen Monitorings.
- Signifikante Abweichung von einem Einschluss- oder Ausschlusskriterium festgestellt nach Studieneinschluss (Personen, die eine klinische Verbesserung aufwiesen, konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor in der Studie verbleiben).
- Entwicklung einer nicht tolerierbaren oder nicht akzeptablen Toxizität.
- Behandlung mit einer anderen antileukämischen Therapie als die randomisierte Behandlung (Ausnahmen: Behandlung mit Hydroxyurea für bis zu zwei Wochen, prophylaktische, intrathekale Chemotherapie oder kraniale Bestrahlung und Infusion von Spenderlymphozyten als Teil des HSZT-Behandlungsplans).
- Weiterführung der Studienbehandlung wird vom ärztlichen Studienpersonal als schädlich für die Patientin / den Patienten eingeschätzt.
- Lost to Follow-up.
- Person erhielt MEC oder FLAG-IDA und sprach nicht an oder wies Progression nach Zyklus 1 auf.
- Person erhielt LoDAC, Azacitidin oder Gilteritinib und sprach nicht an oder wies ein Voranschreiten der Erkrankung auf und hatte nach Meinung des ärztlichen Prüfpersonals nicht länger einen medizinischen Nutzen.
- Person war im Chemotherapie-Arm und sollte eine HSZT erhalten.
- Schwangerschaft.
- Tod.

[2)] Regeln zur Weiterbehandlung mit MEC oder FLAG-IDA:
- Bei einer Zellularität des Knochenmarks ≥ 20 % einhergehend mit einer Reduktion von Blasten um ≥ 50 % erhielt die Person einen 2. Zyklus der gleichen Chemotherapie.

- Bei einer Zellularität des Knochenmarks zwischen 5 und 20 % entschied das ärztliche Studienpersonal darüber, ob die Person eine weitere Behandlung bekommt oder nur beobachtet werden sollte.
- Bei einer Zellularität des Knochenmarks ≤ 5 % wurde die Person hingehend der Genesung beobachtet.
- Personen, die CR, CRi oder CRp erreichten, konnten nach Ermessen des ärztlichen Studienpersonals einen weiteren Chemotherapiezyklus erhalten.
- Bei Personen, die nach dem 1. Zyklus kein Ansprechen oder eine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die Studienbehandlung abgebrochen.

Abkürzungen: 5-HT1R: 5-Hydroxy-Tryptamin-Rezeptor 1; 5-HT2BR: 5-Hydroxy-Tryptamin-Rezeptor 2B; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Vollständige Remission; CRc: Composite complete Remission; CRi: Vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Vollständige Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CYP: Cytochrom P_{450}; FLAG-IDA: Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; LoDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MEC: Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin; QTc: QT interval corrected for heart rate; s.c.: subkutan; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.



1°: primary; AML: acute myeloid leukemia; FLT3: FMS-like tyrosine kinase; FLAG-IDA: fludarabine, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor with idarubicin; MEC: mitoxantrone, etoposide and intermediate-dose cytarabine; NR: no response; PD: progressive disease

Abbildung 2: Studienablauf der Studie ADMIRAL

Protokolländerungen

Die Originalversion des Studienprotokolls vom 24. März 2015 wurde durch acht substantielle und drei nicht-substantielle Amendments geändert bzw. ergänzt. Protokollanpassungen bis einschließlich Version 3 wurden vor Einschluss der ersten Patientinnen und Patienten vorgenommen. Die wesentlichen Änderungen der Protokollversionen, die nach Studienbeginn erstellt wurden, sind nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 4: Protokolländerungen

Protokoll-version	Wesentliche Änderungen
Version 4 – 08.10.2015; Erstellt nach Einschluss von 36 Personen	Länderspezifisches Amendment für Korea.
Version 5 – 09.12.2015; Erstellt nach Einschluss von 44 Personen	• Klarstellung, dass, wenn die Knochenzellularität zwischen 5 und 20 % lag, das medizinische Prüfpersonal bestimmen sollte, ob ein weiterer Behandlungszyklus bei Studienteilnehmenden mit MEC- oder FLAG-IDA-Therapie verabreicht werden sollte. • Klarstellung, dass ein gemittelter Triplikate-Wert des QTcF > 450 ms zum Ausschluss führt und Modifizierung des Begriffs Long-QT-Syndrom. Ergänzung eines Hinweises bezüglich der Verwendung von Gilteritinib gleichzeitig mit Medikamenten, die das QT- oder QTc-Intervall verlängern. Diese Medikamente wurden der Liste der verbotenen oder mit Warnung versehenen Begleitmedikationen hinzugefügt. Ergänzung einer Anweisung, dass im Falle einer QTFc > 500 ms die Behandlung mit Gilteritinib unterbrochen oder die Dosis reduziert werden sollte. • Klarstellung, dass bei Studienteilnehmenden, die MEC oder FLAG-IDA erhielten und kein Ansprechen zeigten oder eine voranschreitende Krankheit aufwiesen, die Behandlung nach Behandlungszyklus 1 abgesetzt werden sollte.
Version 6 – 31.03.2016; Erstellt nach Einschluss von 180 Personen	Länderspezifisches Amendment für Korea: Ergänzungen bezüglich Schwangerschaftsverhütung.
Version 7 – 22.06.2016; Erstellt nach Einschluss von 191 Personen	Länderspezifisches Amendment für Frankreich: keine relevanten Änderungen.
Version 8 – 08.08.2016; Erstellt nach Einschluss von 198 Personen	• Klarstellung, dass das Langzeit-Follow-up alle 3 Monate für bis zu 3 Jahre nach Ende der Behandlung erfolgt. • Aufnahme von Midostaurin als zulässige Vorbehandlung. • Klarstellung zu den FLT3-Mutationstypen, die in die Studie eingeschlossen wurden. • Streichen der MATE1-Substrate von der Liste der unerlaubten Begleitmedikationen. Ergänzung der Lymphozyteninfusionen als erlaubte Begleitmedikation. • Klarstellung, dass die Behandlung mit Gilteritinib bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums fortgesetzt wird oder bis Gilteritinib kommerziell erhältlich ist. • Klarstellung zur Interimsanalyse: Ergänzung des HR in die Interimsanalyse. • Ergänzung von Instruktionen für das ärztliche Studienpersonal bezüglich der Regeln für Dosisreduktion und Unterbrechung von Gilteritinib: o Bei Behandlungsaussetzung von > 14 Tage ist die Wiederaufnahme der Behandlung nur nach Rücksprache mit Studienmonitor möglich (Ausnahme HSZT); o Nach erfolgter Dosisreduktion ist keine Dosiseskalation mehr möglich.

Protokoll-version	Wesentliche Änderungen
Version 9 – 20.09.2017; 339 Personen	• Ergänzung des Co-primären Zielkriteriums CR/CRh. Ergänzung einer Interimsanalyse für das Co-primäre Zielkriterium CR/CRh. • Aktualisierung der Definitionen für Ansprechen und EFS o Ansprechen: ▪ Ergänzung des Bezugs zum Untersuchungszeitpunktes „zur Post-Baseline-Visite“ für alle Endpunkte zum Ansprechen; ▪ Ergänzung der Definition des Endpunktes CRh; ▪ Ergänzung der Definition Nicht Auswertbar / Kein Ansprechen; ▪ Ergänzung des PR-Kriteriums „Blastenzahl ≤ 5% und Vorhandensein von Auerstäbchen“. o EFS: Änderung der Definiton des Therapieversagens: (neue Definition zum Therapieversagen = ‚If a subject fails to achieve any of the response of CR, CRp, CRi or PR during the treatment period, the subject is defined as having EFS event related to treatment failure, and the event date is the randomization date.’) • Ergänzung zweier sekundärer Endpunkte: CRh und Rate der Transfusionskonversion und des Transfusionserhalts. • Klarstellung zum Zeitraum der Datensammlung zu Begleitmedikationen. • Klarstellung zu UE-Erfassung bei Patientinnen und Patienten mit HSZT. • Aktualisierung der statistischen Analysen (Sensitivitätsanalysen für OS und CRh, ANCOVA für sekundäre und explorative Endpunkte).

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; CR: Vollständige Remission; CRh: Vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Vollständige Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; EFS: Ereignisfreies Überleben; FLAG-IDA: Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; HR: Hazard Ratio; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MATE1: Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1; MEC: Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielle Remission; QTc: QT interval corrected for heart rate; QTcF: Fridericia-korrigiertes QT-Intervall; UE. Unerwünschte/s Ereignis/se.

Unklar ist, welche Konsequenzen die Änderungen bezüglich der Definition zum Ansprechen (Ergänzung des Kriteriums „Blastenzahl ≤ 5 % und Vorhandensein von Auerstäbchen“ für eine partielle Remission (PR)) zur Folge hatten. Da bis zu dieser Protokolländerung am 20. September 2017 dieser Befund (Blastenzahl ≤ 5 % und Vorhandensein von Auerstäbchen) nicht explizit einer Ansprechkategorie zugeordnet gewesen zu sein scheint, ist unklar, wie Patientinnen und Patienten bis dahin mit diesem Befund klassifiziert wurden (als CR?) und ob nachträglich eine neue Einstufung der bisher bewerteten Patientinnen und Patienten hinsichtlich ihres Ansprechens erfolgte bzw. notwendig war (siehe auch Bewertung des Endpunktes CR in Tabelle 7).

Die in der letzten Protokolländerung vorgenommenen Änderungen zur Operationalisierung des EFS (Ereignisfreies Überleben) wurden in SAP-Version 3.0 vom 27. September 2018 erneut angepasst; dabei wurde als Zeitraum für die Berücksichtigung der Todesfälle im Endpunkt EFS 30 Tage nach Therapieende definiert.

2.3 Endpunkte

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studien¬bericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen zu den patientenberichteten Endpunkten durchgeführt.

2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 5: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie ADMIRAL

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	Ja	Ja
Ereignisfreies Überleben	Morbidität	Ja	Nein
Leukämiefreies Überleben		Ja	Nein
Remission: • CR • CRh • CRc		Ja	Nein[1)]
BFI		Ja	Ja
Leukämiespezifische Symptome[2)]		Ja	Ja
FACIT-Dys-SF		Ja	Ja
EQ-5D-VAS		Ja	Ja
FACT-Leu	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja[3)]

[1)] Endpunkt wird ergänzend dargestellt.
[2)] Schwindel und Mundschleimhautentzündung.
[3)] Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; CR: Vollständige Remission; CRc: Composite complete Remission; CRh: Vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACIT-Dys-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden folgende Endpunkte in der vorliegenden Operationalisierung und Indikation nicht als patientenrelevant eingeschätzt:

Remission

Die Endpunkte vollständige Remission (CR) und vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) sowie der Endpunkt CRc, bei dem es sich um einen aus CR, CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten (CRp) und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) zusammengesetzten Endpunkt handelt, werden in der vorliegenden

Operationalisierung nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Aufgrund der klinischen Bedeutung werden die Ergebnisse zur Remission allerdings ergänzend dargestellt. Für weitere Informationen zu diesem Endpunkten siehe Tabelle 7.

Ereignisfreies Überleben

EFS wurde gemäß SAP und Studienbericht definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines dokumentierten Rezidivs (ausgenommen Rezidiv nach PR), Therapieversagen oder Tod jeder Ursache innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Therapieversagen wurde definiert als Abbruch der Behandlung aufgrund des Nicht-Erreichens einer CR, CRp oder CRi während der Behandlungsphase (d. h. bestes Ansprechen war PR oder kein Ansprechen). Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte anhand von Untersuchungen des Knochenmarks und des Bluts (siehe Ausführungen zum Endpunkt Remission in Tabelle 7). Für die Ereignisse Rezidiv oder Tod wurde der Zeitpunkt des Rezidivs bzw. des Todes als Datum des EFS-Ereignisses verwendet. Für die Ereignisse des Therapieversagens wurde das Datum der Randomisierung als Ereigniszeitpunkt gewertet.

Das Auftreten von Rezidiven wird bei einem potentiell kurativen Therapieansatz als patientenrelevant erachtet, während im palliativen Setting Rezidive, die anhand von Laboruntersuchungen ohne Symptombezug diagnostiziert wurden, als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet werden. In der Studie ADMIRAL erfolgte die Behandlung nicht für alle Patientinnen und Patienten mit einer kurativen Intention. Vor Randomisierung wurde die Art der Chemotherapie ausgewählt, die bei den Patientinnen und Patienten, sofern sie nicht in den Gilteritinib-Arm randomisiert wurden, in der Studie angewendet werden sollte. Die Patientinnen und Patienten wurden dabei entweder a) einer intensivierten Chemotherapie (MEC oder FLAG-IDA) zugeordnet, die das Ziel hat, die Patientinnen und Patienten einer potentiell kurativen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) zuzuführen oder b) einer niedrig dosierten Chemotherapie (LoDAC oder Azacitidin), die als palliative Therapie betrachtet wird. Der pU verweist in seinem Dossier zu Gilteritinib nicht auf einen potentiell kurativen Therapieansatz. Bezüglich der Rezidive bei Patientinnen und Patienten, die einer intensivierten Chemotherapie zugeordnet wurden, ist zu beachten, dass im EFS nicht nur Rezidive erfasst wurden, die nach einer potentiell kurativen HSZT aufgetreten sind, sondern auch Rezidive vor einer HSZT (z. B. bei Patientinnen und Patienten ohne HSZT).

Unabhängig von der Patientenrelevanz des Auftretens von Rezidiven bei palliativer Behandlung bzw. nach intensivierter Chemotherapie mit oder ohne HSZT wurden in der Studie ADMIRAL Rezidive nicht vollständig erhoben. Die Tumorstatusbestimmung erfolgte nur so lange, wie die Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt wurden. Während der Nachbeobachtungsperiode wurde der Tumorstatus nicht mehr erhoben. Gemäß Studienprotokoll erhielten die Patientinnen und Patienten im Wesentlichen die Studienbehandlung bis zum Auftreten eines Rezidivs, nicht tolerierbarer Toxizitäten, bis zum Tod oder bis zum Beginn einer HSZT (siehe Tabelle 3 für Abbruchkritierien der Behandlung). Bei Patientinnen und Patienten im Gilteritinib-Arm konnte die Behandlung nach der HSZT in bestimmten Fällen (siehe Tabelle 3) fortgesetzt werden und damit die Beobachtung des Tumorstatus weiter erfolgen. Eine Wiederaufnahme der Therapie nach einer HSZT war im Kontrollarm nicht vorgesehen. Rezidive, die nach Abbruch der Therapie z. B. auch aufgrund von unerwünschten Ereignisse (UE) auftraten, wurden nicht mehr im EFS berücksichtigt. Aufgrund des Studiendesign wurden in der Kontrollgruppe so auch Rezidive nach einer HSZT nicht mehr erfasst. Ebenso gingen nur Todesfälle, die innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeendigung aufgetreten sind, als Ereignisse in den Endpunkt ein. Diese Operationali-

sierung resultiert vor allem für die Kontrollgruppe in einer sehr kurzen Beobachtungsdauer für das EFS und in einem hohen Anteil an Zensierungen.

Insgesamt lassen sich aus dem EFS keine validen Aussagen zu patientenrelevanten Effekten ableiten. Daher wird der Endpunkt EFS nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Leukämiefreies Überleben (LFS)

LFS war definiert als Zeit ab der ersten CRc (= CR, CRp oder CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod. Patientinnen und 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 Personen ein, die ein CRc erreicht haben. Damit wurde für die Auswertung die Randomisierung aufgebrochen.

Das Auftreten von Rezidiven wird bei einem potentiell kurativen Therapieansatz als patientenrelevant erachtet. Wie unter dem Endpunkt EFS ausgeführt, wurden in der vorliegenden Studie jedoch nicht alle Patientinnen und Patienten mit einer kurativen Intention behandelt. Im palliativen Setting werden Rezidive, deren Diagnose auf Laboruntersuchungen ohne Symptombezug beruht, als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Neben den Rezidiven von Patientinnen und Patienten mit Niedrigdosis-Chemotherapie wurden im LFS auch Rezidive von Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die zwar einer intensivierten Chemotherapie zugeordnet worden waren, aber die keine potentiell kurativen HSZT erhalten haben. Damit wurden bei der Patientengruppe, die mit einer kurativen Intention behandelt wurden, Rezidive vor Abschluss der potentiell kurativen Therapie erfasst. Ebenso wie für EFS gilt für LFS, dass aufgrund des Studiendesigns Rezidive in der Studie ADMIRAL unvollständig erfasst wurden. Rezidive, die nach Therapieabbruch auftraten, wurden im LFS nicht berücksichtigt (siehe EFS).

Todesfälle sind bereits im Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet.

In der Gesamtschau lassen sich anhand des LFS keine validen Aussagen zu patientenrelevanten Effekten ableiten. Daher wird der Endpunkt LFS nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte und ergänzend dargestellten Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6–9.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	**Gesamtüberleben (OS)**
Operationalisierung	OS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Der Überlebensstatus wurde in der Nachbeobachtungsperiode zunächst 30 Tage nach der EoT-Visite sowie nachfolgend alle 3 Monate für bis zu 3 Jahre nach Behandlungsende telefonisch erhoben. Zensierungen Patientinnen und Patienten ohne dokumentierten Tod wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. **Auswertungen** Die OS-Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell für den Datenschnitt vom 17.09.2018 (finale OS-Analyse).
Bewertung	**Operationalisierung** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. **Validität und Patientenrelevanz** Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV dar und wird in der Nutzenbewertung herangezogen.

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EoT: End of Treatment; ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	**Remission**
Operationalisierung	Der pU legte im Dossier drei verschiedene Operationalisierungen für den Endpunkt Remission vor: • Vollständige Remission (CR) • Vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) • CRc: Zusammengesetzter Endpunkt zur vollständigen Remission Die Beurteilung des Ansprechens und des Krankheitsstatus erfolgte in der Studie ADMIRAL anhand modifizierter Cheson-Kriterien [6] für AML. Grundlage dafür waren zentrale Auswertungen von Knochenmarkuntersuchungen (bevorzugt Knochenmarkaspirate oder alternativ Knochenmarkbiopsien) und Blutuntersuchungen. Sofern zentrale Beurteilungen nicht verfügbar waren, wurde auf lokale Einschätzungen zurückgegriffen. Kriterien für CR, CRh und CRc (gemäß Dossier, Modul 4) 1. CR • < 5 % Blasten im Knochenmark • Keine zirkulierenden Blasten oder Blasten mit Auerstäbchen

Endpunktkategorie Morbidität	
	• Keine extramedulläre Leukämie • Hämatologische Regeneration: o Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1 x 10^9/l o Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/l • Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionsunabhängigkeit • Blastenzahl im peripheren Blut ≤ 2 % 2. CRh • < 5 % Blasten im Knochenmark • Keine extramedulläre Leukämie • Partielle hämatologische Regeneration: o Absolute Neutrophilenzahl ≥ 0,5 x 10^9/l o Thrombozyten ≥ 50 x 10^9/l • Kann nicht als CR klassifiziert werden 3. CRc • Erreichen einer CR, CRp oder CRi • CRp = CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten (< 100 x 10^9/l) • CRi = CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration: o Residuale Neutropenie (Absolute Neutrophilenzahl < 1 x 10^9/l) o mit oder ohne vollständiger Regeneration der Thrombozyten **Erhebungszeitpunkte** Das Ansprechen wurde zu allen Post-Baseline-Visiten, die ≥ 21 Tage nach Interventionsbeginn durchgeführt wurden, ermittelt. Gemäß Protokoll fanden zu folgenden Zeitpunkten Knochenmarkuntersuchungen statt: • Gilteritinib-Arm: o Screening o Zyklus 2, Tag 1 o Zyklus 3, Tag 1 • Salvage-Chemotherapie-Arm: o MEC und FLAG-IDA: ▪ Screening ▪ Zyklus 1, Tag 15 (oder später – gemäß institutioneller Vorgaben) zur Bewertung der Notwendigkeit eines 2. Zyklus ▪ Zyklus 2, Tag 1 o LoDAC oder Azacitidin: ▪ Screening ▪ Zyklus 2, Tag 1 ▪ Zyklus 3, Tag 1 • Beide Studienarme: o Bei Nicht-Erreichen von CRc: an Tag 1 jedes 2. nachfolgenden Zyklus o Bei Erreichen von CRc: 1 Monat nach Feststellung der Remission und danach alle drei Zyklen oder bei Rezidiv-Verdacht basierend auf Blutuntersuchung o Prä-HSZT- / EoT-Visite (innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Behandlung und vor Beginn von systemischen antileukämischen Folgetherapien einschließlich Konditionierung für HSZT) und wenn klinisch indiziert **Auswertungen** Die Analyse erfolgte in der ITT-Population zum Datenschnitt vom 17.09.2018.
Bewertung	**Operationalisierung** Es bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Kriterien für eine CR, CRi und CRh, die sich aus Inkonsistenzen zwischen den Angaben in Modul 4, Studienprotokoll und SAP bzw. Protokolländerungen ergeben. In Modul 4 wird als Kriterium für eine CR sowohl „keine zirkulierenden Blasten“ als auch „Blastenzahl im peripheren Blut ≤ 2 %“ aufgeführt. Das Kriterium „Blastenzahl im peripheren Blut ≤ 2 %“ ist nicht im Studienprotokoll für eine CR aufgeführt, aber im SAP.

Endpunktkategorie Morbidität	
	Daher ist unklar, ob die 2%-Schwelle für die Blastenzahl in der Studie angewandt wurde. Analog zum CR ist im SAP eine Blastenzahl im peripheren Blut ≤ 2 % auch als Kriterium für eine CRh beschrieben, allerdings findet sich in Modul 4 diesbezüglich keine Erwähnung. Zudem wurde erst mit Protokolländerung vom 20.09.2017 (nach Einschluss von 339 Personen) im Protokoll spezifiziert, dass bei einer Blastenzahl im Knochenmark < 5 % und Vorhandensein von Auerstäbchen eine PR klassifiziert wird. Es ist nicht nachvollziehbar, in welche Ansprechkategorie dieser Befund vor der Protokolländerung eingestuft wurde bzw. ob eine Neueinschätzung nachträglich erfolgte. Für die CRi-Definition findet sich zusätzlich zu den in Modul 4 aufgeführten Kriterien im Studienprotokoll und im SAP der Zusatz, dass eine Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionsunabhängigkeit für eine CRi nicht erforderlich war. Zu beachten ist, dass die in der Studie ADMIRAL angewendete CRi-Definition hinsichtlich residualer Neutropenie und Thrombozytopenia nicht den Cheson-Kriterien (2003) entspricht und im Vergleich zu diesen weniger streng ausfällt. Der zusammengesetzte Endpunkt CRc wurde nicht von Cheson et al. (2003) definiert. Aus den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, wie die Erfassung einer extramedullären Erkrankung in der Studie ADMIRAL erfolgte. **Validität** Die Beurteilung von Knochenmark und Blut erfolgte in einem Zentrallabor. Die Einschätzung des Tumorstatus erfolgte unverblindet. **Patientenrelevanz** Eine CR ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen. CR in Verbindung mit einem spürbaren Verschwinden von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung der CR basiert auf Laboruntersuchungen ohne Symptombezug und wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt. Aufgrund der klinischen Bedeutung wird der Endpunkt CR in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Es ist unklar, ob CRh, CRi und CRp, welche eine partielle oder unvollständige Erholung des Blutes bzw. der Thrombozyten darstellen, eine vergleichbare (klinische) Relevanz wie dem Erreichen des CR zukommen.
Endpunkt	**Brief Fatigue Inventory (BFI)**
Operationalisierung	Der BFI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung des Schweregrades der Fatigue und des Ausmaßes der dadurch erlebten Beeinträchtigung im täglichen Leben. Der BFI umfasst 3 Items zu Fatigue-Intensität (momentane Situation, durchschnittliche Stärke innerhalb der letzten 24 h und stärkstes Ausmaß innerhalb der letzten 24 h) und 6 Items zu Einschränkungen durch die Fatigue in Bezug auf allgemeine Aktivität, Arbeit, Stimmung, Gehen, Beziehungen zu anderen Menschen sowie Lebensfreude. Die Patientinnen und Patienten beantworten die Fragen zu den Einschränkungen in Bezug auf die letzten 24 Stunden. Für alle 9 Items werden die Antworten auf einer Skala von 0 bis 10 angegeben. Darüber hinaus beinhaltet der BFI eine Frage, die nur mit ja oder nein beantwortet wird (Have you felt unusually tired or fatigued in the last week?), welche nicht in das Scoring einbezogen wird. Der globale BFI-Score errechnet sich als Mittelwert der 9 numerisch skalierten Items. Zur Auswertung müssen mindestens fünf der neun Items beantwortet worden sein. Ein höherer BFI-Wert bedeutet einen höheren Grad an Fatigue und Beeinträchtigung. **Erhebungszeitpunkte** • Zyklus 1: Tag 1, Tag 8, Tag 15 • Zyklus 2: Tag 1, Tag 15 • Alle nachfolgenden Zyklen: Tag 1 • Vor Beginn einer HSZT / EoT-Visite

Endpunktkategorie Morbidität	
	Auswertung Im Dossier wird die Veränderung zu den Zeitpunkten Zyklus 1, Tag 8 und Zyklus 2, Tag 1 in Vergleich zu Baseline für die ITT-Population zum Datenschnitt vom 17.09.2018 dargestellt.
Bewertung	**Operationalisierung** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. **Validität** Die Reliabilität und Validität des BFI wurde bei 305 Personen mit Krebs (davon am häufigsten Lymphom [43 %] und Brustkrebs [10 %]), im ambulanten und stationären Setting und 290 gesunden Probanden untersucht [9]. Es liegt eine Validierung der deutschen Version des BFI an 117 Patienten vor [10]. Die interne Konsistenz, als auch die Test-Retest-Reliabilität konnten bestätigt werden. Es zeigte sich eine hohe Konstruktvalidität. Der BFI korrelierte hoch mit den Fatigue-Subskalen des FACT ($r = -0,88$; $p < 0,001$) und des „Profile of Mood States"-Fragebogens ($r = 0,84$; $p < 0,001$). Zudem unterscheidet das Instrument gut zwischen Personen mit stärkerer und schwächerer Ausprägung der Erkrankung gemäß ECOG-PS [9]. Keine Informationen liegen zur Veränderungssensitivität und zur klinischen Relevanz einer Veränderung vor. Darüber hinaus sind nur wenige Angaben zur Entwicklung des BFI verfügbar. **Patientenrelevanz** Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität". Trotz der Einschränkungen hinsichtlich der Informationen zu Fragebogenentwicklung und Validität wird der BFI als geeignet angesehen, valide Aussagen zu patientenrelevanten Effekten für die Nutzenbewertung abzuleiten.
Endpunkt	**Leukämiespezifische Symptome**
Operationalisierung	Gemäß Modul 4 wurden die leukämiespezifischen Symptome Schwindel und Mundschleimhautentzündung anhand von zwei dem FACT-Leu nachempfundenen Fragen erhoben: • Ich leide unter Schwindel • Ich habe eine Mundschleimhautentzündung Beide Items wurden anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (kein Schwindel / Mundschleimhautentzündung) bis 4 (sehr viel) von den Patientinnen und Patienten bewertet. Dabei soll ein höherer Score auf eine schwerwiegendere Symptomatik hinweisen. Es wurde kein gemeinsamer Score gebildet. **Erhebungszeitpunkte** • Tag 1 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 aller darauffolgenden Zyklen • Vor Beginn einer HSZT / EoT-Visite **Auswertung für das Dossier** Für die ITT-Population wurden die Veränderungen zum Zeitpunkt Zyklus 2, Tag 1 im Vergleich zu Baseline für beide Items zum Datenschnitt vom 17.09.2018 dargestellt.
Bewertung	**Operationalisierung** Basierend auf den Angaben in Modul 4 ist unklar, auf welchen Zeitraum sich die Antworten beziehen. Entspricht der Bezugszeitraum für die zwei Items dem des FACT-Leu mit 7 Tagen? In den Studienunterlagen finden sich keine Informationen zur Operationalisierung.

Endpunktkategorie Morbidität	
	Patientenrelevanz und Validität Patientenberichtete leukämiespezifische Symptome sind patientenrelevant. Untersuchungen zur Validität der Items bei AML liegen nicht vor. Der pU argumentiert, dass aufgrund der Ähnlichkeit zu den Items des FACT-Leu von einer Validität der beiden Symptom-Items ausgegangen werden kann. Informationen zur klinischen Relevanz von Unterschieden legte der pU nicht vor. Die vorliegenden Fragen und das Antwortformat erscheinen verständlich und adäquat, um die leukämiespezifischen Symptome Schwindel und Mundschleimhautentzündung zu erheben. Trotz der oben adressierten fehlenden Informationen werden die Endpunkte zu den leukämiespezifischen Symptomen als geeignet angesehen, patientenrelevante Effekte zu messen. Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung herangezogen.
Endpunkt	**Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form (FACIT-Dys-SF)**
Operationalisierung	Der FACIT-Dys-SF ist ein patientenberichteter Fragebogen mit 10 Fragen zur Schwere von Atemnot und 10 Fragen zu den damit verbundenen Einschränkungen der Funktionsfähigkeit. Die Schwere der Kurzatmigkeit bei verschiedenen Aktivitäten wird auf einer 5-stufigen Skala, die Funktionseinschränkungen auf einer 4-stufigen Skala beurteilt. Die Werte werden für beide Subskalen (Dyspnoe und funktionale Einschränkungen) aufaddiert, höhere Werte kennzeichnen schwerere Beschwerden/Einschränkungen. Bezugszeitraum sind die vergangenen 7 Tage. **Erhebungszeitpunkte** • Tag 1 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 aller darauffolgenden Zyklen • Vor Beginn einer HSZT / EoT-Visite **Auswertung** Die Ergebnisdarstellung erfolgte in Form des Vergleichs der Mittelwerte der Veränderung zu Zyklus 2, Tag 1 gegenüber Baseline für den Datenschnitt vom 17.09.2018 in der ITT-Population.
Bewertung	**Operationalisierung** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. **Validität und Patientenrelevanz** Der FACIT-Dys-SF wurde für Patientinnen und Patienten mit COPD entwickelt [7]. Die Auswahl der Items und des Bezugszeitraums erfolgte unter Einbezug von klinischem Fachpersonal und Patientinnen und Patienten. Die interne Konsistenz und Test-Retest-Reliabilität des Fragebogens sind hoch [11]. Der Fragebogen zeigte hohe Korrelationen mit anderen Instrumenten (PCS des SF-36, Chronic Respiratory Disease Questionnaire – Self-Administered – Dyspnea), die ähnliche Konzepte messen. Die diskrimi-nante Validität des FACIT-Dys-SF wurde basierend auf der Schweregradeinteilung anhand der Medical Research Council Scale bestätigt [11]. Informationen zu Veränderungssensitivität und klinischer Relevanz von Unterschieden wurden nicht identifiziert. Es liegen keine Untersuchungen zur Übertragbarkeit der Validierungsergebnisse auf die Patientenpopulation mit AML vor. Als patientenberichteter Fragebogen zu dem bei AML relevanten Symptom Dyspnoe wird der Endpunkt als patientenrelevant bewertet. Trotz der oben adressierten fehlenden Informationen wird der Fragebogen als geeignet angesehen, patientenrelevante Effekte zu messen. Der Endpunkt FACIT-Dys-SF wird in der Nutzenbewertung herangezogen.

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	**Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS)**
Operationalisierung	Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die EQ-5D-VAS herangezogen, einer visuellen Analogskala von 0 bis 100, auf der die Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. **Erhebungszeitpunkte** • Tag 1 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 aller darauffolgenden Zyklen • Vor Beginn einer HSZT / EoT-Visite • Zur 30-Tage-Follow-up-Visite • Alle 3 Monate im Langzeit-Follow-up **Auswertung für das Dossier** Für die ITT-Population wurden die Veränderungen in der EQ-5D-VAS zum Zeitpunkt Zyklus 2, Tag 1 im Vergleich zu Baseline dargestellt (Datenschnitt 17.09.2018).
Bewertung	**Operationalisierung** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. **Validität und Patientenrelevanz** Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen. Informationen zur klinischen Relevanz von Unterschieden legte der pU nicht vor. Die EQ-5D-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BFI: Brief Fatigue Inventory; COPD: Chronische obstruktive Lungenerkrankung; CR: Vollständige Remission; CRc: Composite complete Remission; CRh: Vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Vollständige Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EoT: End of Treatment; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACIT-Dys-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form; FACT(-Leu): Functional Assessment of Cancer Therapy (– Leukemia); FLAG-IDA: Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: Intention-to-Treat; LoDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MEC: Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin; PCS: Körperlicher Summenscore; PR: Partielle Remission; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	**Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu)**
Operationalisierung	Der FACT-Leu ist der leukämiespezifische Fragebogen des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement Systems. Der FACT-Leu umfasst den generischen Kernfragebogen FACT-G sowie eine leukämiespezifische Domäne: • FACT-G (27 Items): o Subskala physisches Wohlbefinden (PWB,7 Items, Score: 0–28) o Subskala soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB, 7 Items, Score: 0–28) o Subskala emotionales Wohlbefinden (EWB, 6 Items, Score: 0–24) o Subskala funktionales Wohlbefinden (FWB, 7 Items, Score: 0–28) • Leukämie-Subskala (17 Items, Score: 0–68) Jedes Item wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (gar nicht zutreffend) bis 4 (sehr zutreffend) bewertet. Der FACT-Leu bezieht sich auf die letzten sieben Tage. Neben den 5 Subskalen-Scores werden drei Summenscores ermittelt: • FACT-Leu Total-Score (44 Items, Score: 0–176) • FACT-G-Gesamtscore (Score: 0–108) • FACT-Leu Trial Outcome Index (= Summe aus PWB, FWB und Leukämie-Subskala, 31 Items, Score: 0–124)

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	Das Scoring erfolgte gemäß FACIT-Handbuch (Version 4). Ein höherer FACT-Leu-Score entspricht einer verbesserten Lebensqualität. **Erhebungszeitpunkte** • Tag 1 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 aller darauffolgenden Zyklen • Vor Beginn einer HSZT / EoT-Visite **Auswertung** Für die ITT-Population wurden die Veränderungen zum Zeitpunkt Zyklus 2, Tag 1 im Vergleich zu Baseline dargestellt (Datenschnitt 17.09.2018).
Bewertung	**Operationalisierung** Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. **Validität und Patientenrelevanz** Der FACT-Leu wurde unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten mit akuter oder chronischer Leukämie entwickelt und in dieser Patientenpopulation validiert [5]. Die Summenscores und Subskalen des FACT-Leu zeigten eine gute interne Konsistenz. Die Retest-Reliabilität wurde für alle Skalen bestätigt. Korrelationen mit anderen Instrumenten zur Messung der Lebensqualität unterstützen die konvergente Validität. Die Änderungssensitivität wurde anhand des Vergleichs der Veränderungen im FACT-Leu bei Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung (n = 8), Verschlechterung (n = 12) oder keiner Veränderung (n = 41) im Performance-Status untersucht. Die Veränderungen in den Subskalen fielen in den erwarteten Richtungen aus und zwischen den drei Patientengruppen signifikant unterschiedlich. Als patientenrelevanter und valider Endpunkt wird der FACT-Leu für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Abkürzungen: EoT: End of Treatment; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACT-G / -Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – General / – Leukemia; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: Intention-to-Treat.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	**Unerwünschte Ereignisse**
Operationalisierung	Ein UE war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder einer Patientin auftrat, der oder die eine Studienmedikation erhalten hat oder einer Studienintervention unterzogen wurde. Dazu gehörte jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Produktes assoziiert waren. Es musste dabei kein kausaler Zusammenhang zwischen UE und Prüfmedikation bestehen. Gemäß SAP bezieht sich die Sicherheitsanalyse auf UE, die ab Beginn der Verabreichung der Studienmedikation (Tag 1) bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind (= TEAE). Bei Personen, die, ohne die Studie zu verlassen, eine HSZT erhielten und die Wiederaufnahme der Gilteritinib-Behandlung nach der HSZT planten, erfolgte die UE-Erfassung bis zum Beginn der HSZT-Konditionierung. UE, die nach Wiederaufnahme von Gilteritinib und bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis von Gilteritinib auftraten, wurden ebenfalls als TEAE berücksichtigt. Bei Personen, bei denen nach der HSZT keine Wiederaufnahme der Intervention geplant war, erfolgte die UE-Erfassung bis zur HSZT-Konditionierung oder bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis, je nach dem, was zuerst eintrat. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 19.1 nach Perferred Terms und Systemorganklassen.

Endpunktkategorie Sicherheit	
	Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE): Als SUE wurde ein UE definiert, das • tödlich war, • lebensbedrohlich war, • zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte, • eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler war, • zu einer Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führte oder • als ein wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft wurde. Schweregradeinteilung der UE Der Schweregrad der UE wurde gemäß CTCAE (Version 4.03) des National Cancer Institute klassifiziert. A priori definierte 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 der Haut • Gastrointestinale Obstruktion • Gastrointestinale Perforation • Gastrointestinale Blutung **Erhebungszeitpunkte** UE wurden ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zur 30-Tage-Follow-up-Visite (= 30 Tage nach EoT-Visite) erhoben. SUE, die nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals im Zusammenhang mit Gilteritinib standen, wurden auch im Longterm-Follow-up erhoben. **Auswertung für das Dossier** Folgende UE wurden im Dossier dargestellt: • Patientinnen und Patienten mit o ≥ 1 UE o ≥ 1 UE CTCAE-Grad ≥ 3 o ≥ 1 SUE o UE CTCAE-Grad 5 o Therapieabbruch aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse • UE/SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term Die Auswertung erfolgte auf Basis des Safety Analysis Sets für den Datenschnitt vom 17.09.2018.
Bewertung	**Operationalisierung** Die Operationalisierung ist bis auf einen Aspekt nachvollziehbar: Laut Protokoll wurden SUE, die nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals im Zusammenhang mit Gilteritinib standen, auch im Longterm-Follow-up erhoben. Es ist aus den Unterlagen nicht nachvollziehbar, ob es sich dabei um persistierende SUE handelt oder ob möglicherweise auch neu in der Langzeitnachbeobachtung aufgetretene SUE für Gilteritinib erfasst wurden. Sofern letzteres der Fall ist, ist unklar, wie anhand von Telefonkontakten ausreichende Informationen zu den SUE erhoben wurden und die Einschätzung als behandlungsbezogenes oder nicht behandlungsbezogenes SUE erfolgte. Es ist nicht nachvollziehbar, ob neu in der Langzeitnachbeobachtung aufgetretene SUE mit den UE-Analysen berücksichtigt wurden. Sofern nur der Verlauf persistierender SUE in der

Endpunktkategorie Sicherheit	
	Langzeitnachbeobachtung weiterbeobachtet wurde, ergäben sich keine weiteren Konsequenzen für die Ergebnisinterpretation. **Validität und Patientenrelevanz** Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird (mit Einschränkung der oben adressierten Unklarheiten) als valide bewertet. Die Ergebnisse zu UE werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EoT: End of Treatment; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegende/s Unerwünschte/s Ereignis/se; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung folgende Endpunkte herangezogen:

- Gesamtüberleben
- BFI (Brief Fatigue Inventory)
- Leukämiespezifische Symptome
- FACIT-Dys-SF (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form)
- EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens)
- FACT-Leu (Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia)
- Unerwünschte Ereignisse

Die Endpunkte zur vollständigen Remission CRc (CR, CRi und CRp) und CRh werden in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Studienvisite	**Screening**	**Zyklus 1**			**Zyklus 2**		**Nachfolg. Zyklen**	**Prä-HSZT- / EoT-Visite[1)]**	**30-Tage-Follow-up[2)]**	**Long-term-Follow-up**
Endpunkt		**Tag 1**	**Tag 8**	**Tag 15**	**Tag 1**	**Tag 15**	**Tag 1**			
Gesamtüberleben	Kontinuierlich									
CR[3)] – Tumorstatusbestimmung	x	-	-	x[4)]	x	-	x[5)]	-	-	-
BFI	-	x	x	x	x	x	x	x	-	-
Leukämiespezifische Symptome	-	x	-	-	x	-	x	x	-	-
FACIT-Dys-SF	-	x	-	-	x	-	x	x	-	-
EQ-5D-VAS	-	x	-	-	x	-	x	x	x	x
FACT-Leu	-	x	-	-	x	-	x	x	-	-
Unerwünschte Ereignisse	-	Kontinuierlich bis 30 Tage nach Behandlungsende[6)]								-

[1)] Die Prä-HSZT- / EoT-Visite wurde innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsabbruch und vor Beginn einer Folgetherapie oder Konditionierung für eine HSZT durchgeführt.
[2)] Das 30-Tage-Follow-up wurde 30 Tage nach der Prä-HSZT- / EoT-Visite durchgeführt.

[3] Endpunkt wird ergänzend dargestellt.
[4] Gilt nur für Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe, die MEC oder FLAG-IDA erhielten.
[5] Gilt nicht für Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe, die MEC oder FLAG-IDA erhielten.
[6] SUE, die nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals im Zusammenhang mit Gilteritinib standen, wurden auch im Longterm-Follow-up erfasst.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; CR: Vollständige Remission; EoT: End of Treatment; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACIT-Dys-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FLAG-IDA: Fludarabin mit Idarubicin, hoch dosiertem Cytarabin und Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MEC: Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

2.4 Statistische Methoden

In der Studie ADMIRAL wurde die Überlegenheit von Gilteritinib gegenüber einer Salvage-Chemotherapie getestet.

Analysepopulationen

Tabelle 11: Relevante Analysepopulationen

Population	Definition
ITT-Population	Alle randomisieren Patientinnen und Patienten. • Analyse entsprechend randomisierter Zuteilung unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation • Verwendung: primäre Analysen der Wirksamkeitsdaten
Safety Analysis Set	Alle Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation. • Analyse entsprechend erhaltener Behandlung • Verwendung: Analysen zu UE

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Für das Dossier verwendete statistische Verfahren

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde mittels Ereigniszeitanalyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell ausgewertet und die statistische Signifikanz im Log-Rank-Test geprüft. Dabei wurde eine stratifizierte Analyse unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren (vorausgewählte Salvage-Chemotherapie und Ansprechen auf Erstlinientherapie) durchgeführt.

Basierend auf dem SAP wurden Sensitivitätsanalysen mit alternativen Zensierungsstrategien bzw. mit Berücksichtigung weiterer Kovariaten durchgeführt und mit dem Dossier vorgelegt:

- Zensierung bei HSZT.
- Zensierung zu Beginn einer neuen antileukämischen Therapie.
- Stratifzierte Analyse im Cox-Propertional-Hazard-Modell (wie primäre Analyse) mit Beginn einer neuen antileukämischen Therapie als zeitabhängige binäre Kovariate.

Darüber hinaus legte der pU mit dem Dossier eine post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalyse in einer modifizierten ITT-Population vor, bei der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms, die mit FLAG-IDA behandelt wurden, ausgeschlossen wurden. Diese Sensitivitätsanalyse wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Endpunkte der Remission

Für die Analyse der binären Endpunkte wurden post hoc das Odds Ratio, das relative Risiko und die Risikodifferenz mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach AML-Erstlinientherapie und vorausgewählter Salvage-Chemotherapie.

Patientenberichtete Endpunkte: BFI, Leukämiespezifische Symptome, FACIT-Dys-SF, EQ-5D-VAS, FACT-Leu

Für die kontinuierlichen Variablen erfolgte für beide Studienarme eine deskriptive Darstellung der Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten sowie der Veränderung gegenüber Baseline in Form der Mittelwerte mit Standardabweichung sowie der Mediane (min; max).

Unerwünschte Ereignisse

Neben der binären Auswertung der Ereignisraten in Form relativer Risiken, Risikodifferenzen und Odds Ratios wurde das Auftreten der UE anhand von Ereigniszeitanalysen mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell ausgewertet und Hazard Ratios (HR) für den Vergleich der beiden Studienarme geschätzt.

Zusätzlich wurden für die aggregierte Auswertung der UE jeglichen Schweregrades, der UE CTCAE-Grad ≥ 3, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und der Therapieabbrüche aufgrund von UE expositionsadjustierte Inzidenzraten (Inzidenzdichte) für jeden Behandlungsarm vorgelegt und für den Vergleich der beiden Gruppen das Inzidenzdichteverhältnis (IRR) berechnet. Das IRR wird nur als geeignetes Effektmaß angesehen, wenn das Risiko für das entsprechende Ereignis über die gesamte Beobachtungsdauer ähnlich ist. Angaben zur Überprüfung dieser Annahme liegen nicht vor. Für die Nutzenbewertung werden die HR berücksichtigt.

Subgruppenanalysen

Die im Dossier betrachteten Subgruppen entsprechen den a priori für die Endpunkte OS (Gesamtüberleben), CR/CRh, EFS und CR festgelegten Subgruppen (siehe Tabelle 2).

Es wurden für die im Dossier dargestellten Endpunkte die Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionstest durchgeführt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 12: Verzerrungspotential der Studie ADMIRAL

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlerin/Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studien-ebene
ADMIRAL	Unklar[1)]	Ja[1)]	Nein[2)]	Nein[2)]	Nein	Ja[3)]	Hoch

[1)] Randomisierung und Zuteilung zu den Gruppen erfolgte via IRT (Interaktive Response Technology). Vor Beginn der Studienbehandlung nahm das Studienpersonal mit dem IRT Kontakt auf, um die randomisiert zugewiesene Behandlung zu bestimmen. Angaben zum Verfahren zur Generierung der Randomisierungssequenz liegen nicht vor. Es wurde eine stratifizierte Randomisierung durchgeführt.
[2)] Offenes Studiendesign.
[3)] Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten ohne Behandlung mit der randomisiert zugeteilten Studienmedikation: 0,4 % im Gilteritinib-Arm (n = 1) vs. 12 % im Kontrollarm (n = 15). Es liegen für diese Patientinnen und Patienten keine weiteren Informationen vor (keine separaten Angaben zur Charakterisierung, zur Art der Chemotherapie, mit der diese in der Kontrollgruppe behandelt werden sollten, zu den Gründen der Nichtverabreichung der Studienmedikation, zu den alternativ eingesetzten Therapien oder zum Krankheitsverlauf).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ADMIRAL

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Nein[1)]	Ja[2)]	Nein	Ja[3)]	Unklar
CR[4)]	Nein[5)]	Ja[2)]	Nein	Ja[3)]	Hoch
BFI	Nein[5)]	Nein[6)]	Nein	Ja[3)]	Hoch
Leukämiespezifische Symptome	Nein[5)]	Nein[6)]	Nein	Ja[3)]	Hoch
FACIT-Dys-SF	Nein[5)]	Nein[6)]	Nein	Ja[3)]	Hoch
EQ-5D-VAS	Nein[5)]	Nein[6)]	Nein	Ja[3)]	Hoch
FACT-Leu	Nein[5)]	Nein[6)]	Nein	Ja[3)]	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein[5)]	Nein[7)]	Nein	Ja[8)9)10)]	Hoch

[1)] Für die OS-Erhebung ergibt sich aus der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie des Studienpersonals kein erhöhtes Verzerrungspotential, da es sich um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt.
[2)] Analyse in der ITT-Population.

[3] Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten ohne Studienmedikation: 0,4 % im Gilteritinib-Arm (n = 1) vs. 12 % im Kontrollarm (n = 15). Ein Risiko für Bias aufgrund der Abweichung von der geplanten Intervention muss in Betracht gezogen werden. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Nichtverabreichung der Studienmedikation im Zusammenhang mit der Kenntnis der zugewiesenen Studienintervention steht. Es liegen für betroffene Patientinnen und Patienten keine weiteren Informationen vor (keine separaten Angaben zur Charakterisierung dieser Personen, zur Art der Chemotherapie, mit der eine Behandlung in der Kontrollgruppe erfolgen sollte, zu den Gründen der Nichtverabreichung der Studienmedikation, zu den alternativ eingesetzten Therapien oder zum Krankheitsverlauf). Aufgrund dieser fehlenden Informationen kann der Einfluss der Abweichung von der geplanten Intervention nicht abgeschätzt werden und das Risiko für den daraus resultierenden Bias wird mit unklar bewertet.

[4] Ergänzend dargestellt.

[5] Die Erhebung erfolgte unverblindet.

[6] Der Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten (abzüglich Verstorbene) in der Auswertung nach einem Therapiezyklus beträgt im Gilteritinib-Arm ca. 90 % (für BFI, Leukämiespezifische Symptome, EQ-5D-VAS, FACT-Leu) bzw. 64 % (FACIT-Dys-SF) und im Kontrollarm 10–13 % (für alle PRO-Instrumente). Aufgrund des mit diesen Rücklaufquoten bzw. Unterschieden in den Rücklaufquoten verbundenen sehr hohen Verzerrungspotentials und nicht mehr aussagekräftigen Ergebnissen werden die Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung herangezogen.

[7] Analyse im Safety Analysis Set (= Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation). Mit einem Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten mit einer Dosis der Studienmedikation von 99,6 % im Gilteritinib-Arm vs. 87,9 % im Kontrollarm weicht das Safety Analysis Set in der Kontrollgruppe in einem nicht unerheblichen Ausmaß von den randomisierten Patientinnen und Patienten ab.

[8] Unterschiedliche Beobachtungsdauer für UE zwischen den Gruppen aufgrund der sehr kurzen Behandlungsdauer in der Kontrollgruppe. Die Betrachtung der reinen Raten an Ereignissen führt zur stark verzerrten Ergebnissen. Für die Nutzenbewertung werden die Ereigniszeitanalysen herangezogen.

[9] Das Risiko für informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine Angaben zu den Zensierungsgründen vor. Die Analysen wiesen z. T. einen hohen Anteil an Zensierungen auf (z. B. bei SUE im Kontrollarm).

[10] Laut Protokoll wurden SUE, die nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals im Zusammenhang mit Gilteritinib standen, auch im Longterm-Follow-up erhoben. Dies war für behandlungsbezogene SUE in der Kontrollgruppe nicht der Fall. Es ist unklar, ob neu in der Langzeitnachbeobachtung aufgetretene SUE von Gilteritinib (die nicht bereits in der Behandlungsperiode oder dem 30-Tage-Follow-up erfasst wurden) in den UE-Analysen berücksichtigt wurden. Wenn dies so wäre, wäre in Abhängigkeit der Anzahl an betreffenden Ereignissen von einer Verzerrung zuungunsten von Gilteritinib auszugehen.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; CR: Vollständige Remission; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACIT-Dys-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; ITT: Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben; PRO: Patient Reported Outcomes; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 14: Allgemeine Angaben der Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL	**Gilteritinib** *n (%)*	**Chemotherapie** *n (%)*
Randomisiert	247	124
Intervention erhalten (= Safety Analysis Set)	246 (99,6)	109 (87,9)
Gründe für die Nichtverabreichung der Studienmedikation	k. A.	k. A.
Beendigung der Behandlung		
Ja	209 (84,6)	124 (100)
Nein	38 (15,4)	0
Hauptgrund für das Behandlungsende		
Behandlung protokollgemäß abgeschlossen[1)]	n. z.	19 (15,3)
UE	28 (11,3)	5 (4,0)
Tod	36 (14,6)	10 (8,1)
Fehlende Wirksamkeit	21 (8,5)	31 (25,0)
Krankheitsprogression	70 (28,3)	16 (12,9)
Protokollabweichung	1 (0,4)	1 (0,8)
Widerruf durch Patientin/Patient	5 (2,0)	24 (19,4)
Entscheidung des ärztlichen Personals	11 (4,5)	11 (8,9)
Rezidivierende Erkrankung	33 (13,4)	2 (1,6)
Andere	4 (1,6)	5 (4,0)
30-Tage-Follow-up-Bewertung[2)] vorliegend	207 (83,8)	124 (100)
Status zum 30-Tage-Follow-up		
Abgeschlossen	112 (45,3)	77 (62,1)
Tod	84 (34,0)	23 (18,5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	5 (2,0)	19 (15,3)
Andere	6 (2,4)	5 (4,0)
Langzeit-Follow-up-Bewertung[3)] vorliegend	178 (72,1)	107 (86,3)
Status zum Langzeit-Follow-up		
Tod	169 (68,4)	82 (66,1)
Lost to Follow-up	1 (0,4)	1 (0,8)
Widerruf durch Patientin/Patient	7 (2,8)	23 (18,5)
Andere	1 (0,4)	1 (0,8)
Mediane Beobachtungsdauer	k. A.	k. A.

[1)] Bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit intensivierter Chemotherapie, die entweder 1 Zyklus mit CRc oder 2 Zyklen abgeschlossen haben.
[2)] Wurde 30 Tage nach der EoT-Visite durchgeführt. Die EoT-Visite erfolgte innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsabbruch. Zur 30-Tage-Follow-up-Visite wurde Überleben, UE, Folgetherapien und der EQ-5D erhoben.
[3)] Wurden alle 3 Monate nach der 30-Tage-Follow-up-Visite für bis zu 3 Jahre durchgeführt. Per Telefon wurden Überleben, Folgetherapien, EQ-5D und SUE, die im Zusammenhang mit Gilteritinib standen, erhoben.

Abkürzungen: CRc: Composite complete Remission; EoT: End of Treatment; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; k. A.: keine Angaben; n. z.: nicht zutreffend; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Angaben zu den Gründen, warum eine Person im Gilteritinib-Arm (0,4 %) und 15 Personen im Kontrollarm (12 %) die Studienmedikation nicht erhalten haben, liegen nicht vor.

Tabelle 15: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL[1)]	**Gilteritinib N = 246**	**Chemotherapie**			
		LoDAC N = 16	**Azacitidin N = 25**	**MEC-Regimen N = 28**	**FLAG-IDA-Regimen N = 40**
Dauer der Exposition (Tage)[2)]					
MW (SD)	180,70 (168,54)	47,13 (58,08)	62,76 (52,50)	31,54 (17,17)	28,58 (7,67)
Median (min; max)	126,00 (4,0; 885,0)	28,00 (16,0; 217,0)	28,00 (5,0; 182,0)	28,00 (6,0; 105,0)	28,00 (18,0; 74,0)
Anzahl an Tagen mit einer Dosis					
MW (SD)	172,71 (162,65)	15,50 (17,58)	15,44 (13,46)	5,75 (2,01)	5,98 (1,31)
Median (min; max)	114,00 (4,0; 885,0)	10,00 (2,0; 70,0)	9,00 (1,0; 54,0)	5,00 (3,0; 12,0)	6,00 (1,0; 12,0)
Anzahl an Zyklen					
MW (SD)	6,85 (5,93)	1,63 (1,75)	2,20 (1,68)	1,11 (0,31)	1,03 (0,16)
Median (min; max)	5,00 (1,0; 33,0)	1,00 (1,0; 7,0)	1,00 (1,0; 6,0)	1,00 (1,0; 2,0)	1,00 (1,0; 2,0)
Dosisanpassungen (in Prozent)					
Unterbrechung	122 (49,6)	1 (6,3)	2 (8,0	0	2 (5,0)
Erhöhung	78 (31,7)	0	2 (8,0)	1 (3,6	5 (12,5)
Reduktion	75 (30,5)	0	4 (16,0)	1 (3,6)	4 (10,0)
Durchschnittliche Dosis (mg/Tag)					
MW (SD)	123,9 (25,8)	36,26 (7,42)	123,45 (23,04)	n. z.	n. z.
Median (min; max)	120,0 (49,6; 192,3)	40,00 (18,2; 40,0)	123,80 (82,8; 166,0)		

[1)] Safety Analysis Set.
[2)] Für Gilteritinib und Chemotherapie-Komponenten: Definiert als (letzter Tag der Exposition) - (Tag der 1. Dosis) + 1 - (HSZT-Periode für Patientinnen und Patienten, die während der Studie eine HSZT erhielten). Für Chemotherapie-Regimen: Maximum = Dauer der Exposition aller Komponenten.

Abkürzungen: FLAG-IDA: Fludarabin mit Idarubicin, hoch dosiertem Cytarabin und Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; LoDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MEC: Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin; MW: Mittelwert; n. z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL[1)]	**Gilteritinib N = 247**	**Chemotherapie N = 124**
Geschlecht, n (%)		
männlich	116 (47,0)	54 (43,5)
weiblich	131 (53,0)	70 (56,5)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	59,0 (14,6)	57.6 (14,8)
Median (min; max)	62,0 (20; 84)	61,5 (19; 85)
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
≥ 18 bis ≤ 64	141 (57,1)	75 (60,5)
≥ 65 bis ≤ 84	106 (42,9)	48 (38,7)
≥ 85	0	1 (0,8)
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)
Gewicht (kg)	N = 243	
MW (SD)	72,8 (20,5)	69,9 (19,7)
Median (min; max)	71,0 (39,0; 157,1)	67,0 (36,5; 157,9)
ECOG-PS, n (%)		
0–1	206 (83,4)	105 (84,7)
≥ 2	41 (16,6)	19 (15,3)
FAB-Klassifikation der AML		
M0: AML mit minimaler Differenzierung	15 (6,1)	9 (7,3)
M1: AML ohne Ausreifung	45 (18,2)	35 (28,2)
M2: AML mit Ausreifung	51 (20,6)	17 (13,7)
M3: Akute Promyelozyten-Leukämie	0	0
M4: Akute myelomonozytäre Leukämie	33 (13,4)	21 (16,9)
M5: Akute Monoblastische Leukämie	27 (10,9)	14 (11,3)
M6: akute Erythroleukämie	2 (0,8)	3 (2,4)
M7: Akute Megakaryoblasten-Leukämie	0	0
Unbekannt	74 (30,0)	25 (20,2)
Mutationsstatus basierend auf zentraler Bewertung		
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
negativ	4 (1,6)	1 (0,8)
Zytogenetischer Risikostatus[2)]		
günstig	4(1,6)	1 (0,8)
intermediär	182 (73,7)	89 (71,8)
ungünstig	26 (10,5)	11 (8,9)
andere	35 (14,2)	23 (18,5)
Krankheitsdauer (Monate)		
MW (SD)	7,37 (7,21)	8,07 (9,67)
Median (min; max)	5,80 (0,6; 65,1)	5,30 (0,5; 52,0)
Vorangegangene hämatologische Erkrankung, n (%)	41 (16,6)	11 (8,9)
MDS	34 (13,8	8 (6,5)
Andere	7 (2,8)	3 (2,4)
ZNS-Beteiligung, n (%)	3 (1,2)	2 (1,6)
Schnell fortschreitende Erkrankung, n (%)	113 (45,7)	55 (44,4)

Studie ADMIRAL[1)]	Gilteritinib N = 247	Chemotherapie N = 124
Vorherige AML-Chemotherapie, n (%)		
Ja	247 (100)	124 (100)
Nein	0	0
Art der vorherigen AML-Therapie		
Induktion	247 (100)	124 (100)
Konsolidierung	111 (44,9)	49 (39,5)
Erhaltung	20 (8,1)	13 (10,5)
Vorherige Chemotherapie		
Standarddosis Cytarabin + Idarubicin	94 (38,1)	52 (41,9)
Standarddosis Cytarabin + Daunorubicin	69 (27,9)	28 (22,6)
Standarddosis Cytarabin + Daunorubicin + Cladribin	1 (0,4)	3 (2,4)
Hoch dosiertes Cytarabin + Idarubicin,	11 (4,5)	1 (0,8)
Hoch dosiertes Cytarabin + Daunorubicin	4 (1,6)	9 (7,3)
Hoch dosiertes Cytarabin	64 (25,9)	36 (29,0)
Hoch dosiertes Cytarabin + Mitoxantrone	11 (4,5)	0
Niedrig dosiertes Cytarabin	9 (3,6)	4 (3,2)
Azacitidin	13 (5,3)	11 (8,9)
Decitabin	16 (6,5)	4 (3,2)
Andere	107 (43,3%)	55 (44,4)
Vorherige Verwendung von FLT3-Inhibitoren		
Ja	32 (13,0)	14 (11,3)
Midostaurin	13 (5,3	8 (6,5)
Sorafenib	18 (7,3)	6 (4,8)
Quizartinib	1 (0,4)	0
Nein	215 (87,0)	110 (88,7)
Vorherige Stammzelltransplantation		
Ja	48 (19,4)	26 (21,0)
Allogene HSZT	46 (18,6)	26 (21,0)
Autologe HSZT	2 (0,8)	0
Nein	199 (80,6)	98 (79,0)
Stratifizierungsvariablen gemäß IRT		
Ansprechen auf Erstlinientherapie gemäß IRT[3)]		
Primär refraktäre Erkrankung ohne HSZT	98 (39,7)	48 (38,7)
Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach CRc und ohne HSZT	67 (27,1)	34 (27,4)
Rezidiv 6 Monate nach CRc und ohne HSZT	34 (13,8)	17 (13,7)
Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach allogener HSZT	31 (12,6)	17 (13,7)
Rezidiv 6 Monate nach allogener HSZT	17 (6,9)	8 (6,5)
Vorausgewählte Salvage-Chemotherapie		
Hochdosis-Chemotherapie[4)]	149 (60,3)	75 (60,5)
Niedrigdosis-Chemotherapie[5)]	98 (39,7)	49 (39,5)

[1)] ITT-Population.
[2)] 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.
[3)] Die Verteilung der Patientinnen und Patienten in die 5 Ansprechkategorien weicht leicht von den CRF-Angaben ab (je nach Kategorie bis zu 3 Personen Unterschied zwischen IRT- und CRF-Daten)
[4)] MEC oder FLAG-IDA.
[5)] LoDAC oder Azacitidin.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CRc: Composite complete Remission; CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAB: French-American-British; FLAG-IDA: Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IRT: Interaktive Response Technology; ITD: Interne Tandemduplikation; ITT: Intention-to-Treat; LoDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MEC: Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TKD: Tyrosinkinase-Domäne; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Begleitmedikationen

Begleitmedikationen wurden während der Behandlungsphase (ab erster Dosis bis zu letzter Dosis der Studienmedikation) erfasst. Aus der längeren Behandlungsdauer mit der Studienmedikation im Gilteritinib-Arm (im Median 126 Tage) im Vergleich zum Kontrollarm (im Median 28 Tage) resultiert eine längere Zeit der Verabreichung von Begleitmedikationen unter Gilteritinib, welche mit der Annahme einer höheren Wahrscheinlichkeit für Begleitmedikationen im Gilteritinib-Arm verbunden ist. Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Analysis Set), erhielten auch mindestens eine Begleitmedikation. Auswertungen auf Ebene von Wirkstoffklassen liegen nicht vor, sondern nur auf Ebene von Einzelwirkstoffen. Bezogen auf das Safety Analysis Set wurden als die häufigsten Begleitmedikationen im Gilteritinib-Arm Paracetamol (71 %; Kontrollgruppe 51 %), Levofloxacin (55 %; Kontrollgruppe 35 %), Aciclovir (53 %; Kontrollgruppe 43 %) und Allopurinol (53 %; Kontrollgruppe 61 %) berichtet. Im Chemotherapie-Arm waren Allopurinol, Paracetamol, Ondansetron (49 %; Gilteritinib-Arm 25 %) und Aciclovir die häufigsten vier Begleitmedikationen. Da die vorliegenden Informationen zu Begleitmedikationen bzw. zu Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen vor dem Hintergrund dieser Datengrundlage nicht sinnvoll interpretiert werden können, wird auf eine weitere Auflistung der verabreichten Begleitmedikationen verzichtet.

Folgetherapien

Folgetherapien wurden mit Beginn der Nachbeachtungsperiode (30 Tage nach Behandlungsende) erhoben.

Tabelle 17: AML-Folgetherapien; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL[1)]	**Gilteritinib N = 247**	**Chemotherapie N = 124**
Erhalt einer AML-Folgetherapie, n (%)	114 (46,2)	76 (61,3)
Rezidiv vor Erhalt der Folgetherapie, n (%)[1)]	74 (64,9)	20 (26,3)
Gründe für den Beginn einer neuen AML-Behandlung, n (%)[1)]		
Rezidiv	65 (57,0)	19 (25,0)
Therapieversagen	66 (57,9)	44 (57,9)
“Chemo Arm Subject Achieved Remission”[2)]	4 (3,5)	27 (35,5)
Anzahl an Folgetherapien	k. A.	k. A.
Art der Folgetherapie, n (%)[3)]		
Standarddosis Cytarabin + Idarubicin	2 (1,8)	1 (1,3)
Standarddosis Cytarabin + Daunorubicin	3 (2,6)	0
Hoch dosiertes Cytarabin + Idarubicin	2 (1,8)	1 (1,3)
Autologe HSZT	0	2 (2,6)
Allogene HSZT	8 (7,0)	17 (22,4)
Standarddosis Cytarabin + Mitoxantron	2 (1,8)	2 (2,6)
Niedrig dosiertes Cytarabin	7 (6,1))	8 (10,5)
Azacitidin	18 (15,8)	11 (14,5)
Decitabin	7 (6,1))	3 (3,9)
Cladribin + Cytarabin + G-CSF	1 (0,9)	0
Cladribin + Cytarabin + G-CSF + Mitoxantron	2 (1,8)	1 (1,3)
Fludarabin + Cytarabin + G-CSF	4 (3,5)	0
Fludarabin + Cytarabin + G-CSF + Idarubicin	11 (9,6)	2 (2,6)
Etoposid + Cytarabin	1 (0,9)	0
Etoposid + Cytarabin + Mitoxantron	9 (7,9)	2 (2,6)
Clofarabin + Cytarabin + G-CSF	2 (1,8)	1 (1,3)
Andere	85 (74,6)	58 (76,3)

[1] ITT-Population.
[2] Keine weitere Erläuterung.
[3] Prozentangaben wurden basierend auf der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit nachfolgender AML-Therapie berechnet.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben.

Stammzelltransplantationen

Neben den HSZT, die während der Nachbeobachtungsperiode durchgeführt und als Folgetherapien erfasst wurden, erhielten Patientinnen und Patienten auch HSZT vor Eintritt in die Nachbeobachtungsperiode: Patientinnen und Patienten des Gilteritinib-Arms konnten nach einer HSZT mit Gilteritinib weiterbehandelt werden; diese HSZT wurden nicht als Folgetherapie erfasst. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die während der Studienperiode mit einer Stammzelltransplantation behandelt worden sind, ist in Tabelle 18 dargestellt. In diesen Daten sind auch die Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine HSZT als Folgetherapie erhalten haben (siehe Tabelle 17). Informationen zu den Bedingungen bzw. Gründen für oder gegen die Durchführung einer HSZT wurden nicht identifiziert.

Tabelle 18: Stammzelltransplantationen während der Studienperiode; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL[1)]	**Gilteritinib N = 247**	**Chemotherapie N = 124**
HSZT, n (%)	63 (25,5)	19 (15,3)

[1] ITT-Population, Datenschnitt: 17.09.2018

Abkürzungen: HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: Intention-to-Treat.

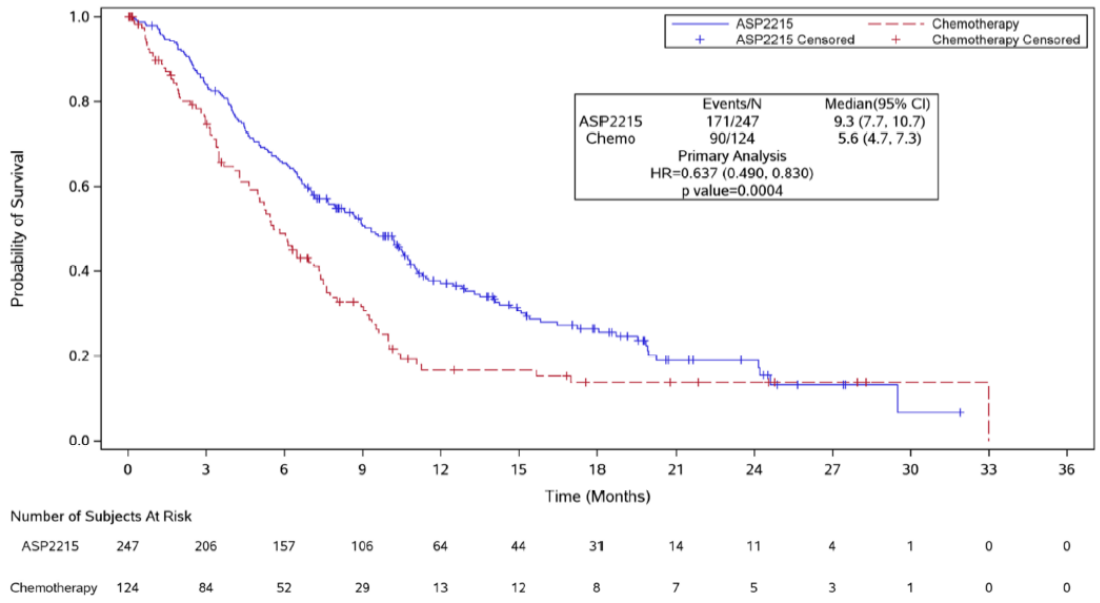
3.2 Mortalität

Tabelle 19: Gesamtüberleben; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL[1)]	**Gilteritinib N = 247**	**Chemotherapie N = 124**
Beobachtungszeit für Gesamtüberleben		
Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Gesamtüberleben		
Todesfälle, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Zensierungen, n (%)	76 (30,8)	34 (27,4)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI]	9;3 [7;7; 10;7]	5,6 [4,7; 7,3]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert (2-seitig)[2)]	0,64 [0,49; 0,83]; 0;0007	
Überlebenswahrscheinlichkeit (in Prozent) [95%-KI][3)] Zu 12 Monaten Zu 24 Monaten	 37,1 [30,7; 43,6] 19,0 [12,8; 26,0]	 16,7 [9,9; 25,0] 13,8 [7,5; 22,0]

[1] Analyse in der ITT-Population, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2] Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit vor Randomisierung ausgewählter Salvage-Chemotherapie und Ansprechen auf Erstlinientherapie gemäß IRT als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.
[3] Überlebenswahrscheinlichkeit und 95%-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und der Greenwood-Formel geschätzt.

Abkürzungen: IRT: Interaktive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall.



All patients who were randomized (Intention to Treatment Set).
Note: 1-sided P-value is from stratified log-rank test
ASP2215: gilteritinib; Chemo: chemotherapy; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; N: Total number of patients.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben; Studie ADMIRAL

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der primären Analyse zum Gesamtüberleben:

- Stratifizierte Analyse (wie primäre Analyse) mit Beginn einer neuen antileukämischen Therapie als zeitabhängige binäre Kovariate: HR 0,84 (95%-KI: [0,63; 1,11]; p = 0,2131), (Wald-Test)
- Stratifizierte Analyse mit Zensierung bei HSZT: HR 0,58 (95%-KI: [0,43; 0,76]; p = 0,0001)
- Unstratifizierte Analyse mit Zensierung bei Folgetherapie: HR 0,45 (95%-KI: [0,31; 0,64]; p < 0,0001)

Subgruppenanalysen

Für Gesamtüberleben zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen mit einem der untersuchten Subgruppenfaktoren.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die zulassungsrelevante Population der Studie CRYSALIS sind in Anhang 1 abgebildet.

3.3 Morbidität

3.3.1 Patientenberichtete Endpunkte zur Bewertung der Morbidität

In der Studie ADMIRAL wurden der BFI, Items zu leukämiespezifischen Symptomen, der FACIT-Dys-SF und die EQ-5D-VAS als patientenberichtete Endpunkte der Morbidität erfasst. Die EQ-5D-VAS wurde gemäß Studienprotokoll zu Beginn jedes Therapiezyklus, zur 30-Tage-Follow-up-Visite und danach während der Langzeitnachbeobachtung alle 3 Monate erhoben. Die anderen Instrumente wurden nur unter der Behandlung bis zur End-of-Treatment (EoT)-Visite eingesetzt.

Während im Gilteritinib-Arm > 70 % der Patientinnen und Patienten die Fragebögen (mit Ausnahme des FACIT-Dys-SF) in der Studie ADMIRAL zu Beginn des zweiten und dritten Zyklus ausgefüllt haben, betrugen in der Kontrollgruppe zu Beginn des zweiten Therapiezyklus die Rücklaufquoten für die Fragebögen BFI, FACIT-Dys-SF, EQ-5D-VAS und leukämiespezifische Symptome bereits nur noch 10–13 %. Aufgrund des sehr hohen Anteils fehlender Daten und dem großen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen werden die Ergebnisse dieser Endpunkte als nicht valide bewertet und daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Tabelle 20: Rücklaufquoten der PRO-Instrumente im Gilteritinib-Arm; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL, Gilteritinib-Arm[1)]	ITT-Population abzüglich der Verstorbenen *N*	Rücklaufquoten PRO-Instrumente, n (%)[2)]			
		BFI	Leukämie-spezifische Symptome	FACIT-Dys-SF	EQ-5D-VAS
Baseline	246	227 (92,3)	223 (90,7)	160 (65,0)	218 (88,6)
Zyklus 1 Tag 15	244	206 (84,4)	-	-	-
Zyklus 2 Tag 1	241	218 (90,5)	212 (88,0)	155 (64,3)	212 (88,0)
Zyklus 2 Tag 15	238	186 (78,2)	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	237	183 (77,2)	183 (77,2)	141 (59,5)	179 (75,5)

[1)] Analyse in der ITT-Population, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2)] Rücklaufquoten bezogen auf die Patientinnen und Patienten der ITT-Population abzüglich der Verstorbenen.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACIT-Dys-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form; ITT: Intention-to-Treat; PRO: Patient Reported Outcomes.

Tabelle 21: Rücklaufquoten der PRO-Instrumente im Chemotherapie-Arm; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL, Chemotherapie-Arm[1)]	ITT-Population abzüglich der Verstorbenen *N*	Rücklaufquoten PRO-Instrumente, n (%)[2)]			
		BFI	Leukämie-spezifische Symptome	FACIT-Dys-SF	EQ-5D-VAS
Baseline	124	97 (78,2)	97 (78,2)	71 (57,3)	96 (77,4)
Zyklus 1 Tag 15	121	77 (63,6)	-	-	-
Zyklus 2 Tag 1	117	15 (12,8)	15 (12,8)	12 (10,3)	15 (12,8)
Zyklus 2 Tag 15	116	10 (8,6)	-	-	-
Zyklus 3 Tag 1	116	8 (6,9)	8 (6,9)	4 (3,4)	7 (6,0)

[1)] Analyse in der ITT-Population, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2)] Rücklaufquoten bezogen auf die Patientinnen und Patienten der ITT-Population abzüglich der Verstorbenen.

Abkürzungen: BFI: Brief Fatigue Inventory; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACIT-Dys-SF: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Dyspnea-Short Form; ITT: Intention-to-Treat; PRO: Patient Reported Outcomes.

3.3.2 Vollständige Remission

Die Ergebnisse zur vollständigen Remission sind in Tabelle 22 ergänzend dargestellt.

Tabelle 22: Vollständige Remission; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL[1)]	**Gilteritinib N = 247** *n (%)*	**Chemotherapie N = 124** *n (%)*	**Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert]**
CRc (CR/CRp/CRi)	134 (54,3)	27 (21,8)	2,50 [1,76; 3,54]; < 0,0001[2)]
CR	52 (21,1)	13(10,5)	2,01 [1,15; 3,51]; 0,0107[2)]
CRp	19 (7,7)	0	19,66 [1,20, 322,8]; 0,0004[3)]
CRi	63 (25,5)	14 (11,3)	2,26 [1,32, 3,87]; 0,0016[3)]
CRh	32 (13,0)	6 (4,8)	2,64 [1,14; 6,10]; 0,0164[2)]

[1)] Analyse in der ITT-Population, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2)] Basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Ansprechen auf Erstlinientherapie und vorausgewählte Chemotherapie.
[3)] Eigene Berechnung, OpenEpi Two by two table, unstratifiziert.

Abkürzungen: CR: Vollständige Remission; CRc: Composite complete Remission; CRh: vollständige Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Vollständige Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall.

3.4 Lebensqualität

Der FACT-Leu wurde zur Messung der Lebensqualität in der Studie ADMIRAL bis zur EoT-Visite eingesetzt. Analog zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität war der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Auswertung für den FACT-Leu in der Kontrollgruppe nach Baseline so gering (Tabelle 23), dass daraus keine validen Ergebnisse ableitbar sind. Daher werden die Ergebnisse des FACT-Leu in der Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Tabelle 23: Rücklaufquoten im FACT-Leu; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL[1)]	**Gilteritinib**		**Chemotherapie**	
	ITT-Population abzüglich der Verstorbenen *N*	**Rücklaufquote** *n (%)[2)]*	**ITT-Population abzüglich der Verstorbenen** *N*	**Rücklaufquote** *n (%)[2)]*
Baseline	246	223 (90,7)	124	97 (78,2)
Zyklus 2 Tag 1	241	212 (88,0)	117	15 (12,8)
Zyklus 3 Tag 1	237	183 (77,2)	116	8 (6,9)

[1)] Analyse in der ITT-Population, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2)] Rücklaufquoten bezogen auf die Patientinnen und Patienten der ITT-Population abzüglich der Verstorbenen.

Abkürzungen: FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; ITT: Intention-to-Treat.

3.5 Sicherheit

3.5.1 Zusammenfassung der UE

Die UE wurden ab Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis erhoben. Eine Ausnahme stellen behandlungsbezogene SUE im Gilteritinib-Arm dar (siehe Beschreibung der Operationalisierung der UE in Tabelle 9).

Angaben zur tatsächlichen Beobachtungsdauer für UE in beiden Studienarmen liegen nicht vor. Als mediane Expositionsdauer mit der Studienmedikation wurden 126 Tage im Gilteritinib-Arm und 28 Tage im Kontrollarm berichtet. Abweichend dazu wurden als mediane Anzahl an Tagen mit einer Dosis 114 Tage für den Gilteritinib-Arm und 5–10 Tage – je nach Chemotherapie – für den Kontrollarm angegeben, wobei die Zyklusanzahl im Median 5 bzw. 1 betrug.

Ausgehend von den Verabreichungsschemata der Studienmedikation an aufeinanderfolgenden Tagen und den entsprechenden Angaben zu den Tagen mit einer Dosis sowie den Daten zur Expositionsdauer wird unter Berücksichtigung einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen eine mediane Beobachtungsdauer von 144 bis 156 Tagen (ca. 5 Monate) im Gilteritinib-Arm und 35 bzw. 40 bis 58 Tagen (1–2 Monate) im Kontrollarm angenommen. Damit ist von einem Unterschied in der Beobachtungsdauer von im Schnitt ca. 100 Tagen zwischen den Studienarmen auszugehen. Relativ betrachtet bedeutet das eine 2,5- bis 4-fach längere Beobachtungsdauer im Gilteritinib-Arm im Vergleich zur Kontrollgruppe. Daher werden ausschließlich die Ereigniszeitanalysen herangezogen. Eine Zusammenfassung zum Auftreten der UE ist in Tabelle 24 abgebildet.

Tabelle 24: Zusammenfassung der UE

Studie ADMIRAL[1)]	**Gilteritinib N = 246**	**Chemotherapie N = 109**
Beobachtungsdauer (Monate)		
Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
UE jeglichen Schweregrades		
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	246 (100)	107 (98,2)
UE CTCAE-Grad ≥ 3		
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	236 (95,9)	94 (86,2)
Zensierungen, n (%)	10 (4,1)	15 (13,8)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, [95%-KI]	0,3 [0,3; 0,4]	0,2 [0,1, 0,2]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2)]	0,70 [0,55; 0,90]; 0,0044	
SUE		
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	204 (82,9)	33 (30,3)
Zensierungen, n (%)	42 (17,1)	76 (69,7)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, [95%-KI]	1,6 [1,3; 1,9]	2,5 [1,5; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2)]	1,71 [1,17; 2,50]; 0,0057	

Studie ADMIRAL[1)]	Gilteritinib N = 246	Chemotherapie N = 109
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte		
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	58 (23,6)	13 (11,9)
Zensierungen, n (%)	188 (76,4)	96 (88,1)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, [95%-KI]	n. e.	5,8 [4,9; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2)]	0,50 [0,25; 0,98]; 0,0445	

[1)] Analyse im Safety Analysis Set, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2)] Basierend auf einem Cox-Poportional-Hazard-Modell.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

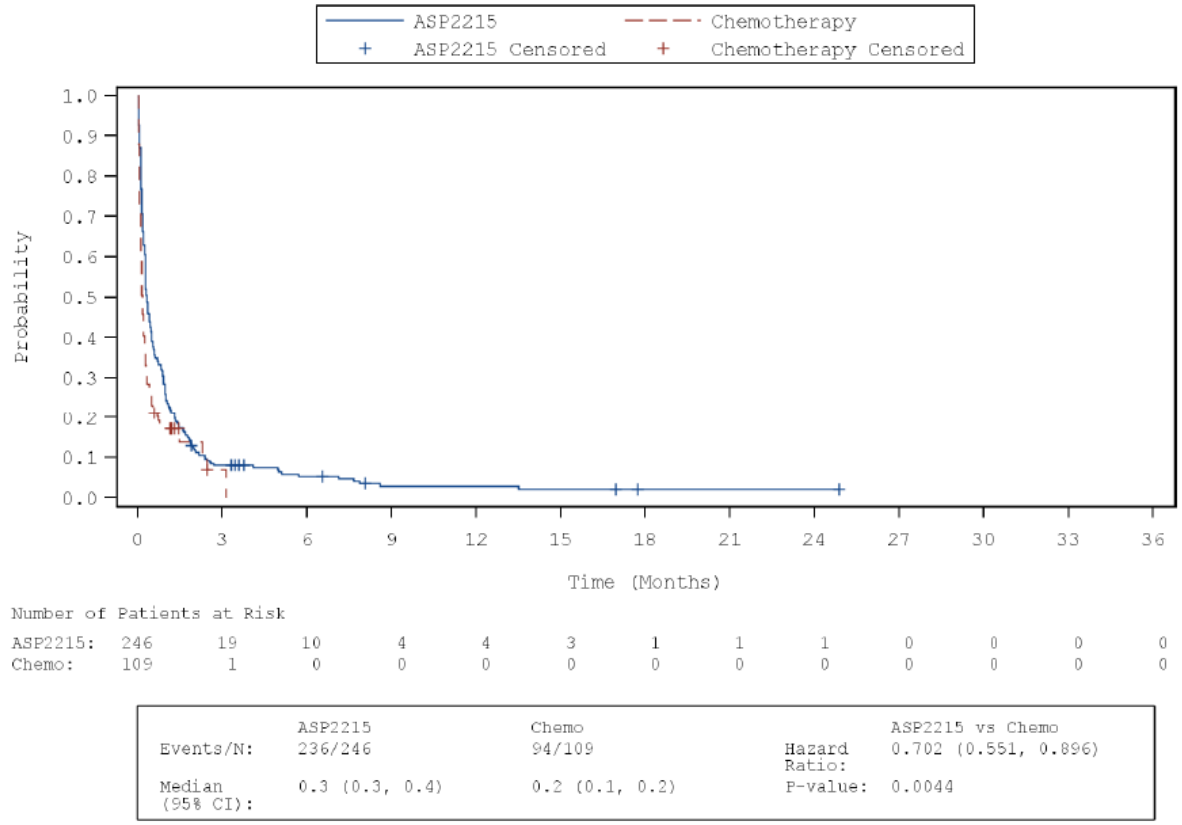


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für UE CTCAE-Grad ≥ 3; Studie ADMIRAL

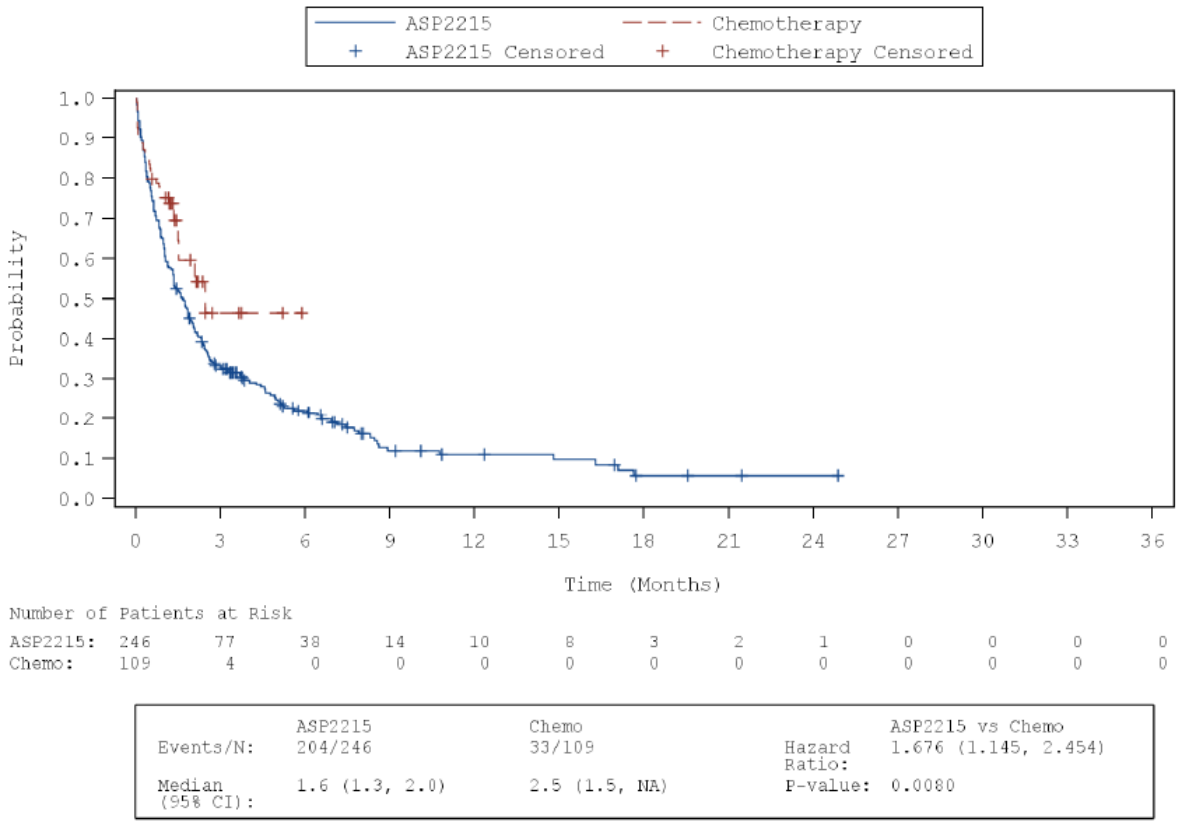


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für SUE; Studie ADMIRAL

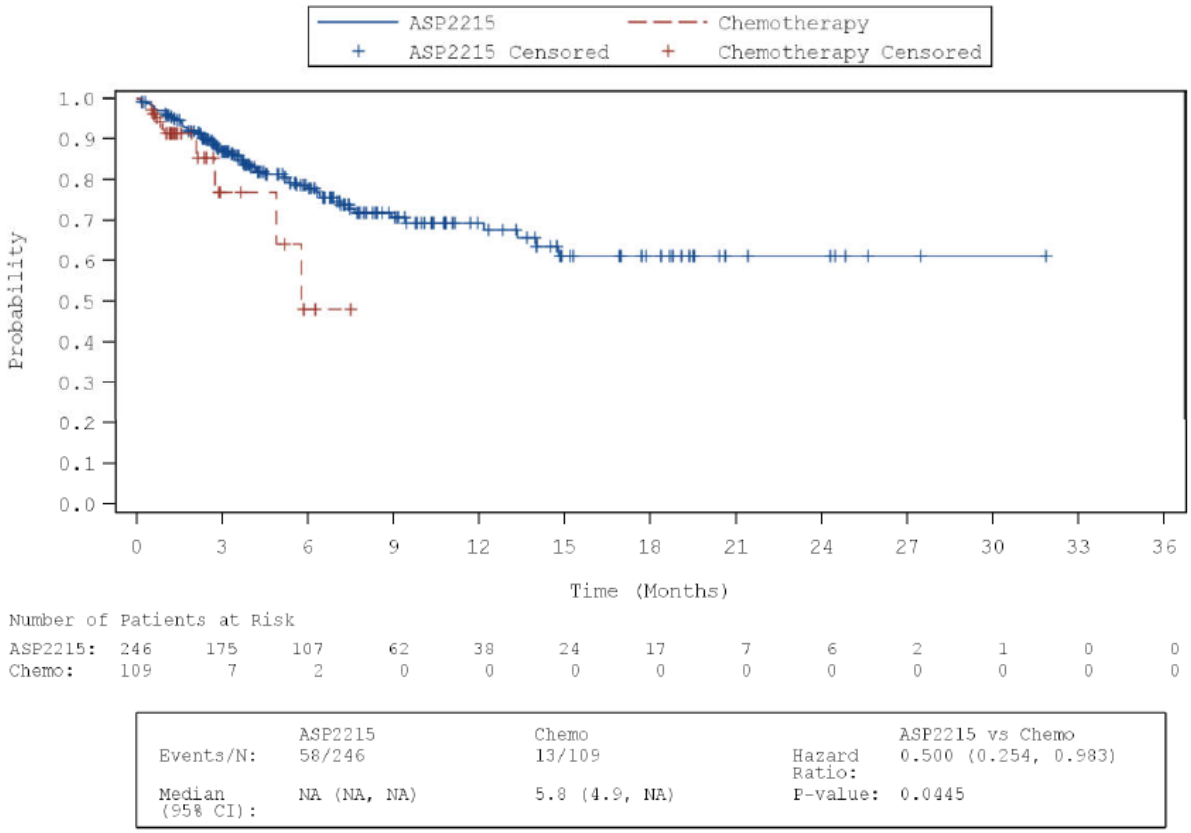


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbruch aufgrund von UE; Studie ADMIRAL

Die Ergebnisse zum Auftreten von UE in der Studie CRYSALIS sind in Anhang 1 abgebildet.

3.5.2 Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

In Tabelle 25 sind die aufgetretenen UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse abgebildet, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1 % der Personen in einem Studienarm aufgetreten sind. Die detaillierte Darstellung der UE nach Preferred Terms findet sich in Anhang 2.

Tabelle 25: UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL UE jeglichen Schweregrades nach MedDRA-Systemorganklasse	**Gilteritinib N = 246[1)] *n (%)***	**Chemotherapie N = 109[1)] *n (%)***	**Hazard Ratio[2)] [95%-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	189 (76,8)	78 (71,6)	1,04 [0,71; 1,51]; 0,8542
Herzerkrankungen	67 (27,2)	17 (15,6)	0,76 [0,43; 1,35]; 0,3546
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (7,7)	4 (3,7)	0,90 [0,28; 2,87]; 0,8534
Endokrine Erkrankungen	11 (4,5)	1 (0,9)	1,44 [0,17; 12,51]; 0,7395
Erkrankungen des Auges	97 (39,4)	12 (11,0)	1,60 [0,86; 3;00]; 0,1397
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	192 (78,0)	80 (73,4)	0,63 [0,49; 0,83]; 0,0009
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	198 (80,5)	61 (56,0)	0,84 [0,62; 1,13]; 0,2401
Leber- und Gallenerkrankungen	31 (12,6)	4 (3,7)	1,25 [0,42; 3,72]; 0,6939
Erkrankungen des Immunsystems	35 (14,2)	3 (2,8)	1,26 [0,36; 4,43]; 0,7140
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	199 (80,9)	56 (51,4)	0,75 [0,55; 1,02]; 0,0671
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	85 (34,6)	23 (21,1)	0,79 [0,48; 1,29]; 0,3427
Untersuchungen	191 (77,6)	59 (54,1)	1,12 [0,83; 1,51]; 0,4596
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	165 (67,1)	58 (53,2)	0,69 [0,51; 0,95]; 0,0222
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	136 (55,3)	35 (32,1)	1,04 [0,71; 1,53]; 0,8442
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	57 (23,2)	11 (10,1)	0,47 [0,22; 0,98]; 0,0441
Erkrankungen des Nervensystems	135 (54,9)	30 (27,5)	1,32 [0,88; 1,98]; 0,1807
Psychiatrische Erkrankungen	76 (30,9)	18 (16,5)	0,92 [0,53; 1,59]; 0,7636
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	70 (28,5)	14 (12,8)	1,07 [0,59; 1,96]; 0,8230
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	24 (9,8)	8 (7,3)	0,38 [0,15; 0,98]; 0,0458
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	163 (66,3)	38 (34,9)	1,20 [0,83; 1,73]; 0,3307
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	133 (54,1)	43 (39,4)	0,74 [0,52; 1,06]; 0,1028
Gefäßerkrankungen	106 (43,1)	25 (22,9)	0,85 [0,53; 1,35]; 0,4927

[1)] Analyse im Safety Analysis Set, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2)] Basierend auf einem Cox-Poportional-Hazard-Modell.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

3.5.3 Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥ 3

In Tabelle 26 sind UE des Schweregrades ≥ 3 nach Systemorganklasse und Preferred Term dargestellt, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1 % der Personen in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 26: UE des Schweregrades ≥ 3 nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1% in einem Studienarm aufgetreten sind; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL, UE des Grades ≥ 3 **MedDRA-Systemorganklasse** Preferred Term	**Gilteritinib** **N = 246[1)]** *n (%)*	**Chemotherapie** **N = 109[1)]** *n (%)*	**Hazard Ratio[2)]** **[95%-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**176 (71,5)**	**75 (68,8)**	**0,62 [0,46; 0,82]; 0,0007**
Febrile Neutropenie	113 (45,9)	40 (36,7)	0,67 [0,46; 0,98]; 0,0375
Anämie	100 (40,7)	33 (30,3)	0,91 [0,61; 1,37]; 0,6495
Thrombozytopenie	56 (22,8)	18 (16,5)	1,09 [0,63; 1,87]; 0,7655
Neutropenie	33 (13,4)	15 (13,8)	0,63 [0,33; 1,20]; 0,1583
Herzerkrankungen	**25 (10,2)**	**4 (3,7)**	**1,12 [0,36; 3,42]; 0,8493**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**48 (19,5)**	**9 (8,3)**	**0,66 [0,31; 1,43]; 0,2934**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**33 (13,4)**	**10 (9,2)**	**0,56 [0,26; 1,22]; 0,1425**
Leber- und Gallenerkrankungen	**13 (5,3)**	**1 (0,9)**	**2,03 [0,25; 16,55]; 0,5097**
Erkrankungen des Immunsystems	**13 (5,3)**	**1 (0,9)**	**1,54 [0,18; 13,10]; 0,6919**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**133 (54,1)**	**25 (22,9)**	**0,95 [0,60; 1,49]; 0,8062**
Pneumonie	29 (11,8)	5 (4,6)	0,73 [0,26; 2,05]; 0,5461
Lungeninfektion	21 (8,5)	5 (4,6)	0,37 [0,12; 1,15]; 0,0869
Sepsis	18 (7,3)	7 (6,4)	0,44 [0,17; 1,17]; 0,1012
Bakteriämie	11 (4,5)	2 (1,8)	1,07 [0,22; 5,28]; 0,9344
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**13 (5,3)**	**3 (2,8)**	**0,67 [0,17; 2,72]; 0,5777**
Untersuchungen	**129 (52,4)**	**47 (43,1)**	**0,84 [0,60; 1,19]; 0,3223**
Thrombozytenzahl verringert	54 (22,0)	27 (24,8)	0,64 [0,40; 1,03]; 0,0664
Neutrophilenzahl verringert	42 (17,1)	12 (11,0)	1,34 [0,70; 2,58]; 0,3744
Leukozytenzahl verringert	32 (13,0)	19 (17,4)	0,51 [0,28; 0,93]; 0,0284
Alanin-Aminotransferase erhöht	34 (13,8)	5 (4,6)	1,53 [0,58; 4,07]; 0,3902
Aspartat-Aminotransferase erhöht	36 (14,6)	2 (1,8)	4,82 [1,14; 20,40]; 0,0325
Blut-Kreatinphosphokinase erhöht	13 (5,3)	0	n. b.]
Blut-Bilirubin erhöht	11 (4,5)	1 (0,9)	1,78 [0,21; 15,13]; 0,5976

Studie ADMIRAL, UE des Grades ≥ 3 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	**Gilteritinib N = 246[1)]** *n (%)*	**Chemotherapie N = 109[1)]** *n (%)*	**Hazard Ratio[2)] [95%-KI]; p-Wert**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**85 (34,6)**	**35 (32,1)**	**0,44 [0,29; 0,67]; 0,0002**
Hypokaliämie	32 (13,0)	12 (11,0)	0,32 [0,15; 0,69]; 0,0033
Hyperglykämie	18 (7,3)	9 (8,3)	0,38 [0,15; 0,93]; 0,0347
Hypophosphatämie	20 (8,1)	4 (3,7)	0,73 [0,23; 2,35]; 0,5966
Hyponatriämie	16 (6,5)	3 (2,8)	1,74 [0,49; 6,12]; 0,3884
Hypokalziämie	12 (4,9)	1 (0,9)	1;00 [0,12; 8,29]; 0,9986
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**17 (6,9)**	**5 (4,6)**	**0,40 [0,13; 1,24]; 0,1134**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	**44 (17,9)**	**5 (4,6)**	**0,63 [0,23; 1,77]; 0,3837**
Akute myeloische Leukämie	33 (13,4)	4 (3,7)	0,63 [0,20; 2,03]; 0,4396
Erkrankungen des Nervensystems	**30 (12,2)**	**5 (4,6)**	**0,78 [0,28; 2,18]; 0,6314**
Synkope	12 (4,9)	2 (1,8)	1,14 [0,24; 5,54]; 0,8681
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**12 (4,9)**	**3 (2,8)**	**0,56 [0,14; 2,28]; 0,4217**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**46 (18,7)**	**12 (11,0)**	**0,44 [0,21; 0,91]; 0,0261**
Dyspnoe	10 (4,1)	3 (2,8)	0,26 [0,06; 1,19]; 0,0815
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**18 (7,3)**	**7 (6,4)**	**0,50 [0,19; 1,30]; 0,1542**
Gefäßerkrankungen	**46 (18,7)**	**7 (6,4)**	**1,01 [0,43; 2,37]; 0,9780**
Hypertonie	20 (8,1)	4 (3,7)	0,83 [0,26; 2,66]; 0,7484
Hypotonie	19 (7,7)	3 (2,8)	1,08 [0,30; 3,93]; 0,9082

[1)] Analyse im Safety Analysis Set, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2)] Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

3.5.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1 % der Personen in einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 27 abgebildet.

Tabelle 27: SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind; Studie ADMIRAL

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	**Gilteritinib N = 246[1)]** *n (%)*	**Chemotherapie N = 109[1)]** *n (%)*	**Hazard Ratio[2)] [95%-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**90 (36,6)**	**11 (10,1)**	**2,04 [1,07; 3,90]; 0,0302**
Febrile Neutropenie	76 (30,9)	9 (8,3)	2,14 [1,05; 4,36]; 0,0357
Herzerkrankungen	**23 (9,3)**	**1 (0,9)**	**3,72 [0,48; 28,92]; 0,2091**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**33 (13,4)**	**1 (0,9)**	**3,39 [0,45; 25,78]; 0,2389**
Diarrhö	10 (4,1)	0	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**41 (16,7)**	**3 (2,8)**	**2,34 [0,69; 7,89]; 0,1713**
Pyrexie	32 (13,0)	1 (0,9)	5,62 [0,74; 42,57]; 0,0945
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**118 (48,0)**	**17 (15,6)**	**1,32 [0,76; 2,28]; 0,3295**
Bakteriämie	10 (4,1)	1 (0,9)	1,64 [0,19; 14,10]; 0,6541
Lungeninfektion	14 (5,7)	5 (4,6	0,23 [0,07; 0,80]; 0,020
Pneumonie	26 (10,6)	4 (3,7)	0,98 [0,32; 3,03]; 0,9744
Sepsis	18 (7,3)	7 (6,4)	0,44 [0,15; 1,25]; 0,1223
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**17 (6,9)**	**2 (1,8)**	**1,17 [0,25; 5,58]; 0,8453**
Untersuchungen	**30 (12,2)**	**2 (1,8)**	**4,00 [0,94; 17,13]; 0,0614**
Alanin-Aminotransferase erhöht	13 (5,3)	0	n. b.
Aspartat-Aminotransferase erhöht	10 (4,1)	0	n. b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**15 (6,1)**	**1 (0,9)**	**1,97 [0,24; 16,22]; 0,5271**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	**45 (18,3)**	**6 (5,5)**	**0,48 [0,18; 1,27]; 0,1382**
Akute myeloische Leukämie	33 (13,4)	4 (3,7)	0,63 [0,20; 2,02]; 0,4355
Erkrankungen des Nervensystems	**28 (11,4)**	**3 (2,8)**	**1,26 [0,35; 4,48]; 0,7237**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**18 (7,3)**	**4 (3,7)**	**1,87 [0,22; 15,78]; 0,5632**
Akute Nierenschädigung	16 (6,5)	4 (3,7)	1,81 [0,21; 15,40]; 0,5867
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**39 (15,9)**	**8 (7,3)**	**0,53 [0,22; 1,32]; 0,1739**
Dyspnoe	10 (4,1)	2 (1,8)	0,42 [0,07; 2,52]; 0,3443
Gefäßerkrankungen	**16 (6,5)**	**4 (3,7)**	**0,64 [0,19; 2,13]; 0,4649**

[1)] Analyse im Safety Analysis Set, Datenschnitt: 17.09.2018
[2)] Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

3.5.5 UE von besonderem Interesse

In Tabelle 28 sind die Ergebnisse zu den präspezifizierten UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades und des Schwergrades ≥ 3 dargestellt. Ereigniszeitanalysen liegen nur für die Ereignisse jeglichen Schweregrades vor.

Tabelle 28: UE von besonderem Interesse; Studie ADMIRAL

Studie ADMIRAL	**Jeglicher Schweregrad**			**Schweregrad ≥ 3**	
	Gilteritinib N = 246[1)] *n (%)*	**Chemotherapie N = 109[1)]** *n (%)*	**Hazard Ratio[2)] [95%-KI]; p-Wert**	**Gilteritinib N = 246[1)]** *n (%)*	**Chemotherapie N = 109[1)]** *n (%)*
Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom	8 (3,3)	4 (3,7)	0,31 [0,08; 1,27]; 0,1029	3 (1,2)	2 (1,8)
Herzversagen	19 (7,7)	3 (2,8)	1,27 [0,35; 4,57]; 0,7140	10 (4,1)	1 (0,9)
Perikarditis/ Perikarderguss	15 (6,1)	0	n. b.	3 (1,2)	0
Arrhythmie durch QT-Verlängerung	35 (14,2)	2 (1,8)	3,43 [0,80; 14,74]; 0,0978	20 (8,1)	2 (1,8)
Teratogenität und embryonaler/fötaler Tod[3)]	0	0	n. b.	0	0
Erhöhung Kreatinphosphokinase	64 (26,0	5 (4,6)	3,12 [1,23; 7,90]; 0,0166	19 (7,7)	1 (0,9)
Erhöhung der Lebertransaminase	129 (52,4)	24 (22,0)	1,61 [1,03; 2,53]; 0,0363	58 (23,6)	8 (7,3)
Differenzierungssyndrom	1 (0,4)	0	n. b.	0	0
Plattenepithelkarzinom der Haut	0	1 (0,9)	n. b.	0	0
Gastrointestinale Obstruktion	4 (1,6)	1 (0,9)	0,25 [0,02; 3,55]; 0,3035	2 (0,8)	0
Gastrointestinale Perforation	4 (1,6)	3 (2,8)	0,27 [0,05; 1,43]; 0,1248	3 (1,2)	1 (0,9)
Gastrointestinale Blutung	20 (8,1)	2 (1,8)	1,59 [0,35; 7,19]; 0,5475	6 (2,4)	2 (1,8)

[1)] Analyse im Safety Analysis Set, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2)] Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell.
[3)] Angaben gemäß Modul 4.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

3.5.6 Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse

Auf aggregierter Ebene zeigten sich für UE CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE sowie für Therapieabbrüche aufgrund von UE Belege für eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) mit jeweils einem Subgruppenfaktor:

- UE CTCAE-Grad ≥ 3: Subgruppe „Vorausgewählte Chemotherapie“ (p = 0,0112)
  - Chemotherapie mit hoher Intensität (Gilteritinib N = 149; Kontrolle N = 68): HR: 0,53 (95%-KI: [0,39; 0,73]); p < 0,0001
  - Chemotherapie mit geringer Intensität (Gilteritinib N = 97; Kontrolle N = 41): HR 1,01 (95%-KI: [0,69; 1,50]); p = 0,9468
- SUE: Subgruppe „Zytogenetische Risikogruppe“ (p = 0,0060)
  - günstig (Gilteritinib N = 4; Kontrolle N = 1): nicht berechenbar
  - intermediär (Gilteritinib N = 181; Kontrolle N = 78): HR 2,01 (95%-KI: [1,24; 3,24]); p = 0,0044
  - ungünstig (Gilteritinib N = 26; Kontrolle N = 10): HR 7,56 (95%-KI: [1,02; 56,19]); p = 0,0481
  - andere (Gilteritinib N = 35; Kontrolle N = 20): HR 0,63 (95%-KI: [0,32; 1,25]); p = 0,1853
- Therapieabbrüche aufgrund von UE: Subgruppe „Region“ (p = 0,0199)
  - Nordamerika (Gilteritinib N = 113; Kontrolle N = 45): HR 1,23 (95%-KI: [0,28; 5,40]); p = 0,7848
  - Europa (Gilteritinib N = 68; Kontrolle N = 39): HR 0,71 (95%-KI: [0,28; 1,80]); p = 0,4700
  - Asien (Gilteritinib N = 65; Kontrolle N = 25): HR 0,13 (95%-KI: [0,04; 0,41]); p = 0,0005

Für UE CTCAE-Grad ≥ 3 wurden für folgende Systemorganklassen und Preferred Terms statistisch signifikante Interaktionen mit dem Subgruppenfaktor „Vorausgewählte Chemotherapie“ identifiziert:

- Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (p = 0,0278)
  - Chemotherapie mit hoher Intensität (Gilteritinib N = 149; Kontrolle N = 68): HR 0,48 (95%-KI: [0,34; 0,67]); p < 0,0001
  - Chemotherapie mit geringer Intensität (Gilteritinib N = 97; Kontrolle N = 41): HR 0,90 (95%-KI: [0,57; 1,43]); p = 0,6606
- Preferred Term „Febrile Neutropenie” (p = 0,0004)
  - Chemotherapie mit hoher Intensität (Gilteritinib N = 149; Kontrolle N = 68): HR 0,38 (95%-KI: [0,24; 0,60]); p < 0,0001
  - Chemotherapie mit geringer Intensität (Gilteritinib N = 97; Kontrolle N = 41): HR 1,71 (95%-KI: [0,84; 3,50]); p = 0,1411
- Systemorganklasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (p = 0,0404)
  - Chemotherapie mit hoher Intensität (Gilteritinib N = 149; Kontrolle N = 68): HR 0,30 (95%-KI: [0,17; 0,50]); p < 0,0001
  - Chemotherapie mit geringer Intensität (Gilteritinib N = 97; Kontrolle N = 41): HR 0,73 (95%-KI: [0,36; 1,51]); p = 0,3973

Für SUE wurden statistisch signifikante Interaktionen mit dem Subgruppenfaktor „Zytogenetische Risikogruppe“ für folgende Systemorganklasse identifiziert:

- Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (p = 0,0259)
  - günstig (Gilteritinib N = 4; Kontrolle N = 1):
    1 (25 %) vs. 0 Ereignisse; HR nicht berechenbar
  - intermediär (Gilteritinib N = 181; Kontrolle N = 78):
    HR 2,67 (95%-KI: [1,14; 6,27]); p = 0,0245
  - ungünstig (Gilteritinib N = 26; Kontrolle N = 10):
    13 (50 %) vs. 0 Ereignisse; HR nicht berechenbar
  - andere (Gilteritinib N = 35; Kontrolle N = 20):
    HR 0,57 (95%-KI: [0,19; 1,69]); p = 0,3080

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse zeigten sich für zwei Subgruppenfaktoren statistisch signifikante Interaktionen:

- „Erhöhung der Kreatinphosphokinase“: Baseline ECOG-PS (p = 0,0406)
  - ECOG-PS 0–1 (Gilteritinib N = 205; Kontrolle N = 94):
    HR 4,85 (95%-KI: [1,50; 15,73]); p = 0,0085
  - ECOG-PS ≥ 2 (Gilteritinib N = 41; Kontrolle N = 15):
    HR 0,63 (95%-KI: [0,13; 3,09]); p = 0,5681
- „Erhöhung der Lebertransaminase“: FLT3-Mutationstyp gemäß Zentrallabor (p = 0,0204)
  - nur FLT3-ITD (Gilteritinib N = 215; Kontrolle N = 99):
    HR 1,90 (95%-KI: [1,15; 3,12]); p = 0,0116
  - nur FLT3-TKD (Gilteritinib N = 21; Kontrolle N = 9):
    HR 0,47 (95%-KI: [0,16; 1,38]), p = 0,1696
  - FLT3-ITD + FLT3-TKD (Gilteritinib N = 7; Kontrolle N = 0):
    HR nicht berechenbar
  - andere (unbekannt, fehlend, negativ) (Gilteritinib N = 3; Kontrolle N = 1):
    HR nicht berechenbar

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Gilteritinib

Die vorliegende Bewertung von Gilteritinib bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) und einer FLT3-Mutation. Die Zulassung umfasst nicht die Indikation der akuten Promyelozytenleukämie.

Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie 2215-CL-0301 (ADMIRAL) vor, in der AML-Patientinnen und -Patienten mit FLT3-Mutation und einer AML-Vortherapie eingeschlossen wurden. Zusätzlich wird für die Nutzenbewertung ergänzend die Phase-I/II-Studie 2215-CL-0101 (CHRYSALIS) herangezogen, die im Vergleich zu der Studie ADMIRAL auch Patientinnen und Patienten mit mehr als einer AML-Vortherapie untersuchte.

4.2 Design und Methodik der Studien

4.2.1 Studie ADMIRAL

Die Nutzenbewertung stützt sich hauptsächlich auf die multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie ADMIRAL im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Gilteritinib im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit AML oder sekundärer AML nach einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS). Eingeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die eine FLT3-Mutation aufwiesen und nach einer Erstlinien-AML-Therapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär waren. Primäre Zielkriterien der Studie waren das Gesamtüberleben und die Rate an Patientinnen und Patienten mit CR oder CRh. Der Endpunkt CR/CRh wurde nur für die erste Interimsanalyse ausgewertet. Als weitere Endpunkte wurden u. a. das ereignisfreie Überleben, das leukämiefreie Überleben und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen beurteilt. Patientenberichtete Endpunkte wurden mit dem BFI, der EQ-5D-VAS, dem FACIT-Dys-SF und Items zu leukämiespezifischen Symptomen sowie dem FACT-Leu erhoben.

Vor der Randomisierung wurde für jede Patientin bzw. jeden Patienten eine Salvage-Chemotherapie durch das ärztliche Studienpersonal festgelegt, die für den Fall der Zuteilung zur Kontrollgruppe als Studienmedikation verabreicht werden sollte. Kriterien für die Chemotherapieauswahl wurden nicht identifiziert. Als Chemotherapie mit geringer Intensität standen niedrig dosiertes Cytarabin (LoDAC) sowie Azacitidin und als Chemotherapie mit hoher Intensität Mitoxantron, Etoposid und mittel dosiertes Cytarabin (MEC) und Fludarabin, Cytarabin plus Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor mit Idarubicin (FLAG-IDA) zur Verfügung. Die Randomisierung von 371 Patienten (2:1) erfolgte stratifiziert nach der vorausgewählten Salvage-Chemotherapie (Hochdosis vs. Niedrigdosis) und dem Ansprechen auf Erstlinientherapie.

Nach Behandlungsende, d. h. nach Verabreichung der letzten Dosis, schlossen sich ein 30-Tage-Follow-up und anschließend eine Langzeitnachbeobachtung bis zu 3 Jahre nach Behandlungsende an.

Die finale OS-Analyse war bei Erreichen von etwa 258 Todesfällen geplant. Diese liegt mit dem Datenschnitt vom 17. September 2018 vor, zu dem noch 38 der Patientinnen und Patienten im Gilteritinib-Arm (15 %) und kein Patient im Kontrollarm unter Behandlung waren. Im Dossier (Modul 4) ist als voraussichtliches Studienende Dezember 2020 angegeben.

Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus Patientinnen und Patienten, die eine FLT3-Mutation aufwiesen und nach einer AML-Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär waren. Bezüglich des Einschlusskriteriums Refraktärität oder Rezidiv ist zu beachten, dass Patientinnen und Patienten, die als rezidiviert nach einer Induktionstherapie kategorisiert wurden, theoretisch vor dem Rezidiv auch bereits refraktär gegenüber einer anderen Induktionstherapie sein konnten (siehe Abbildung 1). Allerdings reichte für die Klassifikation der Refraktärität das Nicht-Erreichen einer CR, CRi oder CRp nach nur einem Zyklus der Therapie.

Die berichteten demographischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika wiesen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Das mediane Alter betrug 62 Jahre. Es wurden etwas mehr Frauen als Männer eingeschlossen. Hauptsächlich wurden Patientinnen und Patienten mit einem guten Gesundheitszustand (ECOG-PS 0 oder 1) untersucht; der Anteil der Personen mit ECOG-PS 2 betrug 17 % (Gilteritinib) bzw. 15 % (Kontrolle). Die mediane Krankheitsdauer wurde mit 7 bzw. 8 Monaten in beiden Behandlungsarmen angegeben. Hinsichtlich der FAB-Klassifikation bestanden leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Während nur bei 18 % der Patientinnen und Patienten im Gilteritinib-Arm eine AML ohne Ausreifung diagnostiziert wurde, war das bei 28 % der Kontrollgruppe der Fall. Eine AML mit Ausreifung wiesen 21 % der Untersuchten im Gilteritinib-Arm, aber nur 14 % im Chemotherapie-Arm auf. Ähnliche Verteilungen zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich im Anteil an Personen mit AML mit minimaler Differenzierung (6 bzw. 7 %), akuter myelomonozytärer Leukämie (13 bzw. 17 %) und akuter Erythroleukämie (1 bzw. 2 %). Von 30 % des Gilteritinib-Arms und 20 % des Kontrollarms ist die FAB-Klassifikation unbekannt. Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozyten-Leukämie waren von der Studie ausgeschlossen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wiesen eine alleinige FLT3-ITD-Mutation auf. Bei einem geringen Anteil der Untersuchten (1 bzw. 2 %) wurde eine Beteiligung des zentralen Nervensystems festgestellt. Angaben zu anderen Manifestationen einer extramedullären Leukämie liegen nicht vor. Im Hinblick auf den zytogenetischen Risikostatus wiesen > 70 % der Patientinnen und Patienten einen intermediären Status, ca. 10 % einen ungünstigen Status und nur 1–2 % einen günstigen Risikostatus auf. Für 14 bzw. 19 % der Untersuchten liegen keine Angaben zum zytogenetischen Risikostatus vor. Für fast die Hälfte der Patientinnen und Patienten wird eine schnell fortschreitende Erkrankung berichtet. Hinsichtlich Vortherapien wurde bei 13 bzw. 11 % der Patientinnen und Patienten bereits ein FLT3-Inhibitor eingesetzt und bei ca. 20 % der Untersuchten eine Stammzelltransplantation durchgeführt. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war primär refraktär (39 %) oder hatte ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach einem Ansprechen auf eine Erstlinientherapie erlitten (27 %), ohne zuvor HSZT bekommen zu haben. Für circa 60 % der Studienteilnehmenden wurde als Salvage-Chemotherapie eine intensivierte Chemotherapie ausgewählt.

Studienmedikation

Die Studienbehandlung umfasste in der Interventionsgruppe 120 mg Gilteritinib (drei 40mg-Tabletten) einmal täglich. Dosisreduktionen oder -erhöhungen (bis 200 mg/Tag) waren möglich. Die Behandlung war als Dauertherapie geplant. Die Einnahme erfolgte in kontinuierlichen 28 Tage-Zyklen bis ein Abbruchkriterium erfüllt war (im Wesentlichen Auftreten eines Rezidivs, nicht tolerierbare Toxizität, Tod). Bei Beginn einer HSZT wurde protokollgemäß die Gilteritinib-Behandlung unterbrochen, konnte aber nach erfolgreicher Regeneration bei Vorliegen einer CRc wiederauf-

genommen werden. Die Behandlung mit Gilteritinib in der Studie ADMIRAL entspricht den Empfehlungen zur Dosierung und Dauer der Behandlung der Zulassung.

Im Kontrollarm wurden die Chemotherapien ebenfalls in 28-Tage-Zyklen angewendet. Die Behandlungen mit LoDAC oder Azacitidin erfolgten analog im Gilteritinib-Arm bis ein Abbruchkriterium erfüllt war, wobei LoDAC für die ersten 10 Tage und Azacitidin für die ersten 7 Tage pro 28-Tage-Zyklus verabreicht wurden. Die Behandlung mit der intensivierten Chemotherapie (MEC oder FLAG-IDA an 5 bzw. 6 aufeinanderfolgenden Tagen) wurde zunächst für einen Zyklus durchgeführt. In Abhängigkeit des Ansprechens konnten die Patientinnen und Patienten mit einem zweiten Zyklus behandelt werden (siehe Tabelle 3). Vor Beginn einer HSZT wurde die Chemotherapie-Behandlung abgebrochen und danach nicht wiederaufgenommen.

Aus diesen Behandlungsschemata ergibt sich eine unterschiedliche Behandlungsdauer mit der Studienmedikation zwischen den Gruppen. Im Gilteritinib-Arm wurden im Median 5 Zyklen der Studienmedikation (Spanne 1–33 Zyklen) verabreicht, während die Patientinnen und Patienten im Chemotherapie-Arm im Median nur 1 Zyklus erhielten. Für die Niedrigdosis-Chemotherapie betrug die Spanne an Therapiezyklen zwischen 1 und 7, für die Hochdosis-Chemotherapie zwischen 1 und 2 Zyklen. Das entspricht einer medianen Anzahl an Tagen mit einer Dosis von 114 Tagen im Gilteritinib-Arm und 5–10 Tagen je nach Chemotherapie im Kontrollarm. In den Studienunterlagen wird als mediane Expositionsdauer 126 Tage im Gilteritinib-Arm und 28 Tage im Kontrollarm angegeben. Unter Berücksichtigung der Verabreichung der Chemotherapie-Dosen an den ersten 5 bis 10 aufeinanderfolgenden Tagen pro Zyklus ist unklar, wieso die Daten der Exposition von den Angaben zu den Dosierungstagen abweichen bzw. wie Exposition in der Studie definiert wurde. Basierend auf den vorliegenden Informationen ist die konkrete Behandlungsdauer unklar. Bei 32 % der Patientinnen und Patienten im Gilteritinib-Arm wurde die Dosis im Behandlungsverlauf erhöht und bei 31 % verringert.

Zu beachten ist, dass nicht alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit der zugewiesenen Studienmedikation behandelt wurden. Eine Person im Gilteritinib-Arm (< 1 %) und 15 Personen im Kontrollarm (12 %) hielten keine Studienmedikation. Aus den Studienunterlagen sind keine Informationen zur Charakterisierung dieser Patientinnen und Patienten, zur Art der Chemotherapie, mit der die Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe behandelt werden sollten oder zu den Gründen der Nichtverabreichung der Studienmedikation zu entnehmen. Ebenso liegen keine Angaben zu den alternativ eingesetzten Therapien oder zu Krankheitsverlauf und Überleben vor.

Folgetherapien/Stammzelltransplantation

Mit Beginn der Nachbeobachtungsperiode wurden 46 % der Patientinnen und Patienten im Gilteritinib-Arm und 61 % im Kontrollarm mit mindestens einer Folgetherapie behandelt. Bei Betrachtung des Unterschiedes zwischen den Gruppen ist zu beachten, dass HSZT, die vor Eintritt in die Nachbeobachtungsperiode durchgeführt wurden, nicht als Folgetherapie erfasst und daher nicht in diesen Daten berücksichtigt wurden. Das betrifft die Patientinnen und Patienten des Gilteritinib-Arms, die nach einer HSZT weiter mit Gilteritinib behandelt wurden. Insgesamt wurden während der Studienperiode (einschließlich der Nachbeobachtungsperiode) bei 26 % der Patientinnen und Patienten im Gilteritinib-Arm und bei 15 % im Kontrollarm eine HSZT durchgeführt. Informationen zu den Bedingungen bzw. Gründen für oder gegen die Durchführung einer HSZT wurden in den Studienunterlagen nicht berichtet.

Bei Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie erhielten, wurde Azacitidin mit 15 % als häufigste Folgetherapie genannt. Drei Viertel der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie erhielten eine Folgetherapie, die unter „Andere“ klassifiziert wurde, sodass für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten keine Aussagen zur Art der Folgetherapien getroffen werden können. Unklar ist, ob Gilteritinib im Kontrollarm als Folgetherapie angewendet wurde.

4.2.2 Studie CHRYSALIS

Die Studie CHRYSALIS ist eine multizentrische, offene, dosiseskalierende, Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Gilteritinib in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AML, die nach mindestens einer AML-Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär sind. Gilteritinib wurde in Dosierungen von 20, 40, 80, 120, 200, 300 und 450 mg/Tag untersucht. Eine FLT3-Mutation war kein Einschlusskriterium für die gesamte Studie. Für die Nutzenbewertung sind nur die Daten der Patientinnen und Patienten relevant, die eine FLT3-Mutation aufwiesen und mit 120 mg/Tag behandelt wurden. Von den insgesamt in der Studie CHRYSALIS untersuchten Patientinnen und Patienten (N = 265) wurden 73 Personen mit 120 mg Gilteritinib behandelt. Davon wiesen 59 Personen (81 %) gemäß lokaler Bewertung eine FLT3-Muation und 55 Personen (75 %) gemäß zentraler Bewertung eine FLT3-Mutation auf. Die Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation wurden im Median 3 Monate behandelt (Population mit FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung: 92 Tage; Population mit FLT3-Mutation gemäß zentraler Bewertung: 98 Tage). Bei drei Viertel der Patientinnen und Patienten mit 120mg-Gilteritinib-Behandlung war mehr als eine AML-Vortherapie dokumentiert.

4.3 Mortalität

In der Studie ADMIRAL zeigte sich im Gesamtüberleben mit einem medianen Überleben von 9,3 Monaten im Gilteritinib-Arm und 5,6 Monaten im Kontrollarm ein statistisch signifikanter Vorteil für Gilteritinib (HR: 0,64; 95%-KI: [0,49; 0,83]; p = 0,0007). Der Einfluss von HSZT oder Folgetherapien auf das Gesamtüberleben wurde anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen den positiven Effekt von Gilteritinib. Interaktionstests liefern keine Belege für eine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben.

Unsicherheiten in der Effektschätzung bestehen aufgrund eines potentiellen Risikos für Bias aufgrund von Abweichungen von der geplanten Intervention. Mit 12 % der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe (n = 15) erhielt ein nicht unerheblicher Anteil an randomisierten Personen in der Kontrollgruppe keine Studienmedikation, während im Gilteritinib-Arm nur eine Person nicht mit der zugewiesenen Therapie behandelt wurde. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Nichtverabreichung der Studienmedikation im Zusammenhang mit der Kenntnis der zugewiesenen Studienintervention steht. Wie in Kapitel 2.5 (Verzerrungspotential) ausgeführt, kann aufgrund fehlender Informationen zu den nicht behandelten Personen und den Gründen für die Nicht-Medikation das Risiko für Verzerrung nicht abschließend beurteilt werden.

Der beobachtete Effekt auf das Gesamtüberleben bezieht sich auf AML-Patientinnen und -Patienten, die zuvor nur mit einer AML-Vortherapie behandelt wurden. Die Studie CHRYSALIS liefert unkontrollierte Daten zum Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Vortherapie, die ergänzend für die Nutzenbewertung herangezogen werden. So wurde in der Studie CHRYSALIS für Personen mit FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung und 120mg-

Behandlung (N = 56, Full Analysis Set) ein medianes Überleben von 8 Monaten bzw. eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach 52 Wochen von 31 % (95%-KI: [19,1; 43,6]) beobachtet (siehe Tabelle 36 im Anhang). Zu beachten ist, dass sich die Auswertung nur auf eingeschlossene Patientinnen und Patienten bezieht, die auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und einen Datenpunkt nach Behandlung aufwiesen. Angaben zum Gesamtüberleben bezogen auf alle eingeschlossen Patientinnen und Patienten dieser zulassungsrelevanten Studienpopulation (N = 59) liegen nicht vor. Einschränkend ist zudem zu berücksichtigten, dass der Mutationsstatus der in diese Analyse eingehenden Personen auf einer lokalen Bewertung basiert. Die Analyse der Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß zentraler Bewertung (N = 54, Full Analysis Set) resultierte in einem numerisch geringeren medianen Überleben (7 Monate). Für Patientinnen und Patienten mit 120 mg Gilteritinib liegen keine separaten Daten zur Übereinstimmung des lokalen und zentralen Mutationstests vor, für die Gesamtpopulation der Studie (alle Dosen) wies der lokale Test 8 % falsch positive und 3 % falsch negative Testergebnisse (vgl. Tabelle 33 im Anhang) auf.

Im rein deskriptiven Vergleich der 12-monatigen Überlebenswahrscheinlichkeit unter Gilteritinib in der Studie ADMIRAL mit 37 % (95%-KI: [30,7; 43,6]) und in der bewertungsrelevanten Population der Studie CHRYSALIS (31 %, s. o.) zeigte sich für die Population mit ein oder mehr Vortherapien kein stark abweichender Effekt. Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben nach Anzahl an Vortherapien konnten in den Studienunterlagen der Studie CHRYSALIS nicht identifiziert werden. An dieser Stelle wird auf den EPAR verwiesen, in dem für die Studie CHRYSALIS die Daten zum Gesamtüberleben stratifiziert nach Anzahl der Vortherapien für die Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung für das Full Analysis Set aufbereitet wurden [8]. Demnach lag das mediane Überleben in der Studie CHRYSALIS für die zulassungsrelevante Subgruppe mit > 1 Vortherapie bei 7 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 27 %, während im Vergleich dazu Patientinnen und Patienten mit nur 1 Vortherapie ein medianes Überleben von 10 Monaten erreichten und die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 43 % betrug. Der naive Vergleich mit dem Chemotherapie-Arm der Studie ADMIRAL zeigt für die zulassungsrelevante Subgruppe der Studie CHRYSALIS mit > 1 Vortherapie numerisch ein höheres medianes Gesamtüberleben, jedoch mit stark überlappenden Konfidenzintervallen (KI). So lag die mediane Überlebensdauer der Patientinnen und Patienten mit > 1 Vortherapie der Studie CHRYSALIS innerhalb des Konfidenzintervalls der Überlebensdauer im Chemotherapie-Arm der Studie ADMIRAL. Angaben für Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß zentraler Bewertung liegen nicht vor.

Insgesamt ist für Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation und mit mehr als einer AML-Vortherapie der Effekt von Gilteritinib basierend auf der vorliegenden Datengrundlage (einschließlich des naiven indirekten Vergleichs der Daten der Studien CHRYSALIS und ADMIRAL) nicht zuverlässig schätzbar. Für eine valide Beurteilung sind direkt vergleichende Untersuchungen von Gilteritinib bei Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation basierend auf einer zentralen Bewertung und adäquate Auswertungen (gemäß ITT-Prinzip) notwendig.

Zusammenfassende Einschätzung

Gilteritinib zeigte sich gegenüber der Chemotherapie bei AML-Patientinnen und -Patienten mit FLT3-Mutation und einer AML-Vortherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen. Der beobachtete Effekt ist mit einem unklaren Verzerrungspotential verbunden. Es ist unklar, ob dieser Vorteil von Gilteritinib auch für Patientinnen und Patienten mit mehr als einer antineoplastischen Vortherapie besteht.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität reichte der pU Daten der Studie ADMIRAL zu den Endpunkten ereignisfreies Überleben, leukämiefreies Überleben, CR, CRh und CRc ein. Basierend auf der vorliegenden Operationalisierung lassen sich aus dem ereignisfreien und dem leukämiefreien Überleben keine validen Aussagen zu patientenrelevanten Effekten ableiten (siehe Kapitel 2.3). Daher wurden die Endpunkte nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Endpunkte CR, CRh und CRc werden als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Aufgrund ihrer klinischen Bedeutung wurden die Ergebnisse ergänzend in der Nutzenbewertung abgebildet.

Neben diesen mit der Tumorresponse in Zusammenhang stehenden Endpunkten legte der pU mit dem BFI, den Items zu leukämiespezifischen Symptomne, dem FACIT-Dys-SF und der EQ-5D-VAS Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte für die Morbidität vor. Mit Ausnahme der EQ-5D-VAS wurden die Instrumente bis zur EoT-Visite erhoben. Die EQ-5D-VAS bzw. den EQ-5D sollten die Patientinnen und Patienten auch nach Beendigung der Behandlung während der Langzeitnachbeobachtung alle 3 Monate beantworten. Bereits diese Vorgaben hinsichtlich der Endpunkterhebung führt für Personen der Kontrollgruppe, die mit intensivierter Chemotherapie über 1 oder 2 Zyklen behandelt werden sollten, zu einer viel kürzeren Erhebungsdauer der Endpunkte BFI, leukämiespezifische Symptome und FACIT-Dys-SF im Vergleich zur Interventionsgruppe, in der die Behandlung als Dauertherapie konzipiert war und wodurch eine längere Erhebung der Endpunkte möglich war.

Für die patientenberichteten Endpunkte zeigten sich so bereits nach einem Therapiezyklus große Unterschiede im Anteil an fehlenden Daten zwischen den Gruppen. Das galt jedoch auch für die EQ-5D-VAS. Die Rücklaufquoten der Erhebungsinstrumente lagen zu Beginn des zweiten Therapiezyklus zwischen 64 und 91 % im Gilteritinib-Arm und bei nur 10–13 % im Kontrollarm. Aufgrund des sehr hohen Anteils an fehlenden Daten in der Kontrollgruppe und dem großen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen werden die Ergebnisse dieser Endpunkte als nicht valide bewertet und daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Zusammenfassende Einschätzung

Für die Endpunktkategorie Morbidität konnten keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

4.5 Lebensqualität

Für die Kategorie Lebensqualität legte der pU Daten der Studie ADMIRAL zum FACT-Leu vor. Der FACT-Leu wurde bis zur EoT-Visite erhoben. Nach einem Therapiezyklus waren nur noch von 13 % der Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe im Vergleich zu 88 % in der Gilteritinib-Gruppe Daten verfügbar. Basierend auf diesen Rücklaufquoten lassen sich keine validen Aussagen zu vergleichenden Effekten von Gilteritinib ableiten. Daher wurden die Ergebnisse des FACT-Leu nicht in der Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine validen Daten vor.

4.6 Sicherheit

In der Studie ADMIRAL wurden UE ab Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis in den UE-Analysen erfasst. Zusätzlich wurden behandlungsbezogene SUE im Gilteritinib-Arm auch im Longterm-Follow-up dokumentiert. Es ist unklar, ob neu in der Langzeitnachbeobachtung aufgetretene SUE in den vorliegenden UE-Analysen berücksichtigt wurden (siehe Ausführungen in Tabelle 9).

Konkrete Angaben des pU zur Beobachtungsdauer (Median [95% KI]) in den beiden Studienarmen liegen nicht vor. Dabei ist auch die tatsächliche Behandlungsdauer nicht eindeutig nachvollziehbar (siehe Kapitel 4.2.1, Studienmedikation). Ausgehend von der medianen Anzahl an Zyklen und Tagen mit einer Dosis sowie den Angaben zur medianen Expositionsdauer wird unter Berücksichtigung einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen eine mediane Beobachtungsdauer von ca. 5 Monaten im Gilteritinib-Arm und 1–2 Monaten im Kontrollarm angenommen. Für die Nutzenbewertung werden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten die Ereigniszeitanalysen herangezogen. Ein Vergleich der Ereignisraten würde zu verzerrenden Ergebnissen zuungunsten von Gilteritinib führen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist dennoch zu berücksichtigen, dass die Kaplan-Meier-Kurven der Kontrollgruppe aufgrund der kurzen Beobachtungszeit nur für die ersten 1–2 Monate interpretierbar sind und sich danach nur noch sehr wenige Personen unter Risiko/Beobachtung befinden. Ein Vergleich der Kurvenverläufe für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines UE zwischen den beiden Studienarme ist demnach nur für die ersten 1–2 Monate sinnvoll.

Unter Gilteritinib wurde basierend auf dem HR von 0,70 (95%-KI: [0,55; 0,90]) ein statistisch signifikanter Vorteil für UE CTCAE-Grad ≥ 3 beobachtet. Mit einer medianen Dauer bis zum ersten UE Grad ≥ 3 von 0,3 Monaten im Gilteritinib-Arm und 0,2 Monaten im Kontrollarm ist der Unterschied allerdings sehr gering und wird somit als nicht relevant bewertet. Ebenso zeigte sich hinsichtlich der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, mit einem HR von 0,50 (95%-KI: [0,25; 0,98]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Aufgrund der kurzen Beobachtungszeit in der Kontrollgruppe ist ein Vergleich der medianen Dauer bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE nicht sinnvoll. Hinsichtlich des Auftretens von SUE wurde ein erhöhtes Risiko unter Gilteritinib im Vergleich zu Chemotherapie berichtet (HR: 1,71; 95%-KI: [1,17; 2,50]). Die mediane Dauer bis zum SUE betrug im Gilteritinib-Arm 1,6 Monate (95%-KI: [1,3; 1,9]), während in der Kontrollgruppe 2,5 Monate angegeben wurden, wobei das Konfidenzintervall nicht vollständig schätzbar war. Das Ergebnis zur medianen Ereigniszeit in der Kontrollgruppe ist als Resultat der vielen frühen Zensierungen zu werten. Die oben adressierten Limitationen bezüglich der Beobachtungszeit in der Kontrollgruppe (hoher Anteil an Zensierungen) und der Frage der Berücksichtigung von SUE aus dem Longterm-Follow-up sind neben der unverblindeten Datenerhebung bei der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen.

UE jeglichen Schweregrades wurden häufig (> 50 % Inzidenz in einem Studienarm) in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie „Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ beobachtet. Zu beachten ist, dass hierbei auch UE der Grunderkrankung abgebildet sein können. Für die Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Gutartige, bösartige und unspezifische

Neubildungen“ sowie „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ zeigten sich basierend auf den Hazard Ratios statistisch signifikante geringere Risiken für Gilteritinib im Vergleich zur Kontrolle. Auf Ebene der Preferred Terms wurden sowohl statistisch signifikante Vorteile als auch Nachteile von Gilteritinib für UE jeglichen Schweregrades berichtet (siehe Anhang 2).

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Gilteritinib in der Zeit bis zum ersten UE CTCAE-Grad ≥ 3 wurden für die Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (einschließlich Preferred Term „Febrile Neutropenie“), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (einschließlich des Preferred Terms „Hypokaliämie und Hyperglykämie“) und „Erkrankungen der Atemwege“ berichtet. Unter der Systemorganklasse „Untersuchung“ zeigten sich auf Ebene der Preferred Terms für UE des Grades ≥ 3 sowohl Vorteile (verringerte Leukozytenzahl) als auch Nachteile (erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte).

Im Gegensatz zu den Ereignissen des CTCAE-Grad ≥ 3 war das Risiko für SUE der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (einschließlich Preferred Term „Febrile Neutropenie“) unter Giltertinib erhöht. Für Lungeninfektionen wurde basierend auf den Ereigniszeitanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil von Gilteritinib beobachtet.

In der Studie ADMIRAL wurden als 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 der Haut“, „Gastrointestinale Obstruktion“, „Gastrointestinale Perforation“ und „Gastrointestinale Blutung“ präspezifiziert. Bezogen auf jeglichen Schweregrad zeigte sich ein erhöhtes Risiko unter Gilteritinib für erhöhte Kreatinphosphokinasen und Lebertransaminasen. Für den Schweregrad ≥ 3 liegen keine beobachtungszeitadjustierten Auswertungen vor. Anhand der Ereignisraten ist eine Bewertung des Risikos für UE von besonderem Interesse höheren Schweregrades nicht möglich.

Generell sind aufgrund der kurzen Expositionszeiten keine vergleichenden Aussagen für das Langzeitsicherheitsprofil von Gilteritinib möglich.

Für die UE wurden wie für Gesamtüberleben im Dossier zehn verschiedene Subgruppenfaktoren untersucht. Über die verschiedenen Endpunkte der UE hinweg zeigten sich keine konsistenten Effektmodifikationen. Während für die aggregierten Auswertungen die vorausgewählte Chemotherapie als Effektmodifikator für UE CTCAE-Grad ≥ 3 identifiziert wurde, war das für SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE nicht der Fall. Ebenso zeigte der Effektmodifikator für SUE (zytogenetische Risikogruppe) keine statistisch signifikanten Interaktionen mit UE CTCAE-Grad ≥ 3 oder Therapieabbrüche aufgrund von UE. Der Subgruppenfaktor „Region“ wies nur für Therapieabbrüche aufgrund von UE eine statistisch signifikante Interaktion auf. Generell ist die Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests und dem damit verbundenen zufälligen Befund einer statistischen Interaktion zu beachten.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei hohem Verzerrungspotential zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Gilteritinib im Vergleich zur Chemotherapie in den UE CTCAE-Grad ≥ 3 und den Therapieabbrüchen aufgrund von UE sowie statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Gilteritinib in den SUE. Wesentliche Unsicherheiten in den Effekten bestehen aufgrund der sehr kurzen Beobachtungszeit im Kontrollarm und den frühen Zensierungen sowie dem offenen Studiendesign. Es liegen keine Daten vor, die eine vergleichende Bewertung der Langzeitsicherheit von Gilteritinib ermöglichen.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Gilteritinib ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation zugelassen. Die Nutzenbewertung basiert hauptsächlich auf der zulassungsbegründenden Studie ADMIRAL. Es handelt sich bei der Studie ADMIRAL um eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Gilteritinib im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit AML oder sekundärer AML nach einem Myelodysplastischen Syndrom.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Gilteritinib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ADMIRAL

Endpunkt	Gilteritinib	Chemotherapie	Effekt
Mortalität			
Gesamtüberleben[1)]	N = 247	N = 124	↑
Todesfälle, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)	
Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI]	9,3 [7,7; 10,7]	5,6 [4,7; 7,3]	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[2)]	0,64 [0,49; 0,83]; 0,0007		
Sicherheit			
UE CTCAE-Grad ≥ 3[3)]	N = 246	N = 109	↑
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	236 (95,9)	94 (86,2)	
Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]	0,3 [0,3; 0,4]	0,2 [0,1; 0,2]	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[4)]	0,70 [0,55; 0,90]; 0,0044		
SUE[3)]	N = 246	N = 109	↓
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	204 (82,9)	33 (30,3)	
Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]	1,6 [1,3; 1,9]	2,5 [1,5; n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[4)]	1,71 [1,17; 2,50]; 0,0057		
UE, das zum Therapieabbruch führte[3)]	N = 246	N = 109	↑
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	58 (23,6)	13 (11,9)	
Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, Median [95%-KI]	n. e.	5,8 [4,9; n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert[4)]	0,50 [0,25; 0,98]; 0,0445		

[1)] Analyse in der ITT-Population, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2)] Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit vor Randomisierung ausgewählter Salvage-Chemotherapie und Ansprechen auf Erstlinientherapie gemäß IRT als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.
[3)] Analyse im Safety Analysis Set.
[4)] Hazard Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRT: Interaktive Response Technology; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Astellas Pharma.** A phase 1/2 open-label, dose escalation study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ASP2215 in patients with relapsed or reractory acute myeloid leukemia (CHRYSALIS 2215-CL-0101); Gilteritinib; Clinical study report [unveröffentlicht]. 15.11.2018.
2. **Astellas Pharma.** 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 2215-CL-0301); Gilteritinib; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
3. **Astellas Pharma.** 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 2215-CL-0301); Gilteritinib; Clinical study report (Nachberechnungen für den G-BA) [unveröffentlicht]. 2019.
4. **Astellas Pharma.** Xospata 40 mg Filmtabletten; Fachinformation [online]. 10.2019. Berlin: 2019. [Zugriff: 19.12.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
5. **Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai JS, Rosen S, et al.** Measuring health-related quality of life in leukemia: the Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukemia (FACT-Leu) questionnaire. Value Health 2012;15(8):1051-1058.
6. **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al.** Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-4649.
7. **Choi SW, Victorson DE, Yount S, Anton S, Cella D.** Development of a conceptual framework and calibrated item banks to measure patient-reported dyspnea severity and related functional limitations. Value Health 2011;14(2):291-306.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Xospata: European public assessment report EMEA/H/C/004752/000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2019. [Zugriff: 19.12.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. **Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al.** The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer 1999;85(5):1186-1196.
10. **Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C.** Validation of the German version of the brief fatigue inventory. J Pain Symptom Manage 2003;25(5):449-458.
11. **Yount SE, Choi SW, Victorson D, Ruo B, Cella D, Anton S, et al.** Brief, valid measures of dyspnea and related functional limitations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Value Health 2011;14(2):307-315.

Anhang 1

Die Studie CHRYSALIS wird in der Nutzenbewertung ergänzend herangezogen. Für die Ergebnisdarstellung erfolgt eine Fokussierung auf Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation, die mit der Dosierung 120 mg Gilteritinib pro Tag behandelt wurden.

Charakterisierung der Studie CHRYSALIS

Tabelle 30: Charakterisierung der Studie CHRYSALIS (2215-CL-0101)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Die Studie CHRYSALIS ist eine multizentrische, offene, dosiseskalierende, Phase-I/II- und First-in-human-Kohortenstudie mit begleitender Expansionskohorte für multiple Dosen zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Gilteritinib in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AML, die nach mindestens einer AML-Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten haben oder auf diese refraktär sind. Als primäre Zielkriterien der Studie wurden die Bestimmung der maximal verträglichen Dosis (MTD) und der pharmakokinetischen Parameter von Gilteritinib definiert. Die Studie besteht aus zwei Kohorten: • Kohorte 1: Dosis-Eskalationskohorte o Behandlung mit bis zu 10 Dosisstufen gemäß einem beschleunigten Titrationsdesign zur Bestimmung der MTD o Startdosis 20 mg/Tag • Kohorte 2: Dosis-Expansionskohorte: o Patientinnen und Patienten werden in Dosis-Expansionslevel randomisiert, die zuvor durch die Eskalationskohorte geöffnet wurden Die Studie gliederte sich für die 2 Kohorten in folgende Studienperioden: <u>Kohorte 1 (Eskalationskohorte)</u> • Screeningperiode: 14 bis 3 Tage vor Beginn von Zyklus 1 • Untersuchung der Pharmakokinetik: Verabreichung einer Dosis Gilteritinib 2 Tage vor Beginn von Zyklus 1 • Behandlungsperiode: o Behandlung mit einer täglichen Dosis über 28-Tage-Zyklen bis ein Abbruchkriterium[1)] erfüllt war o Visite zum Behandlungsende: Innerhalb von 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis • DLT-Observation: 30-tägige Periode, die mit Beginn der ersten Dosisverabreichung (2 Tage vor Beginn von Zyklus 1) startete • Nachbeobachtungsperiode: o 30-Tage-Follow-up (OS und UE) o Langzeitnachbeobachtung (OS und Folgetherapien): Alle 3 Monate bis 3 Jahre nach Behandlungsende <u>Kohorte 2 (Expansionskohorte)</u> • Screeningperiode: 14 Tage bis 1 Tag vor Beginn von Zyklus 1 • Behandlungsperiode: o Behandlung mit einer täglichen Dosis über 28-Tage-Zyklen bis ein Abbruchkriterium[1)] erfüllt war o Visite zum Behandlungsende: Innerhalb von 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis • DLT-Observation: während des ersten Zyklus • Es wurden folgende Substudien innerhalb der Expansionskohorte durchgeführt: o Expansionskohorte mit CYP3A4-Inhibitor-Studie (Voriconazol-Verabreichung) o Expansionskohorte ohne DDI-Studien o Expansionskohorte mit Induktionsstudie (Midazolam-Verabreichung) o Expansionskohorte mit MATE1-Substratstudie (Cephalexin-Verabreichung)

Charakteris-tikum	Beschreibung
	• Nachbeobachtungsperiode: o 30-Tage-Follow-up (OS und UE) o Langzeitnachbeobachtung (OS und Folgetherapien): Alle 3 Monate bis 3 Jahre nach Behandlungsende **Intraindividuelle Dosiseskalation für Kohorte 1 und 2** • Wenn Personen mit einer Dosis von 20 oder 40 mg in Kohorte 1 nach einem Behandlungszyklus keine CRc (CR, CRi oder CRp) erreichten und keine DLT aufwiesen, konnten diese zum nächsten Dosislevel eskalieren. • Personen in Kohorte 2, die keine CRc erreichten, konnten zum nächsten Dosislevel eskalieren, wenn dieses bereits zur Expansion geöffnet wurde. Personen, welche eine Dosiseskalation vornahmen, wurden häufigeren Sicherheitsevaluationen unterzogen. **Dosisreduktionen** Die Gilteritinib-Dosis konnte für Patientinnen und Patienten der ersten Kohorte nach dem ersten Zyklus und in jeglichem Zyklus der zweiten Kohorte reduziert werden. Eine Dosisreduktion im ersten Zyklus der Kohorte 1 war nur gestattet, wenn die Patientin / der Patient bereits klinischen Nutzen erfahren hatte und dieses mit dem medizinischen Monitoring abgesprochen war. Dosisreduktionen erfolgten schrittweise entsprechend der definierten Dosislevel. War keine weitere Dosislevelreduktion möglich, wurde die Behandlung abgebrochen.
Population	**Wesentliche Einschlusskriterien** • Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer morphologisch dokumentierten primären oder sekundären AML gemäß WHO-Klassifikation, die gleichzeitig refraktär bezüglich mindestens einem Zyklus Induktionschemotherapie sind oder nach (durch eine vorherige Therapie) erreichter Remission ein Rezidiv aufweisen. • ECOG-PS ≤ 2. • Kriterien für Laborparameter: o Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase im Serum ≤ 2,5 x institutional ULN; o Serumalbumin im Serum ≤ 1,5 x institutional ULN; o Kreatinin im Serum ≤ 1,5 x institutional ULN oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von > 50 ml/min (gemäß „Modification of Diet in Renal Disease"-Formel). • ≥ 2 Wochen Abstand zur vorherigen Behandlung für zytotoxische Wirkstoffe (außer Hydroxyurea zur Blastenkontrolle) oder ≥ 5 Halbwertszeiten für vorherige experimentelle Wirkstoffe oder nicht-zytotoxische Wirkstoffe. • Ausschließlich MATE1-Substudie betreffend: AML mit positiver FLT3-Mutation („Internal tandem duplication"- und/oder Aktivierende Punkt-Mutationen). **Wesentliche Ausschlusskriterien** • Diagnose einer akuten Promyelozytenleukämie. • BCR-ABL-positive Leukämie (chronische myeloische Leukämie in der Blastenkrise). • Klinisch aktive Leukämie des zentralen Nervensystems. • Andere malignen Erkrankung als AML oder MDS. • Persistierende non-hämatologische Toxizitäten vom Schweregrade ≥ 2 (CTCAE, Version 4) von vorheriger AML-Behandlung (einschließlich Chemotherapie, Kinaseinhibitoren, Immuntherapie, experimentellen Wirkstoffen oder Operation) mit Symptomen und objektiven Befunden. • Vorherige HSZT und o zwischen Transplantation und erster Behandlungsdosis sind weniger als 2 Monate vergangen oder/und o es liegt eine klinisch signifikante, behandlungsbedürftige Graft-versus-Host-Disease vor oder/und

<table>
<tr><th>Charakteris-tikum</th><th>Beschreibung</th></tr>
<tr><td></td><td>
o es liegt eine transplantatbedingte, persistierende non-hämatologische Toxizität vom Schweregrad ≥ 2 vor.
Innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienregistration oder während des ersten Behandlungszyklus in Kohorte 1 bzw. den ersten zwei Behandlungszyklen in Kohorte 2 ist eine Spenderlymphozyten-Infusion nicht gestattet.
• Klinische signifikante disseminierte intravasale Gerinnungsabweichung.
• Größere Operation oder Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
• Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 gemäß NYHA oder eine Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 gemäß NYHA in der Vergangenheit, es sei denn ein innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt durchgeführtes Echokardiogramm zeigte das Ergebnis einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von ≥ 45 %.
• Mittelwert von QTcF > 450 ms zum Zeitpunkt des Screenings.
• Long-QT-Syndrom zum Zeitpunkt des Screenings.
• Hypokaliämie und Hypomagnesiämie zum Zeitpunkt des Screenings (definiert durch Werte unter dem Lower Limit of Normal).
• Erforderliche Behandlung mit Begleitmedikamenten, die starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 oder P-Glycoprotein bzw. Substrate von MATE1 sind. Davon ausgenommen sind Antibiotika, Antifungizide und Virostatika, welche als standardmäßige Behandlung nach Transplantation oder zur Prophylaxe bzw. Behandlung von Infektionen genutzt werden sowie andere Medikamente die für die Behandlung der Patientin / des Patienten absolut unerlässlich sind.
• Erforderliche Behandlung mit Begleitmedikamenten, die gegen den 5-HT_1- oder 5-HT_{2B}-Rezeptor oder den nichtspezifischen Sigma-Rezeptor gerichtet sind, mit Ausnahme von Medikamenten, die für die Behandlung der Patientin / des Patienten absolut unerlässlich sind.
• Aktive unkontrollierte Infektion.
• Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus.
• Aktive Hepatitis B oder C oder andere aktive hepatische Erkrankung.
• <u>Ausschließlich MATE1-Substudie betreffend:</u>
o Bekannte schwere Allergie gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen.
o Vorherige Behandlung mit Gilteritinib.
</td></tr>
<tr><td>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</td><td>
<table>
<tr><th>Population</th><th>Eskalations-phase
N</th><th>Expansions-phase
N</th><th>Gesamt
N</th></tr>
<tr><td colspan="4">Gilteritinib, alle Dosen (20, 40, 80, 120, 200, 300 und 450 mg/Tag)</td></tr>
<tr><td>Zur Behandlung zugeteilt/randomisiert</td><td>25</td><td>240</td><td>265</td></tr>
<tr><td>Safety Analysis Set[2)]</td><td>23</td><td>229</td><td>252</td></tr>
<tr><td>Full Analysis Set[3)]</td><td>23</td><td>226</td><td>249</td></tr>
<tr><td colspan="4">Gilteritinib, 120 mg</td></tr>
<tr><td>Zur 120mg-Behandlung zugeteilt/ randomisiert</td><td>3</td><td>70</td><td>73</td></tr>
<tr><td>Safety Analysis Set[2)]</td><td>3</td><td>66</td><td>69</td></tr>
<tr><td>Full Analysis Set[3)]</td><td>3</td><td>67</td><td>70</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Ort und Zeitraum der Durchführung</td><td>
Ort
27 Zentren (6 Zentren in der Eskalationsphase und zusätzlich 21 Zentren in der Expansionsphase) in 3 Ländern (überwiegend in den USA, Deutschland, Italien).

Studienzeitraum
• Erste Evaluation: 09.10.2013
• Studienende / Letzte Evaluation: 07.03.2018
• Datenschnitte: Es wurde keine Interimsanalyse für diese Studie durchgeführt
o Finale OS-Analyse: 03.08.2018
</td></tr>
</table>

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	**Primäre Endpunkte** • Sicherheit und Verträglichkeit (Bestimmung MTD) • Pharmakokinetik (PK) **Sekundäre Endpunkte** • CR-Rate • CRc-Rate (CR/CRp/CRi) • Beste Ansprechrate (CRc/PR) • Ansprechdauer • Gesamtüberleben • Ereignisfreies Überleben • Leukämiefreies Überleben • PK von Gilterititnib und Effekt von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren • PK von Midazolam und potentielle CYP3A4-Induktion durch Gilteritinib • PK Cephalexin und MATE1-Inhibition durch Gilteritinib **Explorative Endpunkte** • FLT3-, C-CBL- und AXL-Mutationen und Wirksamkeit von Gilteritinib • Potentielle explorative Biomarker zu AML und Gilteritinib-Aktivität • PK-PD-Zusammenhang • AXL-Mutationen und Expressionen • Plasma Inhibitory Assay • Pharmakodynamik (Inhibition von FLT3, AXL und S6-Phosphorylierung)
Subgruppenanalysen	Gemäß SAP-Version 3 (20.09.2017) waren für die Wirksamkeitsendpunkte (OS, CR etc.) und zum Teil für UE u. a. die Betrachtung folgender Subgruppen geplant: • FLT3-Mutationsstatus basierend auf lokaler u. zentraler Bewertung (positiv, negativ) • Altersgruppen (< 65, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Vorherige TKI-Behandlung (ja, nein) • Vorherige HSZT (ja, nein) • Anzahl an vorherigen AML-Therapielinien (1, 2, ≥ 3) • Erhalt einer HSZT während der Studie (nur für UE und leukämiefreies Überleben)

[1] Abbruchkriterien für die Behandlung:
- Rücknahme der schriftlichen Einverständniserklärung.
- Nichteinhalten des Protokolls gemäß Einschätzung des ärztlichen Studienpersonals oder des klinischen Monitorings.
- Signifikante Abweichung von einem Einschluss- oder Ausschlusskriterium festgestellt nach Studieneinschluss (Personen, die eine klinische Verbesserung und keine DLT aufwiesen, konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor in der Studie verbleiben).
- Entwicklung einer nicht akzeptablen Toxizität oder eines SUE.
- Ausbleiben einer PR oder CRc und die Patientin / der Patient zieht nach Einschätzung des ärztlichen Studienpersonals nach zwei Zyklen keinen klinischen Nutzen mehr aus der Behandlung.
- Die Gilteritinib-Dosis wurde für mehr als 15 Tage unterbrochen. Patientinnen und Patienten wurde eine Fortführung der Behandlung nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor, dass die Unterbrechung nicht aufgrund eines mit Gilteritinib in Zusammenhang stehenden UE geschah, gestattet.
- Weiterführen der Studienbehandlung wird vom ärztlichen Studienpersonal als schädlich für die Patientin / den Patienten eingeschätzt.
- Lost to Follow-up.
- Tod.

[2] Das Safety Analysis Set besteht aus allen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

[3] Das Full Analysis Set besteht aus den eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Datenpunkt nach Behandlung aufweisen. Drei Personen der Gesamtstudienpopulation wurden aufgrund von Bedenken bezüglich der guten klinischen Praxis vom Full Analysis Set ausgeschlossen.

Abkürzungen: 5-HT_1R: 5-Hydroxy-Tryptamin-Rezeptor 1; 5-HT_{2B}R: 5-Hydroxy-Tryptamin-Rezeptor 2B; AML: Akute myeloische Leukämie; AXL: Tyrosinkinase-Rezeptor AXL; C-CBL: E3 ubiquitin-protein ligase C-CBL; CR: Vollständige Remission; CRc: Composite complete Remission; CRi: Vollständige Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Vollständige Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P_{450}; DDI: Drug-Drug Interaction; DLT: Dosislimitierende Toxizität; ECOG-PS: Eastern

Cooperative Oncology Group – Performance Status; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MATE1: Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1; MTD: Maximal verträgliche Dosis; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielle Remission; QTc: QTcF: Fridericia-korrigiertes QT-Intervall; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Upper Limit of Normal; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Informationen zum Patientenfluss in der Studie CHRYSALIS für die Dosierung 120 mg Gilteritinib/Tag sowie zum Mutationsstatus und den AML-Vortherapien

Tabelle 31: Allgemeine Angaben; Studie CHRYSALIS, alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit 120 mg Gilteritinib/Tag

Studie CHRYSALIS, Gilteritinib 120 mg/Tag	**Eskalations-phase N = 3** *n (%)*	**Expansions-phase N = 70** *n (%)*	**Gesamt N = 73** *n (%)*
Zugeordnet	3 (100)	0	3 (4,1)
Randomisiert zu 120 mg Gilteritinib/Tag	0	70 (100)	70 (95,9)
Intervention erhalten (Safety Analysis Set[1)])	3 (100)	66 (94,3)	69 (94,5)
Full Analysis Set[2)]	3 (100)	67 (95,7)	70 (95,9)
Behandlung abgebrochen/beendet	3 (100)	70 (100)	73 (100)
Hauptgrund für Behandlungsende			
Keine Studienmedikation erhalten	0	2 (2,9)	2 (2,7)
Unerwünschtes Ereignis	0	5 (7,1)	5 (6,8)
Tod	0	5 (7,1)	5 (6,8)
Fehlende Wirksamkeit	1 (33,3)	16 (22,9)	17 (23,3)
Lost to Follow-up	0	1 (1,4)	1 (1,4)
Krankheitsprogression	1 (33,3)	23 (32,9)	24 (32,9)
Widerruf durch Patientin/Patient	0	6 (8,6)	6 (8,2)
Andere	1 (33,3)	12 (17,1)	13 (17,8)
Status zum 30-Tage-Follow-up			
Abgeschlossen	2 (66,7)	33 (47,1)	35 (47,9)
Zugeordnet/Randomisiert, aber keine Studienmedikation erhalten	0	2 (2,9)	2 (2,7)
Tod	1 (33,3)	21 (30,0)	22 (30,1)
Lost to Follow-up	0	4 (5,7)	4 (5,5)
Widerruf durch Patientin/Patient	0	3 (4,3)	3 (4,1)
Andere	0	7 (10,0)	7 (9,6)
Studie abgebrochen/beendet	3 (100)	70 (100)	73 (100)
Hauptgrund für den Studienabbruch			
Behandlung abgeschlossen	0	1 (1,4)	1 (1,4)
Keine Studienmedikation erhalten	0	2 (2,9)	2 (2,7)
Tod	3 (100)	52 (74,3)	55 (75,3)
Lost to Follow-up	0	5 (7,1)	5 (6,8)
Widerruf durch Patient/Patientin	0	1 (1,4)	1 (1,4)
Studienabbruch durch Sponsor	0	4 (5,7)	4 (5,5)
Andere	0	5 (7,1)	5 (6,8)

[1)] Safety Analysis Set: Alle Personen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.
[2)] Full Analysis Set: Alle eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Datenpunkt nach Behandlung aufweisen. Drei Personen der Gesamtstudienpopulation wurden aufgrund von Bedenken bezüglich der guten klinischen Praxis vom Full Analysis Set ausgeschlossen.

Tabelle 32: Mutationsstatus und Vortherapien; Studie CHRYSALIS, 120 mg Gilteritinib/Tag

Studie CHRYSALIS, Gilteritinib 120 mg/Tag[1)]	**Eskalations-phase N = 3[1)]** *n (%)*	**Expansions-phase N = 70[1)]** *n (%)*	**Gesamt N = 73[1)]** *n (%)*
FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung FLT3-Mutation gemäß zentraler Bewertung	2 (66,7) 2 (66,7)	57 (81,4) 53 (75,7)	59 (80,8) 55 (75,3)
Anzahl vorangegangener AML-Therapien 1 2 3	N = 3[2)] 0 2 (66,7) 1 (33,3)	N = 66[2)] 17 (25,8) 20 (30,3) 29 (43,9	N = 69[2)] 17 (24,6) 22 (31,9) 30 (43,5)

[1)] Anzahl eingeschlossener Personen, die zu der Dosierung 120 mg/Tag zugeordnet bzw. randomisiert wurden.
[2)] Safety Analysis Set: Alle Personen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

Abkürzung: AML: Akute myeloische Leukämie; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3.

Angaben zur Übereinstimmung zwischen dem FLT3-Mutationsstatus gemäß zentraler und lokaler Bewertung sind für das gesamte Safety Analysis Set der Studie CHRYSALIS (n = 252, alle Gilteritinib-Dosen) in Tabelle 33 dargestellt. Diesbezügliche Informationen für die Patientinnen und Patienten mit 120 mg/Tag konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 33: Übereinstimmung zwischen FLT3 Mutationsstatus gemäß zentraler und lokaler Bewertung; Studie CHRYSALIS, alle Gilteritinib-Dosen

Studie CHRYSALIS, alle Gilteritinib-Dosen[1)]	**FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung**		
FLT3-Mutation gemäß zentraler Bewertung	**Positiv** *n (%)*	**Negativ** *n (%)*	**Gesamt** *n*
Positiv, n (%)	170 (67,5)	7 (2,8)	177
Negativ, n (%)	21 (8,3)	51 (20,2)	72
Fehlend, n (%)	3 (1,2)	0	3
Gesamt	194	58	252

[1)] Safety Analysis Set: Alle Personen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

Abkürzung FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3.

Informationen zum Patientenfluss für die zulassungsrelevante Population der Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation (gemäß lokaler und zentraler Bewertung) mit 120 mg Gilteritinib/Tag sind in Tabelle 34 zusammengefasst.

Tabelle 34: Allgemeine Angaben; Studie CHRYSALIS, eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation und 120mg-Gilteritinib-Behandlung

Studie CHRYSALIS, Gilteritinib 120 mg/Tag	**Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung, n (%)**			**Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß zentraler Bewertung, n (%)**		
	Eskalationsphase N = 2	**Expansionsphase N = 57**	**Gesamt N = 59**	**Eskalationsphase N = 2**	**Expansionsphase N = 53**	**Gesamt N = 55**
Intervention erhalten[1)]	2 (100)	53 (93,0)	55 (93,2)	2 (100)	51 (96,2)	53 (96,4)
Behandlung abgebrochen/beendet	2 (100)	57 (100)	59 (100)	2 (100)	53 (100)	55 (100)
Hauptgrund für das Behandlungsende						
Keine Studienmedikation erhalten	0	2 (3,5)	2 (3,4)	0	0	0
UE	0	5 (8,8)	5 (8,5)	0	5 (9,4)	5 (9,1)
Tod	0	5 (8,8)	5 (8,5)	0	2 (3,8)	2 (3,6)
Fehlende Wirksamkeit	0	10 (17,5)	10 (16,9)	0	10 (18,9)	10 (18,2)
Lost to Follow-up	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0	1 (1,9)	1 (1,8)
Krankheitsprogression	1 (50)	16 (28,1)	17 (28,8)	1 (50)	19 (35,8)	20 (36,4)
Widerruf durch Patientin/Patient	0	6 (10,5)	6 (10,2)	0	4 (7,5)	4 (7,3)
Andere	1 (50,0)	12 (21,1)	13 (22,0)	1 (50,0)	12 (22,6)	13 (23,6)

[1)] Safety Analysis Set: Alle Personen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

Abkürzungen: FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Exposition mit der Studienmedikation (120 mg Gilteritinib) bei Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß lokaler und zentraler Bewertung

Tabelle 35: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie CHRYSALIS

Studie CHRYSALIS (SAF[1])	**Gilteritinib 120 mg/Tag**		
Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung	**Eskalationsphase N = 2**	**Expansionsphase N = 53**	**Gesamt N = 55**
Expositionsdauer[2] (Tage)			
MW (SD)	76,5 (7,8)	213,6 (307,7)	208,6 (303,1)
Median (min; max)	76,5 (71; 82)	98,0 (10; 1313)	92,0 (10; 1313)
Dosisanpassungen (in Prozent)			
Unterbrechung	1 (50)	24 (45,3)	25 (45,5)
Erhöhung	0	29 (54,7)	29 (52,7)
Reduktion	0	7 (13,2)	7 (12,7)
Durchschnittliche tägliche Dosis[3]			
MW (SD)	114,7 (7,5)	135,5 (36,0)	134,8 (35,5)
Median (min; max)	114,7 (109; 120)	126,5 (53; 273)	126,1 (53; 273)
Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung	**Eskalationsphase N = 2**	**Expansionsphase N = 51**	**Gesamt N = 53**
Expositionsdauer[2] (Tage)			
MW (SD)	76,5 (7,8)	210,2 (308,0)	205,2 (303,1)
Median (min; max)	76,5 (71; 82)	101,0 (15; 1313)	98,0 (15; 1313)
Dosisanpassungen (in Prozent)			
Unterbrechung	1 (50)	24 (47,1)	25 (47,2)
Erhöhung	0	28 (54,9)	28 (52,8)
Reduktion	0	5 (9,8)	5 (9,4)
Durchschnittliche tägliche Dosis[3]			
MW (SD)	114,7 (7,5)	135,9 (36,1)	135,1 (35,7)
Median (min; max)	114,7 (109; 120)	126,5 (53; 273)	126,1 (53; 273)

[1] Safety Analysis Set: Alle Personen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.
[2] Expositionsdauer wurde als „(Tag der letzten Dosis) - (Tag der ersten Dosis) + 1 - Anzahl der Tage ohne Medikationsadministration dazwischen“ definiert. Patientinnen und Patienten mit einer erhöhten Dosis im Vergleich zu ihrem ursprünglichen Dosislevel wurden unter “Erhöhung” subsummiert, während jene mit einer reduzierten Dosis im Vergleich zu ihrem ursprünglichen Dosislevel unter “Reduktion” subsummiert wurden.
[3] Definiert als „(Gesamte verabreichte Dosis) / (Geplante Expositionsdauer)“.

Abkürzungen: FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SAF: Safety Analysis Set.

Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 36: Gesamtüberleben; Studie CHRYSALIS, Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation und 120 mg Gilteritinib/Tag

Studie CHRYSALIS; Gilteritinib 120 mg/Tag	Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung		Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß zentraler Bewertung	
	FAS[3] N = 56	SAF[4] N = 55	FAS[3] N = 54	SAF[4] N = 53
Beobachtungszeit für Gesamtüberleben, Monate				
Median [95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamtüberleben[1]				
Todesfälle, n (%)	43 (76,8)	43 (78,2)	42 (77,8)	k. A.
Zensierungen, n (%)	13 (23,2)	12 (21,8)	12 (22,2)	k. A.
Zensierungsgründe	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Überlebensdauer in Tagen Median [95%-KI]	246,0 [190,0; 309,0]	234,0 [190,0; 309,0]	218,0 [171,0; 285,0]	k. A.
Überlebenswahrscheinlichkeit (in Prozent) [95%-KI][2]				
Zu 52 Wochen (~ 12 Monaten)	31,0 [19,1; 43,6]	29,6 [17,9; 42,3]	27,3 [16,1; 39,8]	k. A.
Zu 24 Monaten	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

[1] Definiert als Dauer von der ersten Dosiseinnahme bis zum Tod jeglicher Ursache. Personen, bei denen nicht bekannt war, ob sie bis zum Ende des Studien-Follow-up gestorben waren, wurden zum letzten Kontaktzeitpunkt zensiert.
[2] Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzern.
[3] FAS: Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis und mindestens einen Datenpunkt nach Behandlung. Drei Personen der Gesamtstudienpopulation wurden aufgrund von Bedenken bezüglich der guten klinischen Praxis vom FAS ausgeschlossen
[4] SAF: Alle Personen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; k. A.: keine Angaben identifiziert; KI: Konfidenzintervall; SAF: Safety Analysis Set.

Daten zum Gesamtüberleben für die zulassungsrelevante Dosierung (Gilteritinib 120 mg/Tag) und Population (FLT3-Mutation) stratifiziert nach Anzahl an Vortherapien konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Zusammenfassende Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 37: Zusammenfassung der UE; Studie CHRYSALIS, Patientinnen und Patienten mit FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung und 120 mg Gilteritinib/Tag

Studie CHRYSALIS; Gilteritinib 120 mg/Tag, FLT3-Mutation gemäß lokaler Bewertung (SAF[1])	Anteil Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)		
	Eskalationsphase N = 2	Expansionsphase N = 53	Gesamt N = 55
UE jeglicher Schweregrade[2]	2 (100)	53 (100)	55 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3[2]	1 (50,0)	50 (94,3)	51 (92,7)
SUE	1 (50,0)	44 (83,0)	45 (81,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	k. A.	k. A.	k. A.

[1] Safety Analysis Set: Alle Personen mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase 3; k. A.: keine Angaben identifiziert; SAF: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Anhang 2

Tabelle 38: UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse und Preferred Term, die bei ≥ 10 Patientinnen oder Patienten und bei ≥ 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind; Studie ADMIRAL

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	**Gilteritinib N = 246[1)]** *n (%)*	**Chemotherapie N = 109[1)]** *n (%)*	**Hazard Ratio[2)] [95%-KI]; p-Wert**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**189 (76,8)**	**78 (71,6)**	**1,04 [0,71; 1,51]; 0,8542**
Febrile Neutropenie	115 (46,7)	40 (36,7)	0,68 [0,47; 1;00]; 0,0493
Anämie	116 (47,2)	38 (34,9)	1,04 [0,71; 1,51] 0,8542
Thrombocytopenie	63 (25,6)	18 (16,5)	1,23 [0,72; 2,10]; 0,4492
Neutropenie	33 (13,4)	16 (14,7)	0,60 [0,32; 1,13]; 0,1148
Leukozytose	10 (4,1)	6 (5,5)	0,32 [0,10; 1,01]; 0,0518
Herzerkrankungen	**67 (27,2)**	**17 (15,6)**	**0,76 [0,43; 1,35]; 0,3546**
Tachykardie	12 (4,9)	7 (6,4)	0,53 [0,20; 1,42]; 0,2074
Vorhofflimmern	13 (5,3)	1 (0,9)	1,86 [0,22; 15,49]; 0,5674
Perikarderguss	11 (4,5)	0	n. b.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**19 (7,7)**	**4 (3,7)**	**0,90 [0,28; 2,87]; 0,8534**
Endokrine Erkrankungen	**11 (4,5)**	**1 (0,9)**	**1,44 [0,17; 12,51]; 0,7395**
Erkrankungen des Auges	**97 (39,4)**	**12 (11,0)**	**1,60 [0,86; 3;00]; 0,1397**
Trockene Augen	24 (9,8)	3 (2,8)	1,38 [0,39; 4,96]; 0,6204
Netzhautblutung	19 (7,7)	2 (1,8)	1,71 [0,37; 7,85]; 0,4888
Verschwommenes Sehen	20 (8,1)	1 (0,9)	3,59 [0,46; 28,05]; 0,2233
Bindehautblutung	11 (4,5)	1 (0,9)	2,00 [0,24; 16,82]; 0,5222
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**192 (78,0)**	**80 (73,4)**	**0,63 [0,49; 0,83]; 0,0009**
Nausea	79 (32,1)	36 (33,0)	0,48 [0,31; 0,73]; 0,0006
Diarrhö	81 (32,9)	32 (29,4)	0,50 [0,32; 0,77]; 0,0019
Obstipation	76 (30,9)	16 (14,7)	1,39 [0,80; 2,43]; 0,2454
Erbrechen	53 (21,5)	15 (13,8)	0,62 [0,33; 1,15]; 0,1261
Abdominale Schmerzen	37 (15,0)	16 (14,7)	0,58 [0,31; 1,09]; 0,0897
Stomatitis	34 (13,8)	16 (14,7)	0,38 [0,20; 0,73]; 0,0038
Trockener Mund	20 (8,1)	3 (2,8)	1,28 [0,36; 4,60]; 0,7050
Dyspepsie	13 (5,3)	7 (6,4)	0,38 [0,14; 1,05]; 0,0624
Blutung im Mund	12 (4,9)	5 (4,6)	0,47 [0,15; 1,49]; 0,2007
Oraler Schmerz	11 (4,5)	5 (4,6)	0,28 [0,08; 0,95]; 0,0402
Hämorrhoiden	11 (4,5)	4 (3,7)	0,32 [0,08; 1,19]; 0,0890
Ulzeration im Mund	13 (5,3)	2 (1,8)	1,15 [0,24; 5,64]; 0,8628

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	**Gilteritinib** **N = 246[1)]** *n (%)*	**Chemotherapie** **N = 109[1)]** *n (%)*	**Hazard Ratio[2)]** **[95%-KI]; p-Wert**
Schmerzen im oberen Abdominalbereich	11 (4,5)	3 (2,8)	0,94 [0,24; 3,61]; 0,9271
Gastroösophageale Refluxkrankheit	12 (4,9)	2 (1,8)	1,89 [0,41; 8,70]; 0,4160
Zahnfleischbluten	12 (4,9)	2 (1;8)	1,60 [0,34; 7,47]; 0,5489
Dysphagie	10 (4,1)	3 (2,8)	0,30 [0,07; 1,31]; 0,1094
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**198 (80,5)**	**61 (56,0)**	**0,84 [0,62; 1,13]; 0,2401**
Pyrexie	105 (42,7)	32 (29,4)	0,55 [0,36; 0,86]; 0,0079
Fatigue	70 (28,5)	14 (12,8)	1,32[0,73; 2,40]; 0,3662
Peripheres Ödem	59 (24,0)	13 (11,9)	0,97 [0,51; 1,83]; 0,9246
Asthenie	38 (15,4)	10 (9,2)	0,84 [0,40; 1,77]; 0,6509
Schüttelfrost	22 (8,9)	8 (7,3)	0,83 [0,36; 1,93]; 0,6716
Schleimhautentzündung	14 (5,7)	9 (8,3)	0,29 [0,12; 0,75]; 0,0102
Ödem	15 (6,1)	3 (2,8)	0,76 [0,19; 3,00]; 0,6987
Schmerz	17 (6,9)	1 (0,9)	5,11 [0,67; 39,24]; 0,1169
Gesichtsödem	14 (5,7)	3 (2,8)	0,86 [0,23; 3,25]; 0,8275
Malaise	12 (4,9)	2 (1,8)	1,35 [0,28; 6,44]; 0,7068
Nicht-kardialer Brustschmerz	10 (4,1)	3 (2,8)	0,85 [0,22; 3,31]; 0,8116
Lokales Ödem	10 (4,1)	0	n. b.
Leber- und Gallenerkrankungen	**31 (12,6)**	**4 (3,7)**	**1,25 [0,42; 3,72]; 0,6939**
Erkrankungen des Immunsystems	**35 (14,2)**	**3 (2,8)**	**1,26 [0,36; 4,43]; 0,7140**
Graft versus Host Disease	13 (5,3)	1 (0,9)	0,69 [0,08; 6,15]; 0,7419
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**199 (80,9)**	**56 (51,4)**	**0,75 [0,55; 1,02]; 0,0671**
Pneumonie	43 (17,5)	8 (7,3)	0,86 [0,38; 1,96]; 0,7251
Lungeninfektion	24 (9,8)	5 (4,6)	0,43 [0,14; 1,27]; 0,1243
Sepsis	18 (7,3)	7 (6,4)	0,44 [0,17; 1,17]; 0,1012
Infektion der oberen Atemwege	22 (8,9)	3 (2,8)	0,84 [0,23; 3,17]; 0,8018
Zellulitis	19 (7,7)	1 (0,9)	3,16 [0,40; 24,78]; 0,2738
Bakterämie	15 (6,1)	4 (3,7)	0,62 [0,19; 2,07]; 0,436
Sinusitis	14 (5,7)	2 (1,8)	1,28 [0,27; 6,05]; 0,7565
Orale Candidiasis	12 (4,9)	3 (2,8)	0,55 [0,14; 2,26]; 0,4130
Device-bedingte Infektion	12 (4,9)	2 (1,8)	1,15 [0,24; 5,57]; 0,8668
Influenza	12 (4,9)	1 (0,9)	1,03 [0,12; 8,93]; 0,9786
Nasopharyngitis	11 (4,5)	2 (1,8)	0,63 [0,11; 3,54]; 0,6019
Infektion der Harnwege	10 (4,1)	2 (1,8)	0,62 [0,11; 3,39]; 0,5787
Bakterielle Infektion der Harnwege	10 (4,1)	2 (1,8)	0,93 [0,18; 4,72]; 0,9333
Staphylokokken-Bakteriämie	10 (4,1)	1 (0,9)	1,46 [0,17; 12,612]; 0,7285

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	**Gilteritinib** **N = 246[1)]** *n (%)*	**Chemotherapie** **N = 109[1)]** *n (%)*	**Hazard Ratio[2)]** **[95%-KI]; p-Wert**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**85 (34,6)**	**23 (21,1)**	**0,79 [0,48; 1,29]; 0,3427**
Sturz	21 (8,5)	2 (1,8)	2,35 [0,53; 10,45]; 0,2617
Allergische Transfusionsreaktion	10 (4,1)	7 (6,4)	0,34 [0,12; 0,97]; 0,0437
Prellung	14 (5,7)	3 (2,8)	1,36 [0,38; 4,935]; 0,6406
Transfusionsreaktion	12 (4,9)	4 (3,7)	0,70 [0,21; 2,32]; 0,5576
Untersuchungen	**191 (77,6)**	**59 (54,1)**	**1,12 [0,83; 1,51]; 0,4596**
Alanin-Aminotransferase erhöht	103 (41,9)	10 (9,2)	3,15 [1,63; 6,11]; 0,0007
Aspartat-Aminotransferase erhöht	99 (40,2)	13 (11,9)	2,39 [1,33; 4,31]; 0,0038
Thrombozytenzahl verringert	56 (22,8)	28 (25,7)	0,69 [0,43; 1,10]; 0,1166
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	56 (22,8)	2 (1,8)	8,71 [2,11; 35,99]; 0,0028
Neutrophilenzahl verringert	42 (17,1)	12 (11,0)	1,36 [0,71; 2,61]; 0,3528
Leukozytenzahl verringert	34 (13,8)	19 (17,4)	0,36 [0,03; 4,05]; 0,4059
Blut-Kreatinphosphokinase erhöht	33 (13,4)	0	n. b.
Blut-Kreatinin erhöht	29 (11,8)	4 (3,7)	1,31 [0,44; 3,95]; 0,6261
Blut-Bilirubin erhöht	21 (8,5)	7 (6,4)	0,64 [0,26; 1,61]; 0,3447
Blut-Laktat-Dehydrogenase erhöht	22 (8,9)	5 (4,6)	0,99 [0,36; 2,76]; 0,9851
International normalised ratio erhöht	13 (5,3)	5 (4,6)	0,31 [0,09; 1,01]; 0,0518
Elektrokardiogramm-QT verlängert	17 (6,9)	0	n. b.
Gewicht verringert	13 (5,3)	3 (2,8)	1,02 [0,27; 3,82]; 0,9781
Gewicht erhöht	13 (5,3)	2 (1,8)	1,07 [0,27; 5,15]; 0,9341
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10 (4,1)	0	n. b.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**165 (67,1)**	**58 (53,2)**	**0,69 [0,51; 0,95]; 0,0222**
Hypokaliämie	71 (28,9)	34 (31,2)	0,40 [0,26; 0,63]; < 0,0001
Verminderter Appetit	44 (17,9)	20 (18,3)	0,36 [0,20; 0,65]; 0,0008
Hypokalzämie	47 (19,1)	6 (5,5)	1,48 [0,61; 3,61]; 0,3856
Hypomagnesiämie	39 (15,9)	12 (11,0)	0,51 [0,25; 1,05]; 0,0669
Hyperglykämie	36 (14,6)	14 (12,8)	0,48 [0,24; 0,95]; 0,0340
Hypophosphatämie	41 (16,7)	5 (4,6)	1,23 [0,46; 3,28]; 0,6851
Hypoalbuminämie	32 (13,0)	7 (6,4)	1,06 [0,45; 2,50] 0,9006
Hyponatriämie	33 (13,4)	6 (5,5)	1,44 [0,59; 3,55]; 0,4255
Hyperurikämie	23 (9,3)	2 (1,8)	2,48 [0,56; 11,06]; 0,2336
Hyperkaliämie	22 (8,9)	1 (0,9)	2,17 [0,27; 17,57]; 0,4676
Dehydrierung	14 (5,7)	1 (0,9)	2,57 [0,32; 20,76]; 0,3768
Hyperphosphatämie	11 (4,5)	2 (1,8)	1,90 [0,41; 8,80]; 0,4108
Hypertriglyceridämie	11 (4,5)	1 (0,9)	1,97 [0,23; 16,63]; 0,5348
Hypernatriämie	10 (4,1)	1 (0,9)	1,44 [0,17; 12,49]; 0,7398

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	**Gilteritinib** **N = 246[1)]** *n (%)*	**Chemotherapie** **N = 109[1)]** *n (%)*	**Hazard Ratio[2)]** **[95%-KI]; p-Wert**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**136 (55,3)**	**35 (32,1)**	**1,04 [0,71; 1,53]; 0,8442**
Schmerzen in den Extremitäten	36 (14,6)	8 (7,3)	1,04 [0,46; 2,34]; 0,9242
Rückenschmerzen	29 (11,8)	13 (11,9)	0,35 [0,17; 0,74]; 0,0061
Myalgie	35 (14,2)	4 (3,7)	2,51 [0,87; 7,23]; 0,0879
Arthralgie	28 (11,4)	6 (5,5)	1,02 [0,40; 2,60]; 0,9665
Muskelschwäche	20 (8,1)	1 (0,9)	3,38 [0,43; 26,46]; 0,2463
Knochenschmerzen	12 (4,9%	3 (2,8)	0,82 [0,21; 3,23]; 0,7775
Muskelspasmen	11 (4,5)	2 (1,8)	0,96[0,19; 4,79]; 0,9590
Muskel- und Skelettschmerzen	11 (4,5)	2 (1,8)	0,86 [0,17; 4,39]; 0,8509
Nackenschmerzen	11 (4,5)	1 (0,9)	1,07 [0,12; 9,51]; 0,9536
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	**57 (23,2)**	**11 (10,1)**	**0,47 [0,22; 0,98]; 0,0441**
Akute myeloische Leukämie	33 (13,4)	4 (3,7	0,63 [0,20; 2,03]; 0,4396
Erkrankungen des Nervensystems	**135 (54,9)**	**30 (27,5)**	**1,32 [0,88; 1,98]; 0,1807**
Kopfschmerzen	64 (26,0)	16 (14,7)	0,85 [0,47; 1,521]; 0,5805
Schwindel	48 (19,5)	2 (1,8)	6,36 [1,52; 26,55]; 0,0112
Dysgeusie	25 (10,2)	5 (4,6)	1,26 [0,46; 3,43]; 0,6509
Parästhesie	21 (8,5)	0	n. b.
Synkope	12 (4,9)	2 (1,8)	1,14 [0,24; 5,54]; 0,8681
Tremor	10 (4,1)	3 (2,8)	0,55 [0,13; 2,38]; 0,4263
Psychiatrische Erkrankungen	**76 (30,9)**	**18 (16,5)**	**0,92 [0,53; 1,59]; 0,7636**
Insomnie	40 (16,3)	6 (5,5)	1,57 [0,65; 3,83]; 0,3203
Angst	19 (7,7)	1 (0,9)	3,52 [0,45; 27,72]; 0,2314
Depression	11 (4,5)	8 (7,3)	0,26 [0,09; 0,74]; 0,0113
Verwirrter Zustand	10 (4,1)	3 (2,8)	0,72 [0,18; 2,86]; 0,6413
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**70 (28,5)**	**14 (12,8)**	**1,07 [0,59; 1,96]; 0,8230**
Hämaturie	20 (8,1)	5 (4,6)	0,79 [0,27; 2,27]; 0,6573
Akute Nierenschädigung	16 (6,5)	4 (3,7)	0,66 [0,21; 2,15]; 0,4949
Proteinurie	10 (4,1)	2 (1,8)	1,14 [0,23; 5,59]; 0,8718
Dysurie	11 (4,5)	0	n. b.
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	**24 (9,8)**	**8 (7,3)**	**0,38 [0,15; 0,98]; 0,0458**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**163 (66,3)**	**38 (34,9)**	**1,20 [0,83; 1,73]; 0,3307**
Husten	72 (29,3)	11 (10,1)	1,41 [0,72; 2,74]; 0,3161
Dyspnoe	58 (23,6)	7 (6,4)	1,67 [0,74; 3,79]; 0,2179
Epistaxis	42 (17,1)	8 (7,3)	1,12 [0,51; 2,48]; 0,7799

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	**Gilteritinib** **N = 246[1)]** *n (%)*	**Chemotherapie** **N = 109[1)]** *n (%)*	**Hazard Ratio[2)]** **[95%-KI]; p-Wert**
Oropharyngeale Schmerzen	22 (8,9)	8 (7,3)	0,49 [0,20; 1,20]; 0,1184
Pleuraerguss	17 (6,9)	2 (1,8)	1,45 [0,31; 6,75]; 0,6393
Produktiver Husten	17 (6,9)	2 (1,8)	1,70 [0,37; 7,87]; 0,4952
Verstopfung der Nase	17 (6,9)	1 (0,9)	3,38 [0,43; 26,80]; 0,2480
Hypoxie	13 (5,3)	3 (2,8)	0,47 [0,12; 1,92]; 0,2944
Dyspnoe bei Anstrengung	15 (6,1)	0	n. b.
Lungenödem	11 (4,5)	2 (1,8)	0,98 [0,20; 4,85]; 0,9800
Rhinorrhoe	11 (4,5)	1 (0,9)	1,28 [0,14; 11,43]; 0,8274
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**133 (54,1)**	**43 (39,4)**	**0,74 [0,52; 1,06]; 0,1028**
Ausschlag	36 (14,6)	10 (9,2)	0,85 [0,41; 1,79]; 0,6705
Pruritus	24 (9,8)	3 (2,8)	1,60 [0,46; 5,58]; 0,4636
Trockene Haut	15 (6,1)	3 (2,8)	0,79 [0,21; 3,00]; 0,7255
Erythema	13 (5,3)	4 (3,7)	0,40 [0,11; 1,48]; 0,1688
Makulopapulöser Ausschlag	10 (4,1)	6 (5,5)	0,22 [0,07; 0,72]; 0,0125
Petechien	12 (4,9)	1 (0,9)	3,75 [0,48; 29,61]; 0,2094
Urtikaria	10 (4,1)	3 (2,8)	0,53 [0,13; 2,20]; 0,3833
Gefäßerkrankungen	**106 (43,1)**	**25 (22,9)**	**0,85 [0,53; 1,35]; 0,4927**
Hypotension	43 (17,5)	8 (7,3)	1,15 [0,52; 2,53]; 0,7335
Hypertension	34 (13,8)	10 (9,2)	0,52 [0,24; 1,15]; 0,1070
Orthostatische Hypotonie	12 (4,9)	1 (0,9)	2,02 [0,24; 17,12]; 0,5185
Hämatom	11 (4,5)	1 (0,9)	2,85 [0,35; 23,11]; 0,3268

[1)] Analyse im Safety Analysis Set, Datenschnitt: 17.09.2018.
[2)] Basiert auf Cox-Proportional-Hazard-Modell.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.