

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Quizartinib (VANFLYTA)*

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

**Modul 4 A**

*Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter  
myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-ITD-Mutation*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>16</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>20</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	21
4.2 Methodik .....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	41
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	72
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	91
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT .....	92
4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT .....	95
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Rückfallfreies Überleben aus RCT .....	101

4.3.1.3.1.3	Morbidität – Ereignisfreies Überleben aus RCT .....	106
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Remission aus RCT .....	113
4.3.1.3.1.5	Morbidität – EQ-5D-5L VAS aus RCT .....	123
4.3.1.3.1.6	Morbidität – EORTC QLQ-C30-Symptomskalen aus RCT .....	132
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30- Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus aus RCT .....	172
4.3.1.3.1.8	Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse aus RCT .....	202
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	227
4.3.1.3.2.1	Morbidität (Subgruppenanalysen) .....	238
4.3.1.3.2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subgruppenanalysen) .....	244
4.3.1.3.2.3	Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen) .....	249
4.3.1.3.2.4	Fazit Subgruppenanalysen .....	252
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	252
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	252
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	252
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	252
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	253
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	253
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	253
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	256
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	256
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	256
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	256
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	257
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	258
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	258
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	259
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	260
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	260
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	260
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	261
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	261
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	261
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	262
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	262
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	262
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	262
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	263
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	274
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	274
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	274

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	275
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	275
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	275
4.6	Referenzliste .....	276
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>		<b>281</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....</b>		<b>286</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>		<b>288</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>		<b>289</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>304</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....</b>		<b>325</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Quizartinib auf Endpunktebene.....	29
Tabelle 4-2: Quizartinib-Dosierungsschema.....	34
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	37
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – Studie QuANTUM-First .....	46
Tabelle 4-5: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	49
Tabelle 4-6: A priori geplante Subgruppenanalysen in der Studie QuANTUM-First.....	62
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition der Patient*innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Behandlungsdauer sowie Ausmaß der Exposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	81
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika, und Baseline- und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	82
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben .....	95
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	97
Tabelle 4-22: Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	98
Tabelle 4-23: Operationalisierung von rückfallfreiem Überleben.....	101
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rückfallfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-25: Ergebnisse für rückfallfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-26: Kaplan-Meier-Schätzer des rückfallfreien Überlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-27: Operationalisierung von ereignisfreiem Überleben.....	107
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-29: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) .....	108
Tabelle 4-30: Kaplan-Meier-Schätzer des ereignisfreien Überlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population).....	110
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Remission.....	114
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Komplettremission nach der Induktionsphase in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Komplettremission nach der Induktionsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Dauer der Komplettremission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-35: Kaplan-Meier-Schätzer der Dauer der CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für zusammengesetzte Komplettremission nach der Induktionsphase in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-37: Ergebnisse für zusammengesetzte Komplettremission nach der Induktionsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Dauer der zusammengesetzten Komplettremission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-39: Kaplan-Meier-Schätzer der Dauer der zusammengesetzten Komplettremission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-40: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS.....	123
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125

Tabelle 4-42: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline Wert der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	125
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	126
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	128
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	131
Tabelle 4-46: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30.....	132
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30-Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-48: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline Wert der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	134
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	135
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	155
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	169
Tabelle 4-52: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30.....	172
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-54: Anteil der Patient*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline Wert des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	173
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	175
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)	189

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set).....	199
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse .....	202
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	204
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	209
Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei $\geq 10$ % der Patient*innen oder bei $\geq 10$ Patient*innen und $\geq 1$ % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	211
Tabelle 4-63: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei $\geq 5$ % der Patient*innen oder bei $\geq 10$ Patient*innen und $\geq 1$ % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation) .....	218
Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad $\geq 3$ , aufgetreten bei $\geq 5$ % der Patient*innen oder bei $\geq 10$ Patient*innen und $\geq 1$ % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	220
Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation) .....	224
Tabelle 4-66 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für QuANTUM-First .....	229
Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für QuANTUM-First.....	232
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für RFS für Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	238
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Dauer der CR bei Patient*innen, die eine CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster erreichten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Dauer der CR bei Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur ersten Verbesserung der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	241
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246



Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur ersten Verbesserung der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	249
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation).....	250
Tabelle 4-77: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	252
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	253
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	254
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	254
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	255
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	255
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	257
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	258
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	258
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	259
Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	261
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	261
Tabelle 4-89: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Quizartinib auf Endpunktebene.....	270
Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	274
Tabelle 4-91: Embase-Datenbanken.....	282
Tabelle 4-92: Medline-Datenbanken .....	283
Tabelle 4-93: Cochrane-Datenbanken .....	284
Tabelle 4-94: Clinicaltrials Datenbank – Suche nach RCT.....	286
Tabelle 4-95: EU Clinical Trials Register – Suche nach RCT.....	286
Tabelle 4-96: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) – Suche nach RCT.....	287
Tabelle 4-97: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) .....	289

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QuANTUM-First ..... 305

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QuANTUM-First..... 326

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben zensiert zum Zeitpunkt des Beginns der Konditionierung für die HSZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für rückfallfreies Überleben für Patient*innen, die eine CRc nach Induktion erreichten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für rückfallfreies Überleben für Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben: Versagen der Induktionstherapie, definiert als Nicht-Erreichen von CR nach Induktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben: Versagen der Induktionstherapie definiert als Nicht-Erreichen von CRc nach Induktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer der Komplettremission (bei Patient*innen mit CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer der Komplettremission (bei Patient*innen mit CR nach Induktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer der zusammengesetzten Komplettremission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Fatigue um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schmerz um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Verstopfung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Diarrhö um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Fatigue um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schmerz um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	149
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	151
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Verstopfung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Diarrhö um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Fatigue um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schmerz um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	160
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	161
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Verstopfung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	162
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Diarrhö um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	164
Abbildung 4-43: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Fatigue im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164

Abbildung 4-44: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Abbildung 4-45: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schmerz im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Abbildung 4-46: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Abbildung 4-47: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Abbildung 4-48: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Abbildung 4-49: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Verstopfung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Abbildung 4-50: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Diarrhö im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Abbildung 4-51: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	185
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	186
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	191
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	192
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	193
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	194
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	195
Abbildung 4-70: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195

Abbildung 4-71: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	196
Abbildung 4-72: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Abbildung 4-73: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Abbildung 4-74: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	197
Abbildung 4-75: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	205
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Abbildung 4-80: Flow-Chart der Studie QuANTUM-First, Datenschnitt 13.08.2021.....	324



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5+2	Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 5 + Anthrazyklin an zwei Tagen
7+3	Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 7 + Anthrazyklin an drei Tagen
Abs.	Absatz
Allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
APL	Akute promyelozytäre Leukämie
ARR	Absolute Risikoreduktion
AZCERT	Arizona Center for Education and Research on Therapeutics
BMI	Body-Mass-Index
BMJ	British medical journal
CCAAT	Cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine
CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein alpha
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettremission (complete remission)
CRc	Zusammengesetzte Komplettremission (CR + CRi)
CRh	Komplettremission mit teilweiser hämatologischer Regeneration
CRi	Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTX	Standardchemotherapie
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
FMS	Feline McDonough Sarcoma
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Prüfungskomitee (Independent Review Committee)
ITD	Internal Tandem Duplication
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IWG	International Working Group
IXRS	Interactive Web/Voice Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
l	Liter
LS	Least Square

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
m	Meter
mL	Milliliter
mm	Millimeter
MAR	Missing-at-Random
Max	Maximum
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minute
Min	Minimum
MLFS	Morphologisch leukämiefreier Zustand
MMRM	Mixed-Effects-Modell für wiederholte Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
MRD	Minimale oder messbare Resterkrankung (Minimal or measurable residual disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient*innen
n	Anzahl der Patient*innen mit Ereignis
n.b.	Nicht berechnet
n.d.	Nicht durchgeführt
NB	Nicht bestimmbar
NE	Nicht erreicht
NPM1	Nucleophosmin 1
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
p.o.	per os
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PPS	Per-Protokoll Analyse-Set
PT	Preferred Terms nach MedDRA

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QTcF	QT-Intervall nach Friderica
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RFS	Rückfallfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAF	Allelfrequenz
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Das vorliegende Nutzendossier untersucht folgende Fragestellung: Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit besteht für die Behandlung mit Quizartinib (Vanflyta, Daiichi Sankyo Europe GmbH) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patient\*innen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Feline McDonough Sarcoma (FMS)-like tyrosine kinase 3 Internal Tandem Duplication (FLT3-ITD)-Mutation?

### Datenquellen

Mittels der in Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurde die zulassungsrelevante Studie QuANTUM-First von Quizartinib als die einzige bewertungsrelevante Studie bestätigt. Die Studie QuANTUM-First entspricht nach Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie. In der Studie QuANTUM-First wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Quizartinib mit einer Standardchemotherapie (CTX) im Vergleich mit einer Standardchemotherapie bei der Behandlung einer neu diagnostizierten AML mit einer FLT3-ITD-Mutation bei westlichen Patient\*innen untersucht. Die im Vergleichsarm der Studie gegebene Therapie entspricht der in Modul 3.1 hergeleiteten zVT (vgl. Abschnitt 4.2.1). Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT direkt abzubilden. Der Studienbericht dieser Studie diente als Hauptquelle für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst und begründet.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F.

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie QuANTUM-First als hoch einzustufen, da sie der Evidenzstufe Ib entspricht. Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Quizartinib, somit lässt sich auf Basis der Studie QuANTUM-First ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Quizartinib ableiten.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Quizartinib werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)
- Morbidität
  - Rückfallfreies Überleben (Relapse-Free Survival, RFS)
  - Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival, EFS)
  - Remission
    - Komplettremission (CR) nach Induktion mit 42-Tage Fenster
    - Komplettremission (CR) nach Induktion
    - Zusammengesetzte Komplettremission (CR<sub>c</sub> = CR + CR mit inkompletter hämatologischer Regeneration [CR<sub>i</sub>]) nach Induktion
    - Dauer der CR
    - Dauer der CR<sub>c</sub>
  - EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen – visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS)
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)-Symptomskalen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus
- Sicherheit
  - Gesamtraten Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
  - UE von besonderem Interesse
  - UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Patient\*innen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-ITD-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, befinden sich in einer

potenziell kurativen Behandlungssituation. Ziel der medikamentösen Therapie ist eine Verlängerung der Überlebenszeit, das Erreichen einer Remission und die Vermeidung eines Rückfalls bei möglichst guter Erhaltung der Lebensqualität.

Das mediane OS liegt bei Patient\*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit den Standardtherapien liegt bisher bei weniger als zwei Jahren (vgl. Modul 3A; Abschnitt 3.2.2 des vorliegenden Dossiers). Daraus erschließt sich ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für diese Patient\*innen, insbesondere solchen, die einen relevanten Überlebensvorteil erzielen können.

Neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ist besonders in der hier vorliegenden potenziell kurativen Therapiesituation das Erreichen eines Therapieansprechens und einer möglichst langen Zeit in Remission, d. h. eine möglichst lange Zeit bis zum Krankheitsrückfall, von erheblicher Bedeutung für Patient\*innen. Die Erhebung des rückfallfreien Überlebens (RFS) wird bei Patient\*innen mit einer Remission in der Induktionsphase durchgeführt. Die Remission in der Induktionsphase geht mit einer Verbesserung und Stabilisierung der Krankheits-symptomatik und einer Verlängerung der Zeit bis zur Progression einher. Dagegen führt ein Rückfall zu einer für die Patient\*innen spürbaren Verschlechterung der Symptomatik. Zusätzlich bedeutet ein Rückfall für diese Patient\*innen eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose und weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen (1). Die Patient\*innen müssen sich nun mit der abermals verschlechterten Prognose und kürzerem Überleben auseinandersetzen, was mit starken seelischen Folgen einhergeht (2). In der Gesamtheit führt ein Rückfall nach einer Remission zu einer schlechteren Prognose und einem verkürzten Überleben dieser Patient\*innen. Außerdem kann ein Rückfall schwerwiegende körperliche und seelische Folgen haben und sich potenziell negativ auf die Lebensqualität auswirken (1, 2). Deshalb ist der Endpunkt RFS patientenrelevant.

Die ereignisfreie Zeit ist für Patient\*innen aufgrund verringerter Morbidität positiv erlebbar und ein wichtiges Kriterium in der Bewertung des Therapieerfolgs. Durch die Einbeziehung des Therapieversagens oder Entstehung eines Rezidivs ermöglicht das EFS die Beurteilung des Therapieerfolgs über das reine Überleben hinaus, welches möglicherweise durch supportive Therapien verlängert wird, obwohl keine Remission erreicht wurde (2). Daher ist das EFS auch ein bedeutender Faktor in der Therapieentscheidung. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erkennt eine Verlängerung des EFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens im Anwendungsgebiet an (3).

Das Ansprechen wird durch verschiedene morphologische Kriterien beschrieben, wie zum Beispiel die Reduktion der Blasten im Knochenmark. Tritt diese Remission ein, kann die Zeit bis zur Progression verlängert und die bestehende Symptomatik verbessert oder stabilisiert werden. Die Bestimmung des Ansprechens basiert bei Patient\*innen mit AML primär auf dem Erreichen der Komplettremission (CR) sowie der morphologischen kompletten Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi) nach der Induktion.

Der Zusammenhang zwischen Auftreten einer Komplettremission während der Induktionstherapie und einer positiven Fünfjahresüberlebensrate bei neudiagnostizierten AML-Patient\*innen



konnte in einer Studie gezeigt werden (4). Tritt während des ersten Induktionszyklus durch eine Behandlung mit konventioneller Chemotherapie kein Ansprechen auf, haben die Patient\*innen nahezu keine Aussicht auf Heilung (5). Die Wahrscheinlichkeit für die Durchführbarkeit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT), welche einen weiteren kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellt, kann durch ein langes und dauerhaftes Auftreten einer Komplettremission erhöht werden (6). Wenn durch die Induktionstherapie keine Komplettremission erreicht wird und deshalb keine allo-HSZT durchgeführt wird, gibt es für die Patient\*innen nur noch wenige Therapieoptionen, welche meist kein kuratives Therapieziel mehr verfolgen (5).

Zusätzlich begünstigt das Auftreten einer Komplettremission während der Induktionstherapie ein langes rückfallfreies Überleben, da ein Rezidiv in der Regel in den ersten ein bis zwei Jahren auftritt (7). Somit sinkt mit zunehmender Dauer der CR das Risiko für ein Rezidiv.

Ziel der Therapie ist nicht nur die Verbesserung krankheitsassoziierter Symptome, sondern in der Onkologie besonders der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die in den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen) und EQ-5D-5L VAS erfassten Aspekte der Symptome, zum Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind direkt für die Patient\*innen erfahrbar und deshalb von unmittelbarer Patientenrelevanz. Vor diesem Hintergrund stellt eine Stabilisierung der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel dar und ist entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bzw. VerFO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel unmittelbar patientenrelevant (8, 9). Auch die Vermeidung von Nebenwirkungen ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV bzw. VerFO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel unmittelbar patientenrelevant (8, 9).

Die neu diagnostizierte AML mit FLT3-ITD-Mutation, für die eine Standard-Induktionstherapie in Frage kommt, ist eine seltene Erkrankung mit schlechter Prognose. Die wenigen Therapieoptionen, die bisher verfügbar sind, sind nicht zielgerichtet für eine FLT3-ITD-Mutation. Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die eine gute Wirksamkeit mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil und einer Erhaltung der Lebensqualität verknüpfen. Quizartinib trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Dies wird im vorliegenden Dossier durch die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie QuANTUM-First gezeigt. Die im Vergleichsarm der Studie gegebene Standardchemotherapie ist in der Versorgung nach wie vor relevant. Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der in Modul 3A, Abschnitt 3.1, hergeleiteten zVT direkt abzubilden.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Quizartinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie QuANTUM-First (Datenschnitt: 13. August 2021). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Die

Ergebnisse der Studie QuANTUM-First sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo als patientenrelevanter Endpunkt (8). Eine Verlängerung des Überlebens ist für erkrankte Patient\*innen von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

In der Studie QuANTUM-First betrug das mediane OS der Patient\*innen unter Quizartinib 31,9 Monate und war damit 16,8 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 15,1 Monaten (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,78 [0,62; 0,98],  $p = 0,0324$ ). Damit war das Risiko zu versterben, mit Quizartinib + Standardchemotherapie (CTX) um 22 % gegenüber Placebo + CTX reduziert. Darüber hinaus ist die Wahrscheinlichkeit, 48-Monate zu überleben unter Quizartinib 48,4 % und damit 11,4 %-Punkte höher als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit 37,0 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war 1,3-mal so hoch.

Die in der Studie QuANTUM-First unter Behandlung mit Quizartinib gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des OS um im Median 16,8 Monate und die deutliche Verbesserung für das 48-Monate-Überleben stellen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer für die Patient\*innen dar.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Quizartinib gegenüber der zVT.

## **Morbidität**

### ***Rückfallfreies Überleben***

Der dokumentierte Rückfall der AML bedeutet eine deutliche Verschlechterung der Chance auf Heilung und der Prognose. Dies hat auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität von Patient\*innen. Damit ist eine Verlängerung der Zeit bis zum Rückfall unmittelbar patientenrelevant und als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (8).

In der Studie QuANTUM-First führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX bei Patient\*innen, die in der Induktionsphase eine CRc erreicht haben, im Vergleich zur zVT zu einer 28 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,54; 0,95],  $p = 0,0213$ ). Das mediane RFS war im Quizartinib-Arm 28,5 Monate und war

damit 15,9 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,6 Monaten. Dies entspricht einer Verdopplung der Zeit bis zum Rückfall.

In einer Sensitivitätsanalyse, bei der das RFS für Patient\*innen, die in der Induktionsphase eine CR erreichten, untersucht wurde, führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT zu sogar zu einer 39 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85],  $p = 0,0028$ ). Das mediane RFS war im Quizartinib-Arm 39,3 Monate und war damit 25,7 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 13,6 Monaten. Dies entspricht einer Verdreifachung der Zeit bis zum Rückfall.

Die in der Studie QuANTUM-First unter Behandlung mit Quizartinib gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des RFS lässt sich als eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegenden Endpunkt innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt RFS resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Quizartinib gegenüber der zVT.

### *Ereignisfreies Überleben*

In der Studie QuANTUM-First führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX zu einer Verringerung des Risikos für ein EFS-Ereignis (Therapieversagen, Rückfall oder Tod) im Vergleich zu Placebo + CTX. In der primären EFS-Analyse, die durch ein Nichterreichen einer CR innerhalb von 42 Tagen nach dem Beginn des letzten Induktionszyklus definiert ist, haben 198 Patient\*innen (73,9 %) im Quizartinib-Arm ein EFS-Ereignis, wobei das mediane EFS bei 0,03 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 213 EFS-Ereignisse auf (78,6 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 0,71 Monaten. Die geringe mediane Zeit bis zum Ereignis ist für diese strenge Definition mit einer Bewertung des Therapieversagens zu Studienbeginn zu erwarten. Das Risiko für ein EFS-Ereignis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,75; 1,11],  $p = 0,2371$ ). In Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) konnte ein verbessertes EFS durch Quizartinib + CTX gezeigt werden.

Für den als schwerwiegend eingestuften Morbiditätsempunkt ereignisfreies Überleben ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### *Remission*

In der hier vorliegenden, potenziell kurativen Behandlungssituation ist das Erreichen einer Remission und eine möglichst lange Dauer der Remission von erheblicher Bedeutung für die Patienten, da dies die Möglichkeit der Heilung aufrechterhält. Dies hat auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität von Patient\*innen. Damit ist eine Verlängerung der Zeit in Remission unmittelbar patientenrelevant und als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt (8).

In der Studie QuANTUM-First führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX gegenüber der zVT zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden beim Erreichen einer Remission (CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster, CR nach Induktion und CRc nach Induktion).

Bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster erreicht haben, führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT jedoch zu einer 46 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben und damit einer länger anhaltenden CR (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,37; 0,78]). Die mediane Dauer der CR war im Quizartinib-Arm 47,7 Monate und damit 35,3 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,4 Monaten. Dies entspricht einer Vervierfachung der Zeit in Remission. Dies ist vor dem Hintergrund der potenziell kurativen Therapiesituation von besonderer Bedeutung.

Auch bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreicht haben, führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT zu einer 38 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben und damit einer länger anhaltenden CR (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]). Die mediane Dauer der CR war im Quizartinib-Arm 38,6 Monate und war damit 26,2 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,4 Monaten. Dies entspricht einer Verdreifachung der Zeit in Remission. Die Analyse der Dauer der CRc bei Patient\*innen, die eine CRc nach Induktion erreicht haben, bestätigt dieses Ergebnis. So führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT zu einer 26 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben und damit einer länger anhaltenden CRc (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,56; 0,98]). Die mediane Dauer der CRc war im Quizartinib-Arm 27,2 Monate und war damit 14,8 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,4 Monaten. Dies entspricht einer Verdopplung der Zeit in CRc.

Die in der Studie QuANTUM-First unter Behandlung mit Quizartinib gegenüber der zVT erzielte Verlängerung der Dauer der Remission lässt sich als eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegenden Endpunkt innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt Dauer der CR und CRc resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Quizartinib gegenüber der zVT.

#### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS***

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich unter Quizartinib + CTX im Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Placebo + CTX. Dass sich der Gesundheitszustand unter Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### ***Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Als weiteres Instrument zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei onkologischen Patient\*innen dienen in der Studie QuANTUM-First der validierte Fragebogen QLQ-C30 (Items und Symptomskalen). Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient\*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient\*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien.

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich unter Quizartinib + CTX im Endpunkt patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 für keines der Items oder Symptomskalen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Placebo + CTX. Dass sich die Symptomatik unter Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich unter Quizartinib + CTX im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 weder für den Globalen Gesundheitsstatus noch für eine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Placebo + CTX. Dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### **Sicherheit**

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich in der Analyse der Endpunkte zu Sicherheit für die Kategorie UE, schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) weder ein geringerer noch höherer Schaden durch die Behandlung mit Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX. Dies ist vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Erfolg anzusehen. In der Kategorie UE, die zum Therapieabbruch führten, ergab sich für eine Behandlung mit Quizartinib + CTX ein statistisch signifikanter Nachteil von Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX, der jedoch vor dem Hintergrund des Erhalts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht als Nachteil für die Patient\*innen bewertet wird.

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT ließen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Quizartinib + CTX gegenüber der zVT beobachten, siehe Tabelle 4-62 in Abschnitt 4.3.1.3.1.8.3. Wichtig ist daher insbesondere die Bewertung der Hauptkategorien „schwere UE“ und „schwerwiegende UE“. Für schwerwiegende UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Sicherheitsprofil. Bei schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT

zeigten sich statistisch signifikante Nachteile bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Neutropenie, SOC Untersuchungen, PT Neutrophilenzahl erniedrigt und SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Quizartinib kann aufgrund seines Wirkmechanismus einen myelosuppressiven Effekt haben, wodurch z. B. die Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi) verzögert sein kann (10). Eine Neutropenie ist typisch im Rahmen einer AML und im klinischen Alltag gut handhabbar.

Zudem zeigten sich in der Studie QuANTUM-First in den Fragebögen EQ-5D-5L VAS sowie EORTC QLQ-C30 keine Nachteile für Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX. Dies spricht dafür, dass sich potenzielle Nebenwirkungen einer Therapie mit Quizartinib im Allgemeinen nicht negativ auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen auswirken.

Alle unerwünschten Ereignisse können durch Überwachung und Dosisanpassungen gut kontrolliert werden. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt (10–12).

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV **kein geringerer oder höherer Schaden** für Quizartinib + CTX gegenüber der zVT.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Quizartinib auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Quizartinib	Placebo		
<b>Mortalität</b>				
OS	133/268 (49,6) 31,9 [21,0; NB] Überleben bei 48 Monaten (KM- Schätzer): 48,4 %	158/271 (58,3) 15,1 [13,2; 26,2] Überleben bei 48 Monaten (KM- Schätzer): 37,0 %	HR: 0,78 [0,62; 0,98] 0,0324 Differenz im Überleben bei 48 Monaten: 11,4 [1,8; 21,0] Prozentpunkte	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>				
RFS (für Patienten, die eine CR erreicht haben)	65/147 (44,2) 39,3 [22,6; NB]	88/150 (58,7) 13,6 [9,7; 23,7]	HR: 0,61 [0,44; 0,85] 0,0028	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
RFS (für Patienten, die eine CRc erreicht haben)	95/192 (49,5) 28,5 [18,5; NB]	102/176 (58,0) 12,6 [9,7; 23,7]	HR: 0,72 [0,54; 0,95] 0,0213	
EFS	198/268 (73,9) 0,03 [0,03; 0,95]	213/271 (78,6) 0,71 [0,03; 3,42]	HR: 0,92 [0,75; 1,11] 0,2371	Kein Zusatznutzen belegt
CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster	114/268 (42,5) –	132/271 (48,7) –	RR: 0,87 [0,73; 1,05] 0,1612	Kein Zusatznutzen belegt
CR nach Induktion	147/268 (54,9) –	150/271 (55,4) –	RR: 0,99 [0,85; 1,15] 0,9124	
CRc nach Induktion	192/268 (71,6)	176/271 (64,9)	RR: 1,10 [0,98; 1,24]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Quizartinib	Placebo		
	–	–	0,0912	
Dauer der CR (bei Erreichen einer CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster)	45/114 (39,5) 47,7 [27,9; NB]	75/132 (56,8) 12,4 [8,0; 29,5]	HR <sup>d</sup> : 0,54 [0,37; 0,78] –	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer der CR (bei Erreichen einer CR nach Induktion)	65/147 (44,2) 38,6 [21,9; NB]	88/150 (58,7) 12,4 [8,8; 22,7]	HR <sup>d</sup> : 0,62 [0,45; 0,86] –	
Dauer der CRc (bei Erreichen einer CRc nach Induktion)	95/192 (49,5) 27,2 [17,7; NB]	102/176 (58,0) 12,4 [8,7; 22,7]	HR <sup>d</sup> : 0,74 [0,56; 0,98] –	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<b>Patientenberichtete Morbidität – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>				
<i>EQ-5D-5L VAS</i>				
EQ-5D-5L VAS	43/251 (17,1) NE [NB; NB]	33/252 (13,1) NE [NB; NB]	HR: 1,43 [0,89; 2,29] 0,1343	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30</i>				
Fatigue	85/251 (33,9) 18,9 [6,2; NB]	78/252 (31,0) NE [6,7; NB]	HR: 1,12 [0,82; 1,53] 0,5007	Kein Zusatznutzen belegt
Übelkeit und Erbrechen	91/251 (36,3) 10,5 [5,5; 22,6]	92/253 (36,4) 4,9 [3,2; NB]	HR: 0,94 [0,70; 1,26] 0,6435	
Schmerz	96/252 (38,1) 7,6 [4,6; 16,1]	84/253 (33,2) 11,5 [5,3; 38,0]	HR: 1,28 [0,95; 1,73] 0,1058	
Dyspnoe	71/252 (28,2) 30,3 [8,8; NB]	58/253 (22,9) NE [12,6; NB]	HR: 1,24 [0,87; 1,77] 0,2263	
Schlaflosigkeit	79/252 (31,3) NE [8,8; NB]	78/253 (30,8) 25,8 [9,9; NB]	HR: 1,04 [0,75; 1,43] 0,8308	
Appetitlosigkeit	73/252 (29,0) NE [14,1; NB]	74/253 (29,2) NE [7,1; NB]	HR: <1,00 [0,71; 1,39] 0,9627	
Verstopfung	71/252 (28,2) NE [10,4; NB]	79/253 (31,2) 19,3 [5,7; NB]	HR: 0,89 [0,64; 1,23] 0,4876	
Diarrhö	57/252 (22,6) NE [22,3; NB]	54/253 (21,3) NE [32,5; NB]	HR: 1,01 [0,69; 1,47] 0,9837	
Finanzielle Schwierigkeiten	82/248 (33,1) 13,6 [6,6; NB]	78/252 (31,0) 13,3 [5,6; NB]	HR: 1,04 [0,75; 1,42] 0,8407	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>				
<i>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus</i>				
Globaler Gesundheitsstatus	54/252 (21,4) NE [NB; NB]	60/253 (23,7) NE [NB; NB]	HR: 0,86 [0,59; 1,25] 0,4151	Kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Quizartinib	Placebo		
Körperliche Funktion	90/249 (36,1) 11,0 [4,8; NB]	91/252 (36,1) 7,1 [4,1; NB]	HR: 0,99 [0,73; 1,33] 0,9609	
Rollenfunktion	84/251 (33,5) 22,3 [5,1; NB]	80/251 (31,9) NE [4,7; NB]	HR: 1,06 [0,78; 1,45] 0,7173	
Emotionale Funktion	64/252 (25,4) NE [25,3; NB]	51/253 (20,2) NE [NB; NB]	HR: 1,30 [0,89; 1,88] 0,1670	
Kognitive Funktion	89/252 (35,3) 13,1 [4,6; NB]	94/253 (37,2) 4,9 [3,6; 13,6]	HR: 0,94 [0,70; 1,27] 0,6752	
Soziale Funktion	83/251 (33,1) NE [6,6; NB]	86/253 (34,0) NE [4,3; NB]	HR: 0,95 [0,70; 1,29] 0,7276	
<b>Sicherheit</b>				
UE	264/265 (99,6) 0,3 [0,3; 0,4]	265/268 (98,9) 0,3 [0,3; 0,4]	HR: 1,00 [0,84; 1,20] 0,8817	Kein geringerer oder höherer Schaden
SUE	143/265 (54,0) 5,9 [3,3; 12,0]	123/268 (45,9) 6,9 [4,6; 10,7]	HR: 1,08 [0,85; 1,39] 0,5264	
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	244/265 (92,1) 0,3 [0,2; 0,4]	240/268 (89,6) 0,3 [0,2; 0,3]	HR: 0,89 [0,74; 1,07] 0,2037	
UE, die zum Therapieabbruch führten	54/265 (20,4) NE [NB; NB]	23/268 (8,6) NE [NB; NB]	HR: 2,14 [1,31; 3,50] 0,0019	
<p>Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, <math>\geq 60</math> Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; <math>40 \times 10^9/l</math>, <math>\geq 40 \times 10^9/l</math>).</p> <p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test  d: Berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RFS: Rückfallfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>				



## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die AML ist eine aggressive und schnell voranschreitende Erkrankung, die unbehandelt innerhalb von wenigen Monaten zum Tod führt. Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand sowie Mutationstyp. Aufgrund der schlechten Prognose und der begrenzten Therapieoptionen für Patient\*innen in der vorliegenden Therapiesituation besteht derzeit ein dringender Bedarf an neuen, wirksamen und zielgerichteten Therapieoptionen.

Die Behandlung neudiagnostizierter AML-Patient\*innen mit einer FLT3-ITD-Mutation, die mit einer Standard-Induktionstherapie behandelt werden können, erfolgt mit einem potenziell kurativen Ansatz. Bisher gibt es keine alternative Therapieoption, die zielgerichtet bei Patient\*innen mit einer FLT3-ITD-Mutation wirkt. Quizartinib stellt die einzige zugelassene und wirksame FLT3-ITD-Mutations-spezifische Therapieoption zur zielgerichteten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Mit der Studie QuANTUM-First konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Quizartinib in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um 16,8 Monate und statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 22 % sowie deutlichen Verbesserung des 48-Monate-Überlebens um 11,4 %-Punkte. Dies ist vor dem Hintergrund des potenziell kurativen Therapieansatzes besonders bedeutsam.
- Deutliche Verbesserung des Therapieansprechens mit einer Verlängerung der rückfallfreien Zeit um 25,7 Monate und der Dauer der Komplettremission um 26,2 Monate bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreichten. Bei Patient\*innen mit Komplettremission nach Induktion mit 42-Tage Fenster zeigt sich mit einer um 35,3 Monate längeren Dauer der CR ebenfalls eine deutliche Verbesserung. Auch bei Patient\*innen mit einer zusammengesetzten Komplettremission zeigt sich mit einer um 15,9 Monate längeren rückfallfreien Zeit und einer um 14,8 Monate längeren Dauer der CR ebenfalls eine deutliche Verbesserung.

Für die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dies kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden. In der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und handhabbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Gesamtschau ergibt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Quizartinib im Vergleich zur zVT und ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Im vorliegenden Modul 4 wird folgende Fragestellung beantwortet: Welcher Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit besteht für die Behandlung mit Quizartinib in Kombination mit einer Standardinduktion mit Cytarabin und Anthrazyklin und Standardkonsolidierungs-Chemotherapie mit Cytarabin und einer Erhaltungs-Monotherapie mit Quizartinib bei erwachsenen Patient\*innen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FMS-like tyrosine kinase 3 Internal Tandem Duplication (FLT3-ITD)-Mutation?

#### **Patientenpopulation**

Gemäß Zulassung umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation erwachsene Patient\*innen mit neu diagnostizierter AML mit einer FLT3-ITD-Mutation (13).

#### **Intervention**

Gemäß Fachinformation wird Quizartinib im vorliegenden Anwendungsgebiet mit folgenden Therapieschema gegeben:

Tabelle 4-2: Quizartinib-Dosierungsschema

Gabe von Quizartinib in der jeweiligen Phase	Induktion <sup>a</sup>	Konsolidierung <sup>c</sup>	Erhaltungstherapie
		Beginn an Tag 8 (bei 7+3-Chemotherapie) <sup>b</sup>	Beginn an Tag 6
Dosierung	35,4 mg täglich	35,4 mg täglich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Startdosis 26,5 mg täglich für 15 Tage</li> <li>• Gefolgt von 53 mg täglich ab Tag 16</li> </ul>
Dauer (Zykluslänge: 28 Tage)	14 Tage je Zyklus	14 Tage je Zyklus	Einmal täglich ohne Unterbrechung für bis zu 36 Zyklen

a: Patienten können bis zu zwei Zyklen Induktionstherapie erhalten  
b: Bei Gabe eines 5+2-Regimes als zweiten Zyklus der Induktionstherapie, beginnt die Gabe von Quizartinib an Tag 6  
c: Patienten können bis zu 4 Zyklen Konsolidierungstherapie erhalten  
Abkürzungen: 5+2: Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 5 + Anthrazyklin an zwei Tagen; 7+3: Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 7 + Anthrazyklin an drei Tagen; mg: Milligramm  
Quelle (13)

### Vergleichstherapie

Die zVT für Quizartinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist aus Sicht von Daiichi Sankyo:

- Eine Induktionstherapie:
  - Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin oder
  - Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:
  - Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin Monotherapie oder Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustands und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:
  - Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
    - Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
    - Midostaurin (für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, sowie für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)
    - Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)
    - Beobachtendes Abwarten

### Unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie

Die Wahl der zVT wird in Modul 3A in Abschnitt 3.1 begründet.

#### Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegen. Hierbei werden patientenrelevante Endpunkte der folgenden Kategorien berücksichtigt:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der betrachteten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

#### Studientyp

Die Nutzenbewertung von Quizartinib erfolgt auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT). RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (8). Mit der zulassungsbegründenden Studie QuANTUM-First liegt eine für die Fragestellung relevante RCT vor. In die Studie QuANTUM-First wurden erwachsene Patient\*innen im Alter von 18 bis 75 Jahren mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-ITD-Mutation eingeschlossen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

*tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

In Tabelle 4-3 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Die Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1).

Es erfolgt keine Einschränkung nach Studiendauer, um eine ausreichend lange Beurteilung des Gesamtüberlebens zu ermöglichen. Die Behandlung mit Quizartinib ist gemäß Fachinformation auf bis zu 2 Zyklen Induktions-, 4 Zyklen Konsolidierungs- und 36 Zyklen Erhaltungstherapie beschränkt (13).

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts. Ausgeschlossen werden noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist. Ebenfalls ausgeschlossen werden Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Patient*innen mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-ITD-Mutation	E1	Andere Population	A1	Population im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Intervention	Behandlung mit Quizartinib gemäß Fachinformation (in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie gefolgt von einer Monotherapie in der Erhaltungstherapie)	E2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung mit Quizartinib abweichend von der Fachinformation</li> <li>Andere Intervention</li> </ul>	A2	Zu bewertendes Arzneimittel
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Induktionstherapie: Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin oder Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin/Anthrazyklin</li> <li>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin oder Cytarabin Monotherapie) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patient*innen</li> <li>gefolgt von einer Erhaltungstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Midostaurin (sowohl für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht</li> </ul> </li> </ul>	E3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Andere Intervention</li> <li>Behandlung entspricht nicht der Fachinformation</li> </ul>	A3	Therapien der zVT gemäß Modul 3, Abschnitt 3.1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
	<p>geeignet sind sowie für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)</li> <li>○ Sorafenib (nur für Personen, nach einer allogenen Stammzelltransplantation)</li> <li>○ Beobachtendes Abwarten</li> </ul> <p>Unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie</p>				
Endpunkte	<p>Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen berichtet	A4	Endpunktkategorien gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV
Studientyp	RCT	E5	Nicht-RCT	A5	Hochgradige Evidenz
Studiendauer	Keine Einschränkungen				
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	E7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen liefern <sup>a</sup></li> <li>• Mehrfachpublikationen</li> </ul>	A7	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich
<p>a: Datenquellen, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten Quellen liefern, werden ausgeschlossen (z. B. in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die bereits in der Studienregistersuche identifiziert wurden).</p> <p>Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; AML: Akute myeloische Leukämie; FLT3-ITD: FMS-like tyrosine kinase 3 Internal Tandem Duplication; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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



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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde über die Suchplattform Ovid in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet.

#### **Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde die Suchstrategie für MEDLINE und EMBASE mithilfe des validierten Filters nach Wong 2006 – strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – nach Studientyp eingeschränkt (14). Um die Sensitivität zu erhöhen wurde der RCT-Filter für die Suche in MEDLINE so modifiziert, dass beide Schreibweisen von „randomized/randomised“ erfasst werden. Weitere Einschränkungen (z. B. Jahres- oder Spracheinschränkungen) wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European

Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Studienregistersuche wurde in den Datenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (Weltgesundheitsorganisation [World Health Organization, WHO]) mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion relevanter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien zu finden.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken wurde die Internetseite des G-BA nach Einträgen zu den zuvor identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien durchsucht. Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie*

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

*das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die über die systematische bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Um relevante RCT zu identifizieren, wurden die resultierenden Treffer der nach Studientyp (RCT) eingeschränkten Suche (Anhang 4-A) anhand der in Tabelle 4-3 in Abschnitt 4.2.2 genannten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Bewertung der Publikationen erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts beurteilt. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestufte Treffer wurden ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Nach Sichtung des Volltextes ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewer\*innen unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken**

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden ebenfalls von zwei Reviewer\*innen unabhängig voneinander anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt; nötigenfalls wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

### **Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente wurden von zwei Reviewer\*innen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz als zusätzliche Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik bewertet. Bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Auf Basis der vorliegenden Studie wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bestimmt. Im vorliegenden Modul 4 (Abschnitt 4.3.1) werden basierend auf Studienbericht, dem Studienprotokoll oder dem statistischen Analyseplan (SAP) zunächst die verwendete Nachweise hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht.

Anschließend wird die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Quizartinib in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie inklusive Flow-Chart erfolgt gemäß Modulvorlage anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) in Anhang 4-E.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Phase III-Zulassungsstudie QuANTUM-First. Die in diesem Dossier dargestellten Analysen stammen sämtlich aus den hierfür durchgeführten Zusatzanalysen. In der Studiendokumentation präspezifizierte Analysen stimmen in der Operationalisierung und den Ergebnissen mit dem klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) überein.

### **Patientencharakteristika**

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patient\*innen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in Tabelle 4-4 beschrieben.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – Studie QuANTUM-First

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Statistische Maße und Strata</b>
<b>Demografische Charakteristika</b>	
Alter (Jahre) <sup>a</sup>	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Alterskategorien	n (%) < 60 Jahre ≥ 60 Jahre ≥ 60, < 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Statistische Maße und Strata</b>
Region	n (%) Nordamerika Europa Asien/andere
Abstammung	n (%) Asiatisch Schwarz oder Afroamerikanisch Ureinwohner Amerikas oder Alaskas Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln Kaukasisch Andere
Ethnie	n (%) Hispanisch/Latino Nicht Hispanisch/nicht Latino Nicht berichtet
Körpergewicht (kg)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Body-Mass-Index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	< 18,5 18,5 bis < 25 25 bis < 30 ≥ 30 Fehlend
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>	
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)	n (%) 0 1 2 Fehlend
Wahl der Anthrazykline, n (%)	Daunorubicin Daunorubicin, Idarubicin <sup>b</sup> Idarubicin Fehlend
Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung (Wochen) <sup>c</sup>	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Hämatologische Vorerkrankung, n (%)	Ja Myelodysplastisches Syndrom (MDS) Andere Nein



Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
WHO-Klassifikation <sup>d</sup> , n (%)	AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien AML mit Myelodysplasie-bedingten Veränderungen Therapiebedingte myeloische Neoplasien AML nicht anders kategorisiert Myeloisches Sarkom
Risikostatus mit spezifischen zytogenetischen Merkmalen <sup>e</sup> , n (%)	Günstig Intermediär Ungünstig Unbekannt Fehlend
FLT3-ITD-Mutationsstatus durch zentrale Labortestung, n (%)	Positiv Negativ Unbekannt
FLT3-ITD Allelfrequenz (VAF) durch zentrale Labortestung (FLT3-ITD/Gesamt-FLT3) <sup>f</sup> , n (%)	0 bis < 3 % ≥ 3 bis ≤ 25 % > 25 bis ≤ 50 % > 50 % > 25 % Unbekannt
Leukozytenzahl bei Diagnose der AML, n (%)	< 40 × 10 <sup>9</sup> /l ≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l
Knochenmark-Blastenzahl zu Studienbeginn <sup>g</sup>	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Absolute Neutrophilenzahl zu Studienbeginn (10 <sup>9</sup> /l)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn (10 <sup>9</sup> /l)	Mittelwert (SD); Median (Min, Max)
Mutiertes Nucleophosmin (NPM1) <sup>h</sup>	n (%)
Mutiertes CCAAT/enhancer binding protein alpha (CEBPA) <sup>h,i</sup>	n (%)
<p>Der Wert zu Studienbeginn ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments.</p> <p>a: Das Alter in Jahren wird anhand des Geburtsdatums und des Datums der Einwilligung nach Aufklärung berechnet.</p> <p>b: Idarubicin in Zyklus 1 und Daunorubicin in Zyklus 2.</p> <p>c: Die Dauer der Erkrankung ist definiert als (Randomisierungsdatum minus Krankheitsdiagnosedatum + 1)/7.</p> <p>d: Einige Patient*innen wurden in mehr als einer Kategorie aufgeführt.</p> <p>e: Günstig: inv(16), t(16;16), t(8;21), t(15;17); intermediär: normal, +8, +6, -y; ungünstig: del15q, -5, del7q, -7, komplex.</p> <p>f: FLT3-ITD VAF bezieht sich auf das Allelverhältnis von FLT3-ITD/Gesamt-FLT3.</p> <p>g: Knochenmark-Blastenzahl zu Studienbeginn, wie im Electronic Data Capture-System anhand von Aspiraten erfasst, falls verfügbar; andernfalls anhand von Biopsiedaten.</p> <p>h: Die NPM1- und CEBPA-Daten basieren auf den zentralen Navigate-Daten.</p>	

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
<p>i: Bewertung der CEBPA-Mutation nach Vorliegen aller Mutationen. In einer Post-hoc-Analyse wiesen 18 (6,7 %) bzw. 20 (7,4 %) Patient*innen in der Quizartinib- bzw. Placebo-Gruppe CEBPA-Einzelmutationen und 9 (3,4 %) bzw. 4 (1,5 %) Patient*innen CEBPA-Doppelmutationen auf.</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; BMI: Body-Mass-Index; CEBPA: CCAAT/enhancer binding protein alpha; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FLT3-ITD: FMS-like tyrosine kinase 3 Internal Tandem Duplication; kg: Kilogramm; l: Liter; m: Meter; Max: Maximum; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; Min: Minimum; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NPM1: Nucleophosmin; SD: Standardabweichung; VAF: Allelfrequenz; WHO: World Health Organization</p>	

### Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie QuANTUM-First wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben und für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Tabelle 4-5):

Tabelle 4-5: Übersicht der im vorliegenden Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
<b>Mortalität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul>
<b>Morbidität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückfallfreies Überleben (RFS)</li> <li>• Ereignisfreies Überleben (EFS)</li> <li>• Remission mittels <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Komplettremission (CR) nach Induktion mit 42-Tage Fenster</li> <li>○ Komplettremission (CR) nach Induktion</li> <li>○ Zusammengesetzte Komplettremission (CRc = CR + CR mit inkompletter hämatologischer Regeneration [CRi]) nach Induktion</li> <li>○ Dauer der CR</li> <li>○ Dauer der CRc</li> </ul> </li> <li>• Patientenberichtete Morbidität gemessen anhand: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS)</li> <li>○ European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)-Symptomskalen</li> </ul> </li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus</li> </ul>
<b>Sicherheit</b>	<p><b>Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> </ul> <p><b>UE von besonderem Interesse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QT Intervall nach Friderica (QTcF)-Verlängerung (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin</li> </ul>

Nutzendimension	Endpunkte
	<p><b>UE nach System Organ Class nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>• SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>• Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und mindestens 1 % in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptiv)</li> </ul>
<p>Abkürzungen: CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission (CR + CRi); CRi: Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OS: Gesamtüberleben; PT: Preferred Terms nach MedDRA; QTcF: QT Intervall nach Friderica; RFS: Rückfallfreies Überleben; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

## Mortalität

### Gesamtüberleben

#### Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo als patientenrelevanter Endpunkt (8). Eine Verlängerung des Überlebens ist für erkrankte Patient\*innen von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

#### Operationalisierung

Das OS ist in der Studie QuANTUM-First definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient\*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Datum des letzten Kontakts, an dem bekannt war, dass der/die Patient\*in noch lebte, zensiert.

#### Validität

Die Validität des Endpunkts OS ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben der Patient\*innen) gegeben.

**Morbidität:*****Rückfallfreies Überleben (RFS)****Patientenrelevanz*

Die Erhebung des rückfallfreien Überlebens (RFS) wird bei Patient\*innen mit einer Remission in der Induktionsphase durchgeführt. Die Remission in der Induktionsphase geht mit einer Verbesserung und Stabilisierung der Krankheitssymptomatik und einer Verlängerung der Zeit bis zur Progression einher. Deshalb führt ein Rückfall zu einer für die Patient\*innen spürbaren Verschlechterung der Symptomatik. Zusätzlich bedeutet ein Rückfall für diese Patient\*innen eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose und weiteren langwierigen und nebenwirkungsreichen Behandlungen (1). Die Patient\*innen müssen sich nun mit der abermals verschlechterten Prognose und kürzerem Überleben auseinandersetzen, was mit starken seelischen Folgen einhergeht (2).

In der Gesamtheit führt ein Rückfall nach einer Remission zu einer schlechteren Prognose und einem verkürzten Überleben dieser Patient\*innen. Außerdem hat ein Rückfall schwerwiegende körperliche und seelische Folgen und wirkt sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. Deshalb wird der Endpunkt RFS als patientenrelevant angesehen.

*Operationalisierung*

Das RFS ist in der Studie QuANTUM-First definiert für Patient\*innen, die in der Induktionsphase CR oder CRi erreichten, als die Zeit zwischen Randomisierung und dokumentiertem Rückfall oder Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Die Evaluation erfolgte regelmäßig. Patient\*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, ohne einen Rückfall zu erleiden, oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Datum der letzten Beurteilung des Ansprechens/Rückfalls zensiert.

*Validität*

Die EMA betrachtet einen Rückfall als relevantes Ereignis in der AML-Indikation (3). Die objektive Definition des Endpunkts gewährleistet eine standardisierte und einheitliche Beurteilung der Erkrankung.

***Ereignisfreies Überleben (EFS)****Patientenrelevanz*

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant. Darüber hinaus ist besonders in der hier vorliegenden potenziell kurativen Therapiesituation das Erreichen eines Therapieansprechens und eine möglichst lange Zeit in Remission, d. h. eine möglichst lange Zeit bis zum Krankheitsrückfall, von erheblicher Bedeutung für Patient\*innen. Die ereignisfreie Zeit ist für Patient\*innen aufgrund verringerter Morbidität positiv erlebbar und ein wichtiges Kriterium in der Bewertung des Therapieerfolgs. Durch die Einbeziehung des Therapieversagens oder Entstehung eines Rezidivs ermöglicht das EFS die Beurteilung des Therapieerfolgs über das reine Überleben hinaus, welches möglicherweise durch supportive Therapien verlängert wird, obwohl keine Remission erreicht wurde (2). Daher ist das EFS auch

ein bedeutender Faktor in der Therapieentscheidung. Auch die EMA erkennt eine Verlängerung des EFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens im Anwendungsgebiet an (3).

### *Operationalisierung*

Das EFS nach unabhängiger Prüfungskomitee (IRC)-Bewertung ist in der Studie QuANTUM-First definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem frühesten der folgenden Ereignisse: 1.) Therapieversagen bewertet am Ende der Induktionsphase (Therapieversagen nach der Induktion<sup>5</sup> ist definiert als kein Erreichen einer CR oder CRi **oder** Leukämie-Blasten waren < 5 %, wenn der Patient Auer-Stäbchen positiv war **oder** Auftreten einer neuen oder sich verschlimmernden extramedullären Erkrankung **oder** bei einer refraktären Erkrankung wurde das EFS-Ereignisdatum auf Tag 1 der Randomisierung festgesetzt), 2.) Rezidiv nach CR oder CRi (definiert als  $\geq 5$  % Leukämie-Blasten im Knochenmark [festgestellt mittels Knochenmarkspunktion und/oder Biopsie], was nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist **oder** Wiederauftreten von Leukämie-Blasten im peripheren Blut **und/oder** Neuauftreten einer extramedullären Leukämie **oder** Vorhandensein von Auer-Stäbchen) oder 3.) Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Die Evaluation erfolgte regelmäßig.

### *Validität*

Die EMA definiert EFS als einen zur Bewertung des klinischen Nutzens geeigneten Endpunkt in der AML-Indikation (3). Die objektive Definition des Endpunkts gewährleistet eine standardisierte und einheitliche Beurteilung der Erkrankung.

### ***Remission (CR nach Induktion, CRc nach Induktion)***

#### *Patientenrelevanz*

Die Remission beschreibt das Ansprechen der hämatologischen Erkrankung auf die Therapie. Tritt dies ein, kann die Zeit bis zur Progression verlängert und die bestehende Symptomatik verbessert oder stabilisiert werden. Die Bestimmung der Remission basiert bei Patient\*innen mit AML primär auf dem Erreichen der Komplettremission (CR) sowie der zusammengesetzten Komplettremission (CRc) nach der Induktion.

Der Zusammenhang zwischen Auftreten einer Komplettremission während der Induktionstherapie und einer positiven Fünfjahresüberlebensrate bei neudiagnostizierten AML-Patient\*innen konnte in einer Studie gezeigt werden (4). Tritt während des ersten Induktionszyklus durch eine Behandlung mit konventioneller Chemotherapie keine Remission auf, haben die Patient\*innen nahezu keine Aussicht auf Heilung (5). Deshalb wird neben den Responderanalysen für die CR und CRc auch die Dauer der CR und CRc untersucht. Die Wahrscheinlichkeit für die Durchführbarkeit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT), welche

---

<sup>5</sup> Nach Rückmeldung der amerikanischen Zulassungsbehörde wurde in der primären EFS-Analyse Behandlungsversagen definiert als das Nicht-Erreichen einer CR innerhalb von 42 Tagen nach Beginn des letzten Zyklus in der Induktionstherapie. In Sensitivitätsanalysen wird dieses 42-Tage Fenster nicht berücksichtigt.

einen weiteren kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellt, kann durch ein langes und dauerhaftes Auftreten einer Komplettremission erhöht werden (6). Wenn durch die Induktionstherapie keine Komplettremission erreicht wird und deshalb keine allo-HSZT durchgeführt wird, gibt es für die Patient\*innen nur noch wenige Therapieoptionen, welche meist kein kuratives Therapieziel mehr verfolgen (5).

Zusätzlich begünstigt das Auftreten einer Komplettremission während der Induktionstherapie ein langes rückfallfreies Überleben, da ein Rezidiv in der Regel in den ersten ein bis zwei Jahren auftritt (7). Somit sinkt mit zunehmender Dauer der CR das Risiko für ein Rezidiv.

Aufgrund des gezeigten besonderen prognostischen Stellenwerts wird der Endpunkt Remission in allen Operationalisierungen als patientenrelevant erachtet.

### *Operationalisierung*

Die CR ist in der Studie QuANTUM-First definiert als der Prozentsatz der Patient\*innen, die die CR nach Induktion – in der Hauptanalyse mit 42-Tage Fenster –erreichten. Die CRc ist in der Studie QuANTUM-First definiert als der Prozentsatz der Patient\*innen, die nach Induktion eine CR oder CRi erreichten.

### *Validität*

In der QuANTUM-First-Studie gilt die CR als erreicht, wenn der Blastenanteil im Knochenmark unter 5 % liegt und die absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $> 1.000 \times \text{Zellen/mm}^3$  und die Thrombozytenzahl  $> 100.000 \text{ plt/mm}^3$  betragen. Zusätzlich sollten keine Auer-Stäbchen zu finden sein, keine extramedulläre Erkrankung und keine leukämischen Blasten im peripheren Blut durch morphologische Testung vorliegen. Diese Klassifizierung der CR erfolgt nach den anerkannten Empfehlungen der International Working Group (IWG), der European LeukemiaNet- (ELN) sowie der U.S. Food and Drug Administration (FDA)- und EMA-Leitlinie (2, 3, 5, 15).

Der Endpunkt CRc wird zusammengesetzt aus dem Anteil der Patient\*innen, die nach der Induktionsphase entweder eine CR oder CRi erreichten. CRi ist in der QuANTUM-First-Studie definiert als CR mit inkompletter hämatologischer Regeneration. Eine bestehende Neutropenie ist gekennzeichnet durch eine  $\text{ANC} \leq 1.000 \times \text{Zellen/mm}^3$  und eine Thrombozytenzahl  $> 100.000 \text{ plt/mm}^3$ . Im Gegensatz dazu ist eine unzureichende Regeneration der Thrombozyten durch eine  $\text{ANC} > 1.000 \times \text{Zellen/mm}^3$  und eine Thrombozytenzahl  $\leq 100.000 \text{ plt/mm}^3$  gekennzeichnet. Zusätzlich sollten Patient\*innen bei einer bestehenden Neutropenie oder Thrombozytopenie keine Auer-Stäbchen, keine extramedulläre Erkrankung und keine leukämischen Blasten im peripheren Blut durch morphologische Testung aufweisen. Dieser Endpunkt wird nach den anerkannten Empfehlungen der IWG, der ELN- sowie der FDA- und EMA-Leitlinie erhoben (2, 3, 5, 15).

Die Endpunkte CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster, CR nach Induktion, CRc nach Induktion, Dauer der CR und Dauer der CRc unterliegen objektiven Kriterien und werden deshalb als valide eingestuft.

## ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS***

### *Patientenrelevanz*

Die Reduktion krankheitsassoziierter Symptome und die Verbesserung des Gesundheitszustands ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Der aktuelle Gesundheitszustand ist für die Patient\*innen direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt unmittelbarer Patientenrelevanz.

### *Operationalisierung*

Der EQ-5D-5L ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität einer Patient\*in in fünf Dimensionen und einem Score dieser Dimensionen (EQ-5D-Index-Wert; utility score) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst. Eine zusätzliche Komponente des EQ-5D-5L ist die visuelle Analogskala (VAS), mittels der der patientenindividuell wahrgenommene Gesundheitszustand erfasst wird. Bei der EQ-5D-5L VAS bewerten Patient\*innen ihren Gesundheitszustand anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS selbst, wobei der niedrigste Skalenwert 0 den schlechtestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand abbildet. In der Studie QuANTUM-First wurde der EQ-5D-5L (einschließlich VAS) zur Baseline (Induktionsphase, Zyklus 1 Tag 8), am letzten Tag der Induktionsphase (Zyklus 1 und 2, jeweils Tag 28), an Tag 6 und Tag 28 in der Konsolidierungsphase, und in der Erhaltungstherapie beginnend ab Zyklus 1 alle 3 Zyklen jeweils an Tag 1 ohne Knochenmarksuntersuchung und zu Behandlungsende erhoben. Dargestellt wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert, die im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet wurde. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn der Schwellenwert für die Verschlechterung überschritten wird und bei den nachfolgenden Erhebungen keine Verbesserung um mindestens den Schwellenwert auftritt. Ergänzend wird die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS dargestellt. Sie wurde in der Studie QuANTUM-First definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Wert bei Baseline. Darüber hinaus wird die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D-5L VAS dargestellt. Sie wurde in der Studie QuANTUM-First definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verbesserung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Wert bei Baseline.

### *Validität*

Der EQ-5D-5L ist ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und gilt auch bei onkologischen Indikationen als zuverlässig und valide (16). Der EQ-5D-5L ist für die deutsche Bevölkerung validiert (17). Die EQ-5D-5L VAS wurde bereits in anderen Verfahren zu onkologischen Therapien als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt (18, 19).

## **Morbidität: Patientenberichtete Symptomatik sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stuft die Symptomatik bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung ein, da sich die Progression einer onkologischen Erkrankung auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient\*innen niederschlagen können (20).

Die Symptomatik der Erkrankung sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen können in klinischen Studien anhand von Fragebögen erfasst werden. In der Studie QuANTUM-First wurde die patientenberichtete Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) erfasst. Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der entsprechenden Funktionsskalen erfasst.

### ***EORTC QLQ-C30***

#### *Patientenrelevanz*

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (21) ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient\*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient\*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien. Die Bewertung der momentanen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 erfolgt anhand der Einschätzungen durch die Patient\*innen selbst, wodurch eine unmittelbare Patientenrelevanz der Erhebungen gegeben ist. Sowohl der G-BA als auch das IQWiG erkennen die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanten Endpunkt an (8, 22).

#### *Operationalisierung*

Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Über sechs Einzelfragen (im Folgenden als Items bezeichnet) werden Symptome erfasst, die häufig bei Krebspatient\*innen auftreten (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Alle weiteren Fragen werden zusammengefasst in drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion) und dem globalen Gesundheitsstatus (23).

Die Fragen der Symptomskalen/-items und Funktionsskalen werden von Patient\*innen auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig) bis 4 (sehr) beantwortet, während die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent) bewertet werden. Die Auswertung erfolgt über eine Transformation der Durchschnittswerte der Skalen/Items in Werte zwischen 0 und 100 (21).

Zur Bewertung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden für die verschiedenen Skalen/Items des EORTC QLQ-C30 jeweils



die Zeit bis zur bestätigten sowie die Zeit bis zu einer erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung sowie bis zu einer erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung betrachtet. In der Studie QuANTUM-First wurde der EORTC QLQ-C30 zur Baseline (Induktionsphase, Zyklus 1 Tag 8), am letzten Tag der Induktionsphase (Zyklus 1 und 2, jeweils Tag 28), an Tag 6 und Tag 28 in der Konsolidierungsphase, und in der Erhaltungstherapie beginnend ab Zyklus 1 alle 3 Zyklen jeweils an Tag 1 ohne Knochenmarksuntersuchung und zu Behandlungsende erhoben. Dargestellt wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zum Baseline-Wert, die im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet wurde. Eine bestätigte Verschlechterung liegt vor, wenn der Schwellenwert für die Verschlechterung überschritten wird und bei den nachfolgenden Erhebungen keine Verbesserung um mindestens den Schwellenwert auftritt. Ergänzend wird die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Sie wurde in der Studie QuANTUM-First definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Wert bei Baseline. Darüber hinaus wird die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Sie wurde in der Studie QuANTUM-First definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Wert bei Baseline.

### *Validität*

Der EORTC QLQ-C30 wird bei verschiedenen Krebsentitäten eingesetzt und ist hierfür validiert (23). Der EORTC QLQ-C30 wurde weiterhin bereits in mehreren anderen Verfahren vergleichbarer Anwendungsgebiete des G-BA als valider und patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt (18).

Als Irrelevanzgrenze zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Veränderung in den respektiven Skalen/Items des EORTC QLQ-C30 ist eine minimale Unterschiedsschwelle von 10 Punkten international anerkannt (24, 25). Dies entspricht auch den Vorgaben des G-BA, sowie einer Veröffentlichung des IQWiG (26, 27). Im vorliegenden Dossier wird zur Beurteilung der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 eine Schwelle von 10 Punkten angewandt; somit werden die Endpunkte des EORTC QLQ-C30 als valide und patientenrelevant erachtet.

## **Sicherheit**

### *Unerwünschte Ereignisse*

Unter dem Begriff UE versteht man jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer klinischen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

### *Patientenrelevanz*

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann die Patient\*innen zusätzlich zu ihrer eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten. Dies kann u. a. zu einer verminderten Therapieadhärenz führen. SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Symptome bewertet. Die Reduktion therapierrelevanter UE wird sowohl vom IQWiG als auch

entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet (22). Die VerFO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung des Auftretens von UE explizit als patientenrelevanten Effekt (8).

### *Operationalisierung*

Die Erhebung der UE erfolgte in der Studie QuANTUM-First ab Studienbeginn bis zu 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Behandlung. Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wird die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum ersten Eintreten folgender Ereignisse betrachtet:

- Jegliche UE
  - UE
  - SUE
  - Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse
  - QTcF-Verlängerung (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin
- UE nach SOC und PT
  - UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient\*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient\*innen und bei mindestens 1 % der Patient\*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.
  - SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient\*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient\*innen und bei mindestens 1 % der Patient\*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.
  - Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient\*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient\*innen und bei mindestens 1 % der Patient\*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.
  - UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT: Deskriptive Darstellung aller SOC und PT, die bei mindestens einem 1 Patient\*in in einem Studienarm aufgetreten sind.

### *Validität*

Die Analyse der Sicherheit erfolgt gemäß Good Clinical Practice (GCP) für jede Behandlungsgruppe separat mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 24.0). Die Einteilung des Schweregrads wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen. Die Darstellung gemäß standardisierter MedDRA-Terminologie entspricht internationalen Standards und ist daher als valide anzusehen.

## **Statistische Methoden**

### *Analysepopulationen*

#### *Intent-to-treat Analysis Set (ITT-Analyse-Set)*

Das ITT-Analyse-Set der Studie QuANTUM-First enthält alle randomisierten Patient\*innen. Die Auswertung erfolgt nach randomisierter Therapie, womit das ITT-Analyse-Set der ITT-Population entspricht.

#### *Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set; SAS)*

Das SAS der Studie QuANTUM-First enthält alle randomisierten Patient\*innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgt nach tatsächlich erhaltener Therapie.

### *Auswertung der Endpunkte*

#### *OS und EFS*

Die Auswertung der Endpunkte OS und EFS erfolgt im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse anhand des ITT-Analyse-Sets. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen in der Studie QuANTUM-First wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die Hazard Ratio (HR) und zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle (KI) werden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktoren werden die Variablen Region, Alter und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (nach Interactive Web/Voice Response System [IXRS], Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung) verwendet. Es werden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet und die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt. Mit Bindungen in den Daten wird mittels der Methode von Efron umgegangen.

#### *Remission: Bestätigte CR nach Induktion und CRc (CRc = CR + CR mit inkompletter hämatologischer Regeneration [CRi]) nach Induktion*

Die Auswertung der bestätigten CR und CRc nach Induktion erfolgt anhand des ITT-Analyse-Sets. Zum Vergleich der entsprechenden Rate zwischen den Behandlungsgruppen wird ein stratifizierter zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Als Stratifizierungsfaktor werden die Variablen Region, Alter und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (nach Interactive Web/Voice Response System [IXRS]) verwendet. Es werden CR, und CRc und die zugehörigen 95 %-KI (mittels der Clopper-Pearson-Methode) geschätzt und Odds Ratio

(OR), RR und die absolute Risikoreduktion (ARR) berechnet, wobei für die 95 %-KI eine Steigkeitskorrektur angewandt wird.

#### *RFS und Remission (Dauer der CRc und Dauer der CR)*

Die Analyse der Endpunkte RFS, Dauer der CRc und Dauer der CR erfolgt anhand der Patient\*innen aus dem ITT-Analyse-Set, die in der Induktionsphase eine CRc bzw. eine CR erreicht haben. Die Auswertung dieser Endpunkte verläuft ansonsten analog zur Auswertung des OS, wobei für die Endpunkte Dauer der CRc und Dauer der CR ein nicht-stratifiziertes Cox-Modell verwendet wurde.

#### *Patientenberichtete Endpunkte*

Es werden die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenbreite (EQ-5D-5L VAS) bzw. um mindestens 10 % der Skalenbreite (EORTC QLQ-C30) und die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung sowie Verbesserung um 15 % (EQ-5D-5L VAS) bzw. um 10 % (10 Punkte) (EORTC QLQ-C30) im Vergleich zu Baseline im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse (analog zur Analyse des OS) für die EQ-5D-5L VAS und die Skalen des EORTC QLQ-C30 ausgewertet. Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der patientenberichteten Endpunkte wird grafisch dargestellt.

#### *Sicherheit – unerwünschte Ereignisse*

Die Analysen aller UE beruhen auf dem SAS. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie QuANTUM-First werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Auswertung erfolgt analog zur Analyse des OS.

Für alle Analysen wurde die Software SAS® Version 9.4 oder höher verwendet.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine bewertbare Studie vorliegt.

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der Analysepopulation, relevanter methodischer Entscheidungen im Rahmen der Datenerfassung bzw. der Analysen zu untersuchen, werden laut Studienprotokoll im Verlauf der Studie QUANTUM-First für den klinischen Studienbericht umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Da die Sensitivitätsanalysen für die meisten Endpunkte keine zusätzlichen Erkenntnisse liefern und die Analysen für das vorliegende Dossier nicht als relevant betrachtet werden, wird auf eine Darstellung verzichtet.

Für die Endpunkte OS, RFS, EFS und Remission werden folgende Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- OS-Analyse mit Zensierung zum Beginn des Konditionierungsregimes für die HSZT
- RFS-Analyse für Patient\*innen, die in der Induktionsphase eine CR erreichten
- EFS-Analyse mit Versagen der Induktionstherapie definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach Induktion
- EFS-Analyse mit Versagen der Induktionstherapie definiert als Nicht-Erreichen einer CRc nach Induktion (ursprünglicher im Protokoll definierter primärer Endpunkt)
- Remission: CR-Analyse mit Erreichen einer CR nach Induktion

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen

Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Folgende Subgruppenanalysen waren in der Studie QuANTUM-First a priori im SAP geplant:

Tabelle 4-6: A priori geplante Subgruppenanalysen in der Studie QuANTUM-First

Subgruppenmerkmal	Präspezifizierte Kategorien	A priori geplant für die Endpunkte
Alter	< 60 Jahre; ≥ 60 Jahre bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre	OS, EFS, Verträglichkeit (deskriptiv)
Geschlecht	männlich; weiblich	OS, EFS, Verträglichkeit (deskriptiv)
Abstammung	kaukasisch; schwarz oder afro-amerikanisch; asiatisch; andere	OS, EFS, Verträglichkeit (deskriptiv)
Region	Nordamerika; Europa, Asien/andere Regionen	OS, EFS

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenmerkmal	Präspezifizierte Kategorien	A priori geplant für die Endpunkte
Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose	$< 40 \times 10^9/l$ ; $\geq 40 \times 10^9/l$	OS, EFS
Verwendetes Anthrazyklin	Daunorubicin; Idarubicin	OS, EFS, Verträglichkeit (deskriptiv)
AML zytogenetischer Risikostatus	günstig; intermediär; ungünstig; unbekannt	OS, EFS
ECOG-PS zu Baseline	0; 1; 2	OS, EFS
Allelhäufigkeit der FLT3-ITD-Variante zum Randomisierungszeitpunkt mit zentraler Testung	$< 3 \%$ ; $\geq 3 \%$ bis $\leq 25 \%$ ; $> 25 \%$ bis $\leq 50 \%$ ; $> 50 \%$	OS, EFS
NPM1-Mutation	ja; nein	OS, EFS
Alter in zwei Kategorien	$\leq 60$ Jahre; $> 60$ Jahre	–
Gleichzeitige Anwendung eines starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitors	ja; nein	Nur für auffällige Elektrokardiogramm-Analysen
Gleichzeitige Einnahme von QT-verlängernden Medikamenten in der Klassifizierung „bekanntes Risiko“ des Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT)	ja; nein	Nur für auffällige Elektrokardiogramm-Analysen

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; AZCERT: Arizona Center for Education and Research on Therapeutics; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FLT3-ITD: FMS-like tyrosine kinase 3 - Internal Tandem Duplication; l: Liter; m: Meter; NPM1: Nucleophosmin; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Subgruppenanalysen nach Zentren werden nicht durchgeführt, da diese aufgrund der Vielzahl an Zentren (193 Zentren) nicht aussagekräftig wären.

Das Auftreten von Effektmodifikationen wird anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu werden für Ereigniszeitanalysen die Subgruppe selbst sowie der Interaktionsterm aus Subgruppe und Behandlung in das jeweilige statistische Modell der primären Analyse aufgenommen.

Für die Ereigniszeitanalysen werden für jede Subgruppe die Verteilung der Überlebenszeit bis zum Auftreten der Endpunkte mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und die Ergebnisse grafisch dargestellt. Die Anzahl der Patient\*innen unter Risiko alle 3 Monate wird für jede Subgruppenkategorie unterhalb der Kaplan-Meier-Kurve angezeigt.

Für Ereigniszeitanalysen wird das HR inklusive 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert aus dem Wald-Test, der mit dem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell ermittelt wurde, für jede Subgruppe dargestellt. Das unstratifizierte Modell wird gewählt, um sicherzustellen, dass die Modelle konvergieren. Die Verteilung der Time-to-event-Endpunkte wird zwischen den beiden



Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppenkategorien mit einem unstratifizierten Log-Rank-Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 verglichen. Für Time-to-event Analysen werden Kaplan-Meier-Kurven für die einzelnen Subgruppen nur dann dargestellt, wenn ein statistisch signifikanter ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterm innerhalb der Subgruppenanalysen vorliegt.

Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) werden in Anhang 4-H abgelegt.

Subgruppenanalysen werden gemäß Methodenpapier des IQWiG nur dann dargestellt, wenn mindestens 10 Patient\*innen pro Subgruppe (addiert über die Studienarme) vorliegen und im Falle binärer Daten zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen (addiert über die Studienarme) vorliegen (22).

Unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der gesamten Zielpopulation werden Subgruppenanalysen für die Gesamtraten der UE sowie die UE von besonderem Interesse durchgeführt. Für die Analyse der UE nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen gemäß Dossiervorlage nur dann durchgeführt, wenn der jeweilige Schätzer in der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Für die Analysen zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit werden statistische Tests auf einem Signifikanzniveau von 5 % ohne Berücksichtigung der Multiplizität durchgeführt. Die p-Werte werden als explorativ angesehen und sollten gemeinsam mit den Schätzern des Behandlungseffekts (Punktschätzung und deren 95 %-KI) betrachtet werden.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

---

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

---

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
QuANTUM-First	ja	ja	abgeschlossen	9/2016 – 6/2023 Datenschnitt: 13.08.2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quizartinib + Standardinduktions- und Konsolidierungschemotherapie<sup>a,b,c</sup></li> <li>• Placebo + Standardinduktions- und Konsolidierungschemotherapie<sup>a,b,c</sup></li> </ul>

a: Die Induktionsphase bestand aus 1 bis 2 Zyklen Standardchemotherapie. Ein Induktionszyklus dauerte 21 Tage (Anthrazyklin an den Tagen 1 bis 3, Cytarabin an den Tagen 1 bis 7, Quizartinib oder Placebo an den Tagen 8 bis 21); ein neuer Zyklus wurde erst mindestens drei Tage nach der letzten Quizartinib- bzw. Placebo-Gabe begonnen. Während des zweiten Induktionszyklus konnten sich die Prüfarzt\*innen für die Verabreichung des „7+3“-Chemotherapieschemas oder des „5+2“-Chemotherapieschema entscheiden, so dass das Studienmedikament am Tag 8 bzw. am Tag 6 des Zyklus verabreicht wurde.

b: Die Konsolidierungsphase bestand aus bis zu 4 Zyklen Standardchemotherapie. Ein Konsolidierungszyklus dauerte 21 Tage (hoch dosiertes Cytarabin an den Tagen 1, 3 und 5; Quizartinib oder Placebo an den Tagen 6 bis 19 und/oder eine HSZT); ein neuer Zyklus wurde erst nach ausreichend Regenerationszeit begonnen (frühestens vier Wochen nach Beginn des vorherigen Zyklus und innerhalb von zwei Wochen nach hämatologischer Regeneration).

c: In der Erhaltungsphase wurde Quizartinib bzw. Placebo in bis zu 36 Zyklen zu je 28 Tagen kontinuierlich eingenommen.

Abkürzungen: 5+2: Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 5 + Anthrazyklin an zwei Tagen; 7+3: Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 7 + Anthrazyklin an drei Tagen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 13.12.2023

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 13.12.2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A dokumentierten Suchstrategie auf der Ovid-Plattform durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 247 Treffer. Nach Ausschluss von 66 Duplikaten blieben 181 Treffer; Titel und Abstracts dieser Publikationen wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Zwei Publikationen wurden auf Basis des Titels oder Abstracts als relevant eingestuft und im Volltext gesichtet und eingeschlossen. Es handelt sich um eine Publikation zur Studie QuANTUM-First und ein Erratum zu dieser Publikation (10, 28).

In Abbildung 4-1 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst.

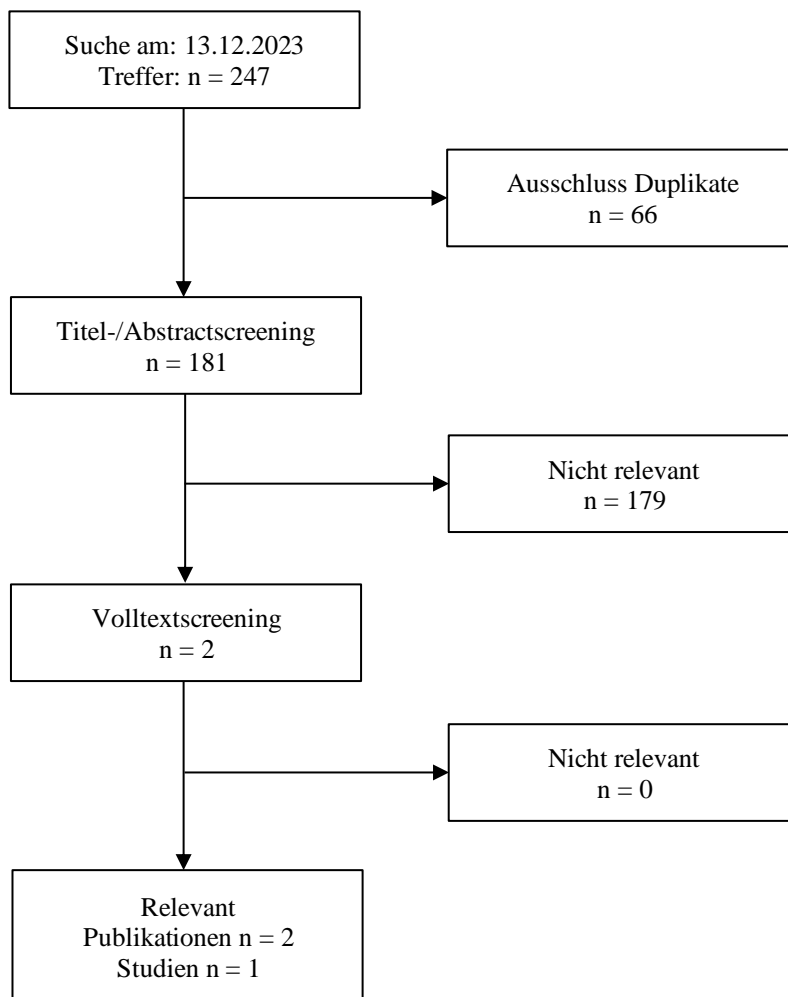


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Studienregistersuche wurde am 13.12.2023 gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und WHO ICTRP durchgeführt.

Die identifizierten Studien wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Es konnte eine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden (siehe Tabelle 4-9). Dabei handelt es sich um die Studie QuANTUM-First. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Über das Suchportal der EMA oder die AMIS-Datenbank konnten bei der Suche am 13.12.2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
QuANTUM-First	ClinicalTrials.gov: NCT02668653 (29) EU-CTR: 2015-004856-24 (30) WHO-ICTRP: JPRN-JapicCTI-173667 (31), NCT02668653 (32)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO-ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation</p>				

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

Stand der Information ist der 13.12.2023.



#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Die Internetseite des G-BA wurde am 13.12.2023 nach Einträgen zur Studie QuANTUM-First durchsucht. Die Studie QuANTUM-First war in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche als relevant identifiziert worden. Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet:

- QUANTUM-First
- QUANTUM First
- AC220-A-U302
- NCT02668653
- 2015-004856-24

Die identifizierten Einträge wurden auf relevante Informationen in Modulen 4, in der Nutzenbewertung des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA geprüft. Es konnten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden. Dokumente, in denen lediglich die Studie in einem Anhang 4-D erwähnt wird, werden dabei nicht aufgeführt und berücksichtigt.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Abkürzung: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information ist der 13.12.2023.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
QuANTUM-First	ja	ja	nein	ja (33)	ja (29–32)	ja (10, 28)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
QuANTUM-First	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patient*innen im Alter von 18 bis 75 Jahren mit neu diagnostizierter AML mit einer FLT3-ITD-Mutation	Quizartinib + Standardinduktions- und Konsolidierungsschemotherapie (n = 268) Placebo + Standardinduktions- und Konsolidierungsschemotherapie (n = 271) Erhaltungsphase: Quizartinib Monotherapie oder Placebo Monotherapie	Datenschnitt: 13.08.2021	Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Serbien, Singapur, Spanien, Südkorea, Rumänien, Russland, Taiwan, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, Polen, Portugal, Vereinigte Staaten von Amerika 9/2016 – 6/2023	Primärer Endpunkt: • OS Sekundäre Endpunkte: • EFS (nach IRC und Prüferarzt/Prüferärztin) • CRc-Rate nach Induktion • Prozentualer Anteil der Patient*innen, die eine CRc mit einer FLT3-ITD-MRD-Negativität nach Induktion erreichten, die unter einem bestimmten Grenzwert war • CR-Rate nach Induktion • Prozentualer Anteil der Patient*innen, die eine CR mit FLT3-ITD-MRD-Negativität nach Induktion erreichten
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission (complete remission); CRc: Zusammengesetzte Komplettremission (CR + CRi); CRi: Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration; EFS: Ereignisfreies Überleben; FLT3: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3; ITD: Internal tandem duplication; IRC: Unabhängiges Prüfungskomitee (Independent Review Committee); MRD: Minimale oder messbare Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

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

Studie	Phase	Quizartinib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
QuANTUM-First	Erster Induktionszyklus	<p>“7+3” Chemotherapieschema: Cytarabin intravenös (i.v.) 100 mg/m<sup>2</sup>/Tag (bzw. 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag, wenn institutioneller oder lokaler Standard) (Tag 1 bis 7)</p> <p>und</p> <p>Daunorubicin i.v. 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag (Tag 1, 2 und 3)</p> <p>ODER</p> <p>Idarubicin i.v. 12 mg/m<sup>2</sup>/Tag (Tag 1, 2 und 3)</p> <p>anschließend</p> <p>Quizartinib per os (p.o.) 40 mg/Tag (Tag 8 bis 21)</p>	<p>“7+3” Chemotherapieschema: Cytarabin i.v. 100 mg/m<sup>2</sup>/Tag (bzw. 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag, wenn institutioneller oder lokaler Standard) (Tag 1 bis 7)</p> <p>und</p> <p>Daunorubicin i.v. 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag (Tag 1, 2 und 3)</p> <p>ODER</p> <p>Idarubicin i.v. 12 mg/m<sup>2</sup>/Tag (Tag 1, 2 und 3)</p> <p>anschließend</p> <p>Placebo p.o. 40 mg/Tag (Tag 8 bis 21)</p>	<p>Nach Ermessen der Prüffärzt*innen konnte ein zweiter Induktionszyklus bis zu 60 Tage nach Tag 1 des ersten Induktionszyklus beginnen. In diesem Fall musste während der gesamten Induktionsphase das gleiche Anthrazyklin (Daunorubicin oder Idarubicin) verwendet werden.</p> <p>Bei gleichzeitiger Gabe starker P450 (CYP) 3A4-Inhibitoren wurde die Dosis von Quizartinib/Placebo auf 20 mg reduziert. In der Erhaltungsphase wurde die Dosis ab Tag 16 auf 30 mg reduziert.</p> <p>Während der Konsolidierungsphase waren die Patient*innen nicht verpflichtet einen vollständigen Zyklus zu absolvieren, wenn sie diesen nicht vertragen haben.</p> <p>Im Fall von UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten, konnte die Dosis reduziert oder die Therapie unterbrochen werden.</p> <p>In der Erhaltungsphase wurde die Therapie mit dem Studienmedikament für bis zu 36 Zyklen nach der Induktion oder Konsolidierung fortgesetzt, bis ein Rückfall, der Beginn einer nicht im Protokoll festgelegten AML-Behandlung, der Tod, eine inakzeptable Toxizität, die Beendigung der Studie oder das</p>
	Zweiter Induktionszyklus (optional)	<p>“7+3” Chemotherapieschema:</p>	<p>“7+3” Chemotherapieschema:</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Phase	Quizartinib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		Cytarabin i.v. 100 mg/m <sup>2</sup> /Tag (bzw. 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag, wenn institutioneller oder lokaler Standard) (7 Tage)	Cytarabin i.v. 100 mg/m <sup>2</sup> /Tag (bzw. 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag, wenn institutioneller oder lokaler Standard) (7 Tage)	Ende der Behandlung mit dem Studienmedikament eintrat, je nachdem, was zuerst eintrat.
		und	und	
		Daunorubicin i.v. 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag (3 Tage)	Daunorubicin i.v. 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag (3 Tage)	
		ODER	ODER	
		Idarubicin i.v. 12 mg/m <sup>2</sup> /Tag (3 Tage)	Idarubicin i.v. 12 mg/m <sup>2</sup> /Tag (3 Tage)	
		anschließend	anschließend	
		Quizartinib p.o. 40 mg/Tag (Tag 8 bis 21)	Placebo p.o. 40 mg/Tag (Tag 8 bis 21)	
		ODER	ODER	
		<u>“5+2” Chemotherapieschema:</u> Cytarabin i.v. 100 mg/m <sup>2</sup> /Tag (bzw. 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag, wenn institutioneller oder lokaler Standard) (5 Tage)	<u>“5+2” Chemotherapieschema:</u> Cytarabin i.v. 100 mg/m <sup>2</sup> /Tag (bzw. 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag, wenn institutioneller oder lokaler Standard) (5 Tage)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Phase	Quizartinib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		und	und	
		Daunorubicin i.v. 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag (2 Tage)	Daunorubicin i.v. 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag (2 Tage)	
		ODER	ODER	
		Idarubicin i.v. 12 mg/m <sup>2</sup> /Tag (2 Tage)	Idarubicin i.v. 12 mg/m <sup>2</sup> /Tag (2 Tage)	
		anschließend	anschließend	
		Quizartinib p.o. 40 mg/Tag (Tag 6 bis 19)	Placebo p.o. 40 mg/Tag (Tag 6 bis 19)	
	Konsolidierung bis zu 4 Zyklen	<u>Drei mögliche Optionen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie, nachfolgend 14 Tage Quizartinib</li> <li>• Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (Allo-HSZT)</li> <li>• Chemotherapie, nachfolgend 14 Tage Quizartinib, nachfolgend allo-HSZT</li> </ul>	<u>Drei mögliche Optionen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie, nachfolgend 14 Tage Placebo</li> <li>• Allo-HSZT</li> <li>• Chemotherapie, nachfolgend 14 Tage Placebo, nachfolgend allo-HSZT</li> </ul>	
		<u>Chemotherapieschema:</u> Patient*innen < 60 Jahre: Cytarabin i.v. 3 g/m <sup>2</sup>	<u>Chemotherapieschema:</u> Patient*innen < 60 Jahre: Cytarabin i.v. 3 g/m <sup>2</sup>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Phase	Quizartinib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		(alle 12 Stunden für insgesamt 6 Dosen; an Tag 1, 3 und 5)  Patient*innen ≥ 60 Jahre: Cytarabin i.v. 1,5 g/m <sup>2</sup> (alle 12 Stunden für insgesamt 6 Dosen; an Tag 1, 3 und 5)  <u>Quizartinib:</u> p.o. 40 mg/Tag (Tag 6 bis 19)	(alle 12 Stunden für insgesamt 6 Dosen; an Tag 1, 3 und 5)  Patient*innen ≥ 60 Jahre: Cytarabin i.v. 1,5 g/m <sup>2</sup> (alle 12 Stunden für insgesamt 6 Dosen; an Tag 1, 3 und 5)  <u>Placebo:</u> p.o. 40 mg/Tag (Tag 6 bis 19)	
	Erhaltung bis zu 36 Zyklen	Quizartinib p.o. 30 mg/Tag (Zyklus 1, Tag 1-15) Danach: 60 mg/Tag	Placebo p.o. 30 mg/Tag (Zyklus 1, Tag 1-15) Danach: 60 mg/Tag	
Abkürzungen: 5+2: Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 5 + Anthrazyklin an zwei Tagen; 7+3: Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 7 + Anthrazyklin an drei Tagen; AML: Akute myeloische Leukämie; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; i.v.: intravenös; mg: Milligramm; m: Meter; p.o.: per os; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis				



Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Disposition der Patient\*innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib (N = 268)	Placebo (N = 271)
<b>Disposition der Patient*innen, n (%)</b>		
Randomisiert	268 (100,0)	271 (100,0)
Noch unter Therapie	32 (11,9)	26 (9,6)
<b>Induktionsphase</b>		
Eingetreten (Sicherheitspopulation)	265 (100,0)	268 (100,0)
Therapie abgebrochen <sup>a</sup>	92 (34,7)	93 (34,7)
Gründe für den Abbruch der Therapie, n (%) <sup>b</sup>		
Refraktäre Erkrankung	41 (44,6)	70 (75,3)
UE	28 (30,4)	11 (11,8)
Entscheidung der Patient*innen	11 (12,0)	6 (6,5)
Entscheidung der Prüffärz*innen	4 (4,3)	2 (2,2)
Rezidiv	2 (2,2)	3 (3,2)
Nicht protokollgemäße AML-Therapie	2 (2,2)	0 (0,0)
Lost to Follow-up	1 (1,1)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	1 (1,1)
Anderer Grund	3 (3,3)	0 (0,0)
<b>Konsolidierungsphase</b>		
Eingetreten <sup>a</sup>	173 (65,3)	175 (65,3)
Therapie abgebrochen <sup>a</sup>	57 (21,5)	83 (31,0)
Gründe für den Abbruch der Therapie, n (%) <sup>b</sup>		
UE	11 (19,3)	5 (6,0)
Entscheidung der Patient*innen	6 (10,5)	13 (15,7)
Entscheidung der Prüffärz*innen	3 (5,3)	4 (4,8)
Rezidiv	19 (33,3)	38 (45,8)
Nicht protokollgemäße AML-Therapie	3 (5,3)	2 (2,4)
Nicht Erfüllung der Fortführungskriterien	5 (8,8)	11 (13,3)
Anderer Grund	10 (17,5)	10 (12,0)
<b>Erhaltungsphase</b>		
Eingetreten <sup>a</sup>	116 (43,8)	92 (34,3)
Therapie abgeschlossen <sup>a</sup>	21 (7,9)	23 (8,6)
Therapie abgebrochen <sup>a</sup>	63 (23,8)	43 (16,0)
Gründe für den Abbruch der Therapie, n (%) <sup>b</sup>		
UE	19 (30,2)	7 (16,3)

<b>QuANTUM-First</b>	<b>Quizartinib (N = 268)</b>	<b>Placebo (N = 271)</b>
Entscheidung der Patient*innen	8 (12,7)	4 (9,3)
Entscheidung der Prüffärzt*innen	3 (4,8)	1 (2,3)
Rezidiv	23 (36,5)	24 (55,8)
Schwangerschaft	0 (0,0)	1 (2,3)
Nicht protokollgemäße AML-Therapie	7 (11,1)	4 (9,3)
Nicht Erfüllung der Fortführungskriterien	0 (0,0)	1 (2,3)
Anderer Grund	3 (4,8)	1 (2,3)
<b>Langzeitnachbeobachtung</b>		
Eingetreten <sup>a</sup>	225 (84,9)	239 (89,2)
<b>Analysepopulationen</b>		
ITT-Population	268 (100,0)	271 (100,0)
Sicherheitspopulation	265 (98,9)	268 (98,9)
Per-Protokoll Analyse-Set	265 (98,9)	266 (98,2)
<p>a: Prozentzahlen beziehen sich auf die Sicherheitspopulation.  b: Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Patient*innen, die die Therapie in der jeweiligen Phase abgebrochen haben.  Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patient*innen;  RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Behandlungsdauer sowie Ausmaß der Exposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

<b>QuANTUM-First</b>	<b>Quizartinib (N = 265)</b>	<b>Placebo (N = 268)</b>
<b>Behandlungsdauer <sup>a</sup> (Wochen) in Sicherheitspopulation</b>		
Mittelwert (SD)	40,99 (52,558)	33,95 (49,135)
Median (Minimum; Maximum)	10,71 (0,1; 184,1)	9,50 (0,4; 181,9)
<b>Adjustierte Behandlungsdauer <sup>b</sup> (Wochen) in Sicherheitspopulation</b>		
Mittelwert (SD)	36,48 (50,294)	29,74 (46,591)
Median (Minimum; Maximum)	6,00 (0,1; 170,1)	6,00 (0,3; 155,9)
<b>Kumulative Dosis <sup>c</sup> (mg)</b>		
Mittelwert (SD)	10.081,5 (14.908,20)	10.435,8 (17.857,74)
Median (Minimum; Maximum)	1.640,0 (20; 63.310)	1.140,0 (40; 63.890)
<b>Dosisintensität <sup>d</sup> (mg/Tag)</b>		
Mittelwert (SD)	36,51 (10,180)	38,38 (12,075)
Median (Minimum; Maximum)	40,00 (11,74; 58,70)	40,00 (16,43; 59,17)

QuANTUM-First	Quizartinib (N = 265)	Placebo (N = 268)
<b>Relative Dosisintensität<sup>e</sup> (%)</b>		
Mittelwert (SD)	94,18 (25,906)	99,96 (18,234)
Median (Minimum; Maximum)	100,00 (20,97; 207,14)	100,00 (40,46; 200,00)
<b>Anzahl der erhaltenen Zyklen</b>		
Mittelwert (SD)	10,3 (12,52)	8,8 (11,87)
Median (Minimum; Maximum)	3,0 (1; 42)	3,0 (1; 41)
<p>Während der Induktions- und Konsolidierungsphase wurden die Patient*innen in jedem 28-Tage-Zyklus 14 Tage lang mit dem Studienmedikament (Quizartinib oder Placebo) behandelt; in der restlichen Zeit des Zyklus nahmen die Patient*innen kein aktives Medikament ein. Daher wird die Gesamtbehandlungsdauer (vom Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament bis zur letzten Dosis, einschließlich der Zeit, in der das Studienmedikament nicht eingenommen wurde) durch die adjustierte Behandlungsdauer (Behandlungsdauer ohne die geplanten Tage ohne Studienmedikament) ergänzt.</p> <p>a: Behandlungsdauer (Tage) für jede Phase = Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1 innerhalb jeder Phase. Behandlungsdauer (Tage) insgesamt = Summe der Behandlungsdauer (Tage) in 3 Phasen.</p> <p>b: Die adjustierte Behandlungsdauer (Tage) für jede Phase ist die Behandlungsdauer abzüglich der geplanten medikamentenfreien Tage in jeder Phase. Adjustierte Behandlungsdauer (Tage) insgesamt = Summe der adjustierten Behandlungsdauer (Tage) in 3 Phasen.</p> <p>c: Kumulative Dosis (mg) = kumulative Menge des verabreichten Medikaments.</p> <p>d: Dosisintensität (mg/Tag) = kumulative Dosis/adjustierte Behandlungsdauer in Tagen.</p> <p>e: Relative Dosisintensität (%) = Dosisintensität/geplante Dosisintensität × 100.</p> <p>Abkürzungen: mg: Milligramm; N: Anzahl der Patient*innen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika, und Baseline- und krankheitsspezifische Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

QuANTUM-First	Quizartinib (N = 268)	Placebo (N = 271)
<b>Alter<sup>a</sup> (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	53,6 (13,07)	54,3 (12,81)
Median (Minimum; Maximum)	56,0 (23; 75)	56,0 (20; 75)
<b>Alterskategorien, n (%)</b>		
< 60 Jahre	161 (60,1)	162 (59,8)
≥ 60 Jahre	107 (39,9)	109 (40,2)
≥ 60, < 65 Jahre	37 (13,8)	44 (16,2)
≥ 65 Jahre	70 (26,1)	65 (24,0)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	124 (46,3)	121 (44,6)
Weiblich	144 (53,7)	150 (55,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>QuANTUM-First</b>	<b>Quizartinib (N = 268)</b>	<b>Placebo (N = 271)</b>
<b>Region, n (%)</b>		
Nordamerika	16 (6,0)	18 (6,6)
Europa	163 (60,8)	163 (60,1)
Asien/andere	89 (33,2)	90 (33,2)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Asiatisch	80 (29,9)	78 (28,8)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (0,7)	5 (1,8)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0,0)	1 (0,4)
Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	159 (59,3)	163 (60,1)
Andere	27 (10,1)	24 (8,9)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch/Latino	7 (2,6)	15 (5,5)
Nicht Hispanisch/nicht Latino	236 (88,1)	234 (86,3)
Nicht berichtet	25 (9,3)	22 (8,1)
<b>Körpergewicht (kg)</b>		
Mittelwert (SD)	72,25 (15,844)	74,21 (17,796)
Median (Minimum; Maximum)	70,0 (36,8; 125,0)	71,0 (42,0; 151,6)
<b>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</b>		
n	265	268
Mittelwert (SD)	1,79 (0,209)	1,81 (0,223)
Median (Minimum; Maximum)	1,80 (1,2; 2,5)	1,80 (1,4; 2,6)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n	268	269
Mittelwert (SD)	25,86 (5,016)	26,67 (5,881)
Median (Minimum; Maximum)	25,08 (15,5; 46,5)	25,96 (15,3; 62,3)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>		
< 18,5	9 (3,4)	7 (2,6)
18,5 bis < 25	123 (45,9)	109 (40,2)
25 bis < 30	94 (35,1)	99 (36,5)
≥ 30	42 (15,7)	54 (19,9)
Fehlend	0 (0,0)	2 (0,7)
<b>ECOG-PS, n (%)</b>		
0	87 (32,5)	98 (36,2)
1	134 (50,0)	136 (50,2)
2	47 (17,5)	36 (13,3)

<b>QuANTUM-First</b>	<b>Quizartinib (N = 268)</b>	<b>Placebo (N = 271)</b>
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,4)
<b>Wahl der Anthrazykline, n (%)</b>		
Daunorubicin	124 (46,3)	95 (35,1)
Daunorubicin, Idarubicin <sup>b</sup>	0 (0,0)	2 (0,7)
Idarubicin	144 (53,7)	173 (63,8)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,4)
<b>Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung <sup>c</sup> (Wochen)</b>		
Mittelwert (SD)	1,98 (0,790)	1,96 (0,926)
Median (Minimum; Maximum)	1,86 (0,9; 5,3)	1,71 (1,0; 9,1)
<b>Hämatologische Vorerkrankung, n (%)</b>		
Ja	25 (9,3)	16 (5,9)
MDS	18 (6,7)	9 (3,3)
Andere	7 (2,6)	7 (2,6)
Nein	243 (90,7)	255 (94,1)
<b>WHO-Klassifikation <sup>d</sup>, n (%)</b>		
AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien	216 (80,6)	222 (81,9)
AML mit Myelodysplasie-bedingten Veränderungen	23 (8,6)	16 (5,9)
Therapiebedingte myeloische Neoplasien	0 (0,0)	0 (0,0)
AML nicht anders kategorisiert	187 (69,8)	204 (75,3)
Myeloisches Sarkom	0 (0,0)	1 (0,4)
<b>Risikostatus mit spezifischen zytogenetischen Merkmalen <sup>e</sup>, n (%)</b>		
Günstig	14 (5,2)	19 (7,0)
Intermediär	197 (73,5)	193 (71,2)
Ungünstig	19 (7,1)	27 (10,0)
Unbekannt	38 (14,2)	31 (11,4)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,4)
<b>FLT3-ITD-Mutationsstatus durch zentrale Labortestung, n (%)</b>		
Positiv	267 (99,6)	271 (100,0)
Negativ	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>FLT3-ITD VAF durch zentrale Labortestung (FLT3-ITD/Gesamt-FLT3) <sup>f</sup>, n (%)</b>		
0 bis < 3 %	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 3 bis ≤ 25 %	94 (35,1)	98 (36,2)
> 25 bis ≤ 50 %	143 (53,4)	138 (50,9)
> 50 %	30 (11,2)	35 (12,9)
> 25 %	173 (64,6)	173 (63,8)

QuANTUM-First	Quizartinib (N = 268)	Placebo (N = 271)
Unbekannt	1 (0,4)	0 (0,0)
<b>Leukozytenzahl bei Diagnose der AML, n (%)</b>		
< 40 × 10 <sup>9</sup> /l	135 (50,4)	137 (50,6)
≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l	133 (49,6)	134 (49,4)
<b>Knochenmark-Blastenzahl zu Studienbeginn <sup>g</sup> (10<sup>9</sup>/l)</b>		
n	265	266
Mittelwert (SD)	66,91 (23,834)	67,60 (23,749)
Median (Minimum; Maximum)	72,0 (0,0; 98,6)	75,0 (0,0; 98,0)
<b>Absolute Neutrophilenzahl zu Studienbeginn (10<sup>9</sup>/l)</b>		
n	257	264
Mittelwert (SD)	0,60 (1,827)	0,44 (1,300)
Median (Minimum; Maximum)	0,10 (0,0; 19,3)	0,10 (0,0; 17,0)
<b>Thrombozytenzahl zu Studienbeginn (10<sup>9</sup>/l)</b>		
n	267	269
Mittelwert (SD)	28,76 (22,137)	31,27 (33,942)
Median (Minimum; Maximum)	22,00 (3,0; 136,0)	23,00 (3,0; 387,0)
<b>Mutiertes NPM1 <sup>h</sup>, n (%)</b>	142 (53,0)	140 (51,7)
<b>Mutiertes CEBPA <sup>h,i</sup>, n (%)</b>	61 (22,8)	65 (24,0)
<p>Der Wert zu Studienbeginn ist definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments.</p> <p>a: Das Alter in Jahren wird anhand des Geburtsdatums und des Datums der Einwilligung nach Aufklärung berechnet.</p> <p>b: Idarubicin in Zyklus 1 und Daunorubicin in Zyklus 2.</p> <p>c: Die Dauer der Erkrankung ist definiert als (Datum der Randomisierung – Diagnosedatum + 1) / 7.</p> <p>d: Einige Patient*innen wurden in mehr als einer Kategorie aufgeführt.</p> <p>e: Günstig: inv(16), t(16;16), t(8;21), t(15;17); intermediär: normal, +8, +6, -y; ungünstig: del5q, -5, del7q, -7, komplex.</p> <p>f: FLT3-ITD VAF bezieht sich auf das Allelverhältnis von FLT3-ITD/Gesamt-FLT3.</p> <p>g: Knochenmark-Blastenzahl zu Studienbeginn, wie im Electronic Data Capture-System anhand von Aspiraten erfasst, falls verfügbar; andernfalls anhand von Biopsiedaten.</p> <p>h: Die NPM1- und CEBPA-Daten basieren auf den zentralen Navigate-Daten.</p> <p>i: Bewertung der CEBPA-Mutation nach Vorliegen aller Mutationen. In einer Post-hoc-Analyse wiesen 18 (6,7 %) bzw. 20 (7,4 %) Patient*innen in der Quizartinib- bzw. Placebo-Gruppe CEBPA-Einzelmutationen und 9 (3,4 %) bzw. 4 (1,5 %) Patient*innen CEBPA-Doppelmutationen auf.</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; BMI: Body-Mass-Index; CEBPA: CCAAT/enhancer binding protein alpha; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FLT3-ITD: FMS-like tyrosine kinase 3 Internal Tandem Duplication; g: Gramm; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; l: Liter; m: Meter; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; N: Anzahl der Patient*innen; n: Anzahl Patient*innen mit Ereignis; NPM1: Nucleophosmin; SD: Standardabweichung; VAF: Allelfrequenz; WHO: World Health Organization</p>		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

## **QuANTUM-First**

### ***Studiendesign***

Die Studie QuANTUM-First ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Quizartinib mit einer Behandlung mit Placebo (jeweils verabreicht mit Standard-Induktions- und Konsolidierungstherapie, dann als Erhaltungstherapie für bis zu 36 Zyklen) bei Patienten zwischen 18 und 75 Jahre mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML verglichen wurde. Durchgeführt wurde die Studie in 193 Zentren in verschiedenen Ländern der Welt. Patient\*innen wurden im Verhältnis 1 : 1 in den Quizartinib-Arm und den Vergleichsarm randomisiert, wobei die Randomisierung stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Anzahl der Leukozyten zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (<  $40 \times 10^9/l$ ,  $\geq 40 \times 10^9/l$ ) erfolgte.

In beiden Armen wurden die Patient\*innen mit einer Standard-Induktions- und Konsolidierungstherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie behandelt. Der erste Zyklus der Induktionstherapie bestand aus 100 bzw. 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag Cytarabin i.v. und 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag Daunorubicin i.v. oder 12 mg/m<sup>2</sup>/Tag Idarubicin i.v. an den Tagen 1,2 und 3, gefolgt von 40 mg/Tag Quizartinib/Placebo p.o. für 14 Tage. Im optionalen zweiten Zyklus wurden die Patient\*innen in Absprache mit den Prüfarzt\*innen entweder mit einem „7+3“ oder „5+2“ Chemotherapieschema behandelt. Das „7+3“ Chemotherapieschema bestand aus 100 bzw. 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag Cytarabin i.v. für 7 Tage gefolgt von 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag Daunorubicin i.v. oder 12 mg/m<sup>2</sup>/Tag Idarubicin i.v. für 3 Tage. Anschließend erhielten die Patient\*innen 40 mg/Tag Quizartinib/Placebo p.o. für 14 Tage. Patient\*innen, die das „5+2“ Chemotherapieschema erhielten, wurden mit 100 bzw. 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag Cytarabin i.v. für 5 Tage und mit 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag Daunorubicin i.v. oder mit 12 mg/m<sup>2</sup>/Tag Idarubicin i.v. für 2 Tage behandelt. Anschließend erhielten die Patient\*innen für 14 Tage 40 mg/Tag Quizartinib/Placebo p.o.

Nach erfolgter Induktionsphase traten die Patient\*innen in die Konsolidierungsphase ein. In dieser Phase erhielten die Patient\*innen entweder Chemotherapie mit Cytarabin und Quizartinib/Placebo für bis zu 4 Zyklen, Chemotherapie mit Cytarabin und Quizartinib/Placebo mit

anschließender allo-HSZT oder eine allo-HSZT. Die Konsolidierungschemotherapie bestand für Patient\*innen < 60 Jahre aus 3 g/m<sup>2</sup> Cytarabin i.v. (alle 12 Stunden für insgesamt zu 6 Dosen) an Tag 1, 3 und 5. Patient\*innen ≥ 60 Jahre bekamen die Hälfte der Dosis von Cytarabin (1,5 g/m<sup>2</sup>). Ab Tag 6 bis Tag 19 erhielten alle Patient\*innen, die Cytarabin erhalten haben, 40 mg/Tag Quizartinib/Placebo p.o. Die Patient\*innen mussten nicht alle Zyklen der Konsolidierungschemotherapie absolvieren. In der Erhaltungsphase wurden die Patient\*innen für bis zu 36 Zyklen mit anfangs 30 mg/Tag Quizartinib/Placebo p.o. an den Tagen 1-15 und anschließend 60 mg/Tag Quizartinib/Placebo p.o. behandelt. Die Erhaltungstherapie wurde so lange fortgesetzt, bis ein Rückfall, der Beginn einer nicht im Protokoll festgelegten AML-Behandlung, der Tod, eine inakzeptable Toxizität, die Beendigung der Studie oder das Ende der Behandlung mit dem Studienmedikament eintrat, je nachdem, was zuerst eintrat.

Bei gleichzeitiger Gabe starker CYP3A4-Inhibitoren, wurde die Dosis von Quizartinib/Placebo in der Induktions- und Konsolidierungsphase auf 20 mg und in der Erhaltungsphase auf 30 mg reduziert. Im Fall von UE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation auftraten, konnte die Dosis reduziert oder die Therapie unterbrochen werden.

Die Wirksamkeit von Quizartinib im Vergleich zu Placebo wurde anhand des primären Endpunkts OS und der sekundären Endpunkte, wie EFS, weiteren Endpunkte der Remission und patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS) untersucht. Die Beurteilung der Sicherheit erfolgte anhand der Erfassung von UE.

### ***Studienpopulation***

In der Studie QuANTUM-First wurden insgesamt 539 Patient\*innen randomisiert, 268 davon in den Quizartinib-Arm und 271 in den Vergleichsarm (ITT-Population). Behandelt mit der ihnen zugeteilten Studienmedikation wurden 265 Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 268 Patient\*innen im Vergleichsarm (Sicherheitspopulation).

Die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogene Zielpopulation entspricht der Studienpopulation.

### ***Disposition, Beobachtungs- und Behandlungsdauer***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 13.08.2021 hatten in der Induktionsphase 92 Patient\*innen im Quizartinib-Arm die Behandlung abgebrochen (34,7 %), im Vergleichsarm waren es 93 Patient\*innen (34,7 %). Die drei häufigsten Gründe für den Abbruch waren eine Progression der Erkrankung (44,6 % im Quizartinib-Arm, 75,3 % im Vergleichsarm), gefolgt vom Auftreten von UE (30,4 % im Quizartinib-Arm, 11,8 % im Vergleichsarm) und der Entscheidung der Patient\*innen (12,0 % im Quizartinib-Arm, 6,5 % im Vergleichsarm).

Nach der Induktionsphase traten 173 der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 175 der Patient\*innen im Vergleichsarm in die Konsolidierungsphase ein. Davon beendeten 57 (21,5 %) der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 83 (31,0 %) der Patient\*innen im Vergleichsarm die Therapie. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren ein Rezidiv (33,3 % im Quizartinib-Arm, 45,8 % im Vergleichsarm), das Auftreten von UE (19,3 % im Quizartinib-



Arm, 6,0 % im Vergleichsarm) und die Entscheidung der Patient\*innen (10,5 % im Quizartinib-Arm, 15,7 % im Vergleichsarm).

116 (43,8 %) Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 92 (34,3 %) Patient\*innen im Vergleichsarm gingen in die Erhaltungsphase über. Von diesen schlossen 21 (7,9 %) der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 23 (8,6 %) der Patient\*innen im Vergleichsarm die Behandlung ab. 63 (23,8 %) Patient\*innen brachen die Behandlung im Quizartinib-Arm ab, im Vergleichsarm waren es 43 (16,0 %) Patient\*innen. Dabei waren Rezidiv (36,5 % im Quizartinib-Arm, 55,8 % im Vergleichsarm), das Auftreten von UE (30,2 % im Quizartinib-Arm, 16,3 % im Vergleichsarm) und die Entscheidung der Patient\*innen (12,7 % im Quizartinib-Arm, 9,3 % im Vergleichsarm) die drei häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 13.08.2021 waren noch 32 (11,9 %) Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 26 (9,6 %) Patient\*innen im Vergleichsarm unter Behandlung.

Insgesamt traten 225 (84,9 %) Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 239 (89,2 %) Patient\*innen im Vergleichsarm in die Langzeitnachbeobachtung ein.

Im Median wurden Patient\*innen 10,71 Wochen mit Quizartinib behandelt, wobei die minimale Behandlungsdauer bei 0,1 Wochen und die maximale Behandlungsdauer bei 184,1 Wochen lag. Eine ähnliche mediane Behandlungsdauer lag in dem Vergleichsarm (9,50 Wochen) vor, mit einer minimalen Behandlungsdauer von 0,4 Wochen und einer maximalen Behandlungsdauer von 181,9 Wochen.

#### *Demografische Charakteristika und allgemeine Baseline-Charakteristika*

Zwischen den Behandlungsgruppen gab es bezüglich der demografischen Charakteristika im Allgemeinen keine wesentlichen Unterschiede. Das mediane Alter lag in beiden Armen bei 56,0 Jahren. Ungefähr 60 % der Patient\*innen (60,1 % im Quizartinib-Arm, 59,8 % im Vergleichsarm) waren jünger als 60 Jahre. 53,7 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 55,4 % der Patient\*innen im Vergleichsarm waren weiblich. Es stammten 60,8 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 60,1 % im Vergleichsarm aus Europa. In beiden Armen waren 33,2 % der Patient\*innen aus Asien und anderen Regionen. Dies war damit die zweithäufigste Region. Aus Nordamerika kamen 6,0 % der zu Quizartinib randomisierten Patient\*innen und 6,6 % der zu Placebo randomisierten Patient\*innen. 59,7 % der Studienpopulation waren kaukasisch (59,3 % im Quizartinib-Arm, 60,1 % im Vergleichsarm). Der größte Anteil der Patient\*innen war nicht hispanisch bzw. nicht Latinos (88,1 % des Quizartinib-Armes und 86,3 % des Vergleichsarmes). Der mediane Body-Mass-Index (BMI) der Patient\*innen im Quizartinib-Arm lag bei 25,08 kg/m<sup>2</sup>, im Vergleichsarm bei 25,96 kg/m<sup>2</sup>. Der Anteil der Patient\*innen mit einem ECOG-Performance Status von 1 war über beide Arme hinweg gleich (50,0 % im Quizartinib-Arm, 50,2 % im Vergleichsarm). 32,5 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 36,2 % der Patient\*innen im Vergleichsarm hatten einen ECOG-Performance Status von 0. Einen ECOG-Performance Status von 2 wiesen 17,5 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 13,3 % der Patient\*innen im Vergleichsarm.

### *Krankheitsspezifische Charakteristika*

Auch die Verteilungen der krankheitsspezifischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Die Zeit zwischen der Diagnose und dem Studienbeginn betrug im Quizartinib-Arm 1,86 Monate und im Vergleichsarm 1,71 Monate. Die Hälfte der Patient\*innen (50,4 % im Quizartinib-Arm, 50,6 % im Vergleichsarm) hatten bei Diagnose der AML eine Leukozytenzahl von weniger als  $40 \times 10^9/l$ . Im Quizartinib-Arm wiesen die Patient\*innen zu Studienbeginn eine mediane Knochenmark-Blastenzahl von  $72,0 \times 10^9/l$ , eine mediane absolute Neutrophilenzahl von  $0,10 \times 10^9/l$  und eine mediane Thrombozytenzahl von  $22,00 \times 10^9/l$  auf. Ähnlich dazu konnte bei den Patient\*innen im Vergleichsarm bei Studienbeginn eine mediane Knochenmark-Blastenzahl von  $75,0 \times 10^9/l$ , eine mediane absolute Neutrophilenzahl von  $0,10 \times 10^9/l$  und eine mediane Thrombozytenzahl von  $23,00 \times 10^9/l$  bestimmt werden. Daunorubicin nahmen 46,3 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm bzw. 35,1 % der Patient\*innen im Vergleichsarm ein. Im Gegensatz dazu wurden 53,7 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 63,8 % der Patient\*innen im Vergleichsarm mit Idarubicin behandelt. Nur 2 (0,7 %) Patient\*innen im Vergleichsarm erhielten eine Behandlung mit Daunorubicin und Idarubicin.

Die meisten Patient\*innen (90,7 % im Quizartinib-Arm, 94,1 % im Vergleichsarm) wiesen keine hämatologischen Vorerkrankungen auf. Der überwiegende Anteil an Patient\*innen in beiden Studienarmen (80,6 % im Quizartinib-Arm, 81,9 % im Vergleichsarm) hatten eine AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien sowie eine AML, die nicht anders kategorisiert werden konnte (69,7 % im Quizartinib-Arm, 75,3 % im Vergleichsarm). Zusätzlich dazu wiesen die meisten Patient\*innen intermediäre zytogenetische Merkmale auf (73,5 % im Quizartinib-Arm, 71,2 % im Vergleichsarm). Während für alle Patient\*innen im Vergleichsarm ein positiver Nachweis auf eine FLT3-ITD-Mutation vorlag, gab es im Quizartinib-Arm eine Person (0,4 %) mit FLT3-ITD-Mutation Status unbekannt. 53,4 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 50,9 % der Patient\*innen im Vergleichsarm mit FLT3-ITD-Mutation wiesen eine FLT3-ITD Allelfrequenz im Bereich 25 bis 50 % auf. Zusätzlich zur FLT3-ITD-Mutation konnte bei 53,0 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und bei 51,7 % der Patient\*innen im Vergleichsarm eine NPM1-Mutation identifiziert werden. Neben dieser Mutation konnte bei knapp einem Viertel der Patient\*innen (22,8 % im Quizartinib-Arm, 24,0 % im Vergleichsarm) eine zusätzliche CEBPA-Mutation bestimmt werden.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studie QuANTUM-First sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Studienpopulation entspricht hinsichtlich der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Zielpopulation in Deutschland.

### ***Demografische Charakteristika und allgemeine Baseline-Charakteristika***

Das mediane Alter von Erwachsenen Patient\*innen mit neu diagnostizierter AML betrug in der Registerstudie der Deutsch-Österreichischen AML-Studiengruppe 65 Jahre (34). Im Gegensatz dazu betrug das mediane Alter der Studienpopulation 56,0 Jahren. Trotzdem lassen die eingeschlossenen Patienten Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext zu, da sowohl

Patient\*innen zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen wurden als auch Quizartinib in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie verabreicht wurde und die Eignung für eine intensive Chemotherapie mit dem Alter abnimmt (34).

Die Studie QuANTUM-First wurde in Europa, Nordamerika und Asien durchgeführt, was sich auch in den Angaben zur Ethnie und Abstammung widerspiegelt. So waren mehr als die Hälfte der Patient\*innen in beiden Studienarmen kaukasisch (59,7 %) oder hatte eine asiatische (29,3 %) Abstammung. Die Mehrheit der Patienten wiesen eine nicht hispanisch/nicht Latino (87,2 %)-Ethnie auf. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch den hohen Anteil an Patient\*innen aus Europa bzw. aus Ländern mit einem vergleichbar hohen Versorgungsstandard gegeben.

### ***Krankheitsspezifische Charakteristika***

Patienten mit FLT3-ITD-positiver AML weisen häufig gleichzeitig eine NPM1-Mutation auf. Das Ergebnis des schwedischen AML-Registers ergab, dass von 356 Patient\*innen mit FLT3-ITD-AML 57 % gleichzeitig eine NPM1-Mutation aufwiesen (35). In der Studienpopulation wurden 53,0 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 51,7 % der Patient\*innen im Vergleichsarm mit einer gleichzeitigen Mutation im FLT3-ITD- und NPM1-Gen eingeschlossen. Daher besitzt die Studienpopulation eine ähnliche Rate gleichzeitiger NPM1-Mutationen im Vergleich zur realen Population und spiegelt somit den Versorgungsalltag in Deutschland wider.

Gemäß der ELN-Risikostratifizierung nach genetischen Kriterien werden Patienten mit FLT3-ITD-positiver AML (ohne genetische Läsionen mit ungünstigem Risiko) als Patienten mit intermediärem Risiko eingestuft (2). Im Zusammenhang dazu besitzen 72,4 % der in die QuANTUM-First Studie eingeschlossenen Patient\*innen ein intermediäres Risiko. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die ELN-Risikostratifizierung gemäß dem Praxisalltag in Deutschland umgesetzt wurde.

### ***Zulassung auf Basis der Studie QuANTUM-First erteilt***

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) und die europäische Zulassungsbehörde EMA haben auf Basis der Studie QuANTUM-First die Zulassung für die Anwendung von Quizartinib bei westlichen Populationen erteilt (36, 37).

In der Gesamtschau sind die Studienergebnisse der Studie QuANTUM-First somit gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
QuANTUM-First	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie QuANTUM-First ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Quizartinib mit einer Behandlung mit Placebo (jeweils verabreicht mit Standard-Induktions- und Konsolidierungstherapie, dann als Erhaltungstherapie für bis zu 36 Zyklen) bei Patient\*innen zwischen 18 und 75 Jahre mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML verglichen wurde. Die Patient\*innen wurden mittels eines Interactive Voice/Web Response System (IXRS) im Verhältnis 1 : 1 in die Behandlungsgruppen Quizartinib oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, Alter und der Anzahl der Leukozyten zum Zeitpunkt der AML-Diagnose. Sowohl Patient\*innen als auch die behandelnden Personen waren hinsichtlich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Zur Reduktion des Verzerrungspotenzials hatte der Sponsor keinen Zugriff auf aggregierte Wirksamkeitsdaten. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Endpunkt	Darstellung in QuANTUM-First
Mortalität	
OS	ja

Endpunkt	Darstellung in QuANTUM-First
<b>Morbidität</b>	
RFS	ja
EFS	ja
Remission	ja
EQ-5D-5L VAS	ja
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen	ja
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	ja
<b>Sicherheit</b>	
Gesamtraten jeglicher UE	ja
UE von besonderem Interesse	ja
UE nach SOC und PT	ja
Abkürzungen: EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OS: Gesamtüberleben; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RFS: Rückfallfreies Überleben; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben aus RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
QuANTUM-First	<p>Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Versterben, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert, an dem bekannt war, dass die Patient*innen noch lebten.</p> <p>Nachverfolgt wurden Patient*innen, die die 30-tägige Sicherheits-Visite absolviert hatten und bei denen kein EFS-Ereignis auftrat, alle 4 Wochen und bei denen ein EFS-Ereignis auftrat, alle 12 Wochen, bis zum Versterben.</p> <p>Die Auswertung des OS im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand der ITT-Population.</p> <p>Zum Vergleich des OS zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Es wurde nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; <math>40 \times 10^9/l</math>, <math>\geq 40 \times 10^9/l</math>) stratifiziert.</p> <p>Es wurde für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven. Der Anteil zensierter Patient*innen mit Zensierungsgrund wurde ebenfalls dargestellt. Darüber hinaus sind Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenswahrscheinlichkeiten und die Differenz der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Behandlungsarmen zu den Zeitpunkten 36 und 48 Monate mit zweiseitigen 95 %-KI angegeben.</p>



Studie	Operationalisierung
	Zur Bestätigung der Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die zu Beginn der Konditionierung für die allo-HSZT (einschließlich sowohl protokollkonformer allo-HSZT als auch nicht protokollkonformer HSZT) zensiert wurde. Dabei wurden die gleichen Analysemethoden wie bei der primären Analyse verwendet. Diese Analyse war präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.08.2021 herangezogen.
Abkürzungen: Allo-HSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; AML: Akute myeloische Leukämie; EFS: Ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; OS: Gesamtüberleben	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QuANTUM-First	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie QuANTUM-First als niedrig eingestuft. Die Studie wurde verblindet durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts OS erfolgte auf der ITT-Population, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268		Placebo N = 271		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Patient*innen mit Ereignis	133 (49,6)	31,9 [21,0; NB]	158 (58,3)	15,1 [13,2; 26,2]	0,78 [0,62; 0,98]	0,0324
Patient*innen zensiert	135 (50,4)		113 (41,7)			
Am Leben	120 (44,8)		103 (38,0)			
Lost to Follow-up	2 (0,7)		1 (0,4)			
Rückzug der Einwilligungserklärung	13 (4,9)		9 (3,3)			
Zensiert zum Zeitpunkt des Beginns der Konditionierung für die HSZT	85 (31,7)	20,8 [14,3; 28,9]	110 (40,6)	12,9 [9,2; 14,7]	0,75 [0,56; 1,01]	0,0550
Patient*innen zensiert	183 (68,3)		161 (59,4)			
Am Leben	29 (10,8)		27 (10,0)			
HSZT	144 (53,7)		128 (47,2)			
Lost to Follow-up	2 (0,7)		1 (0,4)			
Rückzug der Einwilligungserklärung	8 (3,0)		5 (1,8)			

Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l).

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Datenschnitt: 13.08.2021

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

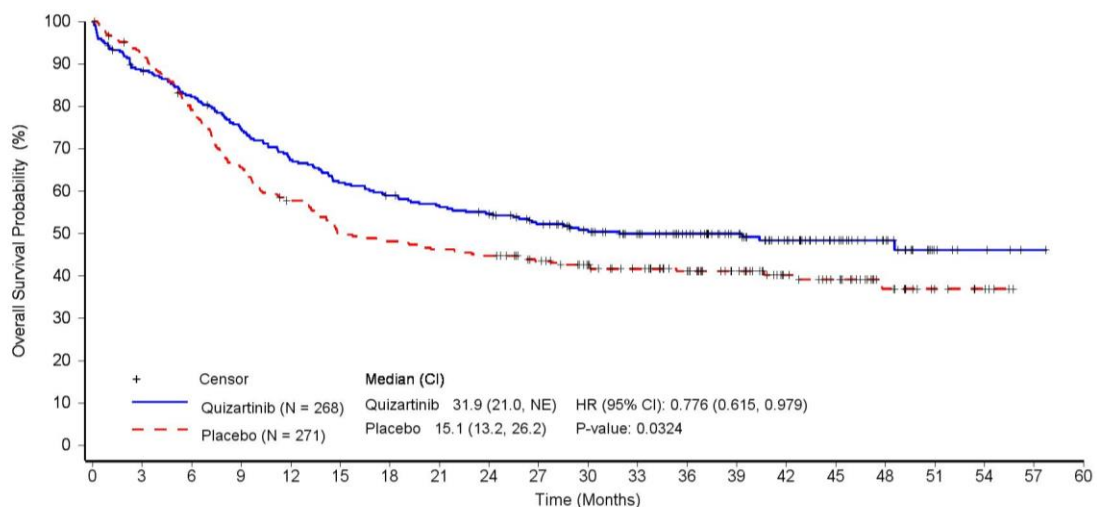
Tabelle 4-22: Kaplan-Meier-Schätzer des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268		Placebo N = 271		Quizartinib vs. Placebo
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	Überlebenswahrscheinlichkeit [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten
<b>Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für OS</b>					
6 Monate		82,3 [77,1; 86,4]		79,1 [73,7; 83,5]	
12 Monate		67,4 [61,3; 72,7]		57,7 [51,6; 63,4]	
24 Monate		54,7 [48,4; 60,5]		44,7 [38,7; 50,6]	
36 Monate	130 (48,5)	49,9 [43,7; 55,9]	155 (57,2)	41,1 [35,0; 47,0]	8,9 [0,3; 17,4]
48 Monate	132 (49,3)	48,4 [41,9; 54,5]	158 (58,3)	37,0 [29,8; 44,2]	11,4 [1,8; 21,0]
<b>Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für OS zensiert zum Zeitpunkt des Beginns der Konditionierung für die HSZT</b>					
6 Monate		81,5 [75,7; 86,1]		78,1 [71,7; 83,2]	
12 Monate		63,9 [55,2; 71,4]		50,8 [42,4; 58,6]	
24 Monate		46,7 [37,2; 55,7]		33,1 [25,0; 41,3]	
36 Monate		39,1 [29,5; 48,6]		26,9 [19,0; 35,5]	
48 Monate		36,5 [26,4; 46,7]		21,4 [12,8; 31,6]	
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: KI wird unter Verwendung einer Normalapproximation für große Stichproben berechnet. Die Varianzen der Kaplan-Meier-Schätzungen werden mithilfe der Greenwood-Formel geschätzt.</p> <p>Datenschnitt: 13.08.2021</p> <p>Abkürzungen: HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Die Behandlung mit Quizartinib führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos zu versterben um 22 % im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98],  $p = 0,0324$ ). Im Quizartinib-Arm verstarben insgesamt 133 Patient\*innen (49,6 %), wobei das mediane OS bei 31,9 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 158 Todesfälle auf (58,3 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 15,1 Monaten. Die Sensitivitätsanalyse, die zu Beginn der Konditionierung für die HSZT zensiert, zeigte (hinsichtlich des HR) vergleichbare, jedoch statistisch nicht signifikante, Ergebnisse: 0,75 [0,56; 1,01],  $p = 0,0550$ ). Das mediane OS lag im Quizartinib-Arm bei 20,8 Monaten und im Placebo-Arm bei 12,9 Monaten. Von den 183 (68,3 %) Patient\*innen im Quizartinib-Arm und 161 (59,4 %) Patient\*innen im Placebo-Arm, die in dieser Analyse zensiert wurden, waren 144 (53,7 %) im Quizartinib-Arm und 128 (47,2 %) im Placebo-Arm für die HSZT zensiert.

Die Wahrscheinlichkeit, 48 Monate zu überleben, lag im Quizartinib-Arm bei 48,4 %, im Placebo-Arm bei 37,0 % mit einer statistisch signifikanten Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit [95 %-KI] um 11,4 %-Punkte [1,8; 21,0]. In der Sensitivitätsanalyse lag die Wahrscheinlichkeit, 48 Monate zu überleben, im Quizartinib-Arm bei 36,5 %, im Placebo-Arm bei 21,4 %.

Der Anteil der Zensurierungen war im Quizartinib-Arm höher als im Placebo-Arm (50,4 % vs. 41,7 %). Die meisten Zensurierungen (44,8 % bzw. 38,0 % der Patienten) erfolgten, weil die Patient\*innen zum Analysezeitpunkt noch lebten. In der Sensitivitätsanalyse war der Anteil der Zensurierungen im Quizartinib-Arm ebenfalls höher als im Placebo-Arm (68,3 % vs. 59,4 %).



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
Quizartinib (N = 268)	268	233	216	195	176	162	153	145	139	126	110	96	83	68	53	36	24	8	4	1	0
Placebo (N = 271)	271	249	211	175	151	131	126	121	117	103	91	81	70	56	39	31	17	8	5	0	0

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

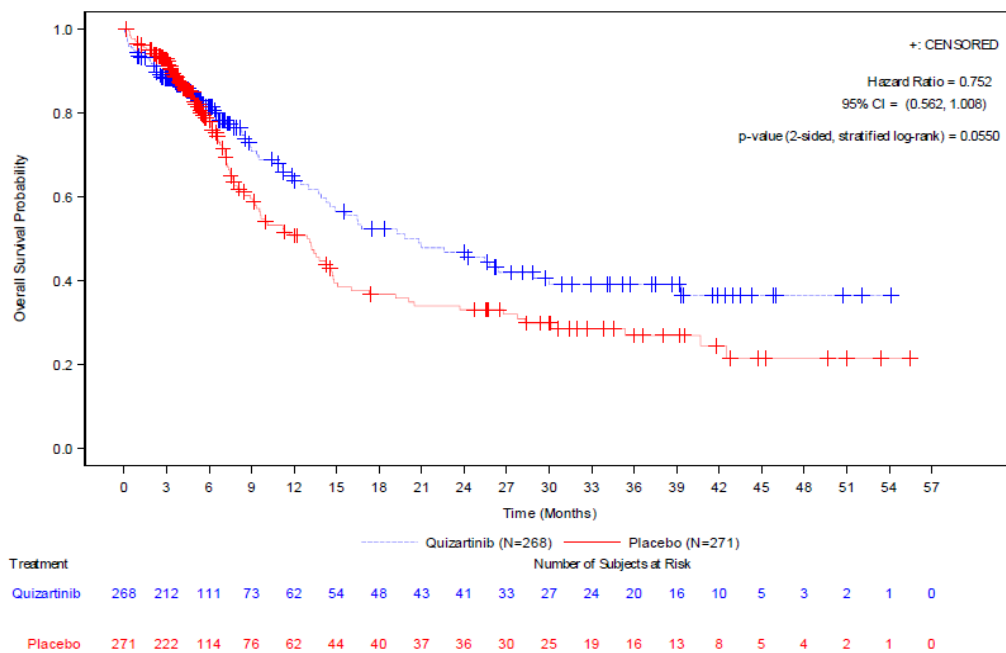


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben zensiert zum Zeitpunkt des Beginns der Konditionierung für die HSZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

**4.3.1.3.1.2 Morbidität – Rückfallfreies Überleben aus RCT**

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von rückfallfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
QuANTUM-First	<p>Das rückfallfreie Überleben (RFS), analysiert basierend auf der IRC-Bewertung, wurde definiert für Patient*innen, die in der Induktionsphase eine CRc erreichten, als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des dokumentierten Rückfalls oder bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, ohne einen Rückfall zu erleiden, oder zu diesem nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Ansprechens/Rückfalls zensiert.</p> <p>Die Auswertung des RFS im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand der Patienten in der ITT-Population, die eine CRc nach Induktion erreichten.</p> <p>Zum Vergleich des RFS zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Es wurde nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; <math>40 \times 10^9/l</math>, <math>\geq 40 \times 10^9/l</math>) stratifiziert.</p> <p>Es wurden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven. Der Anteil zensierter Patient*innen wurde ebenfalls dargestellt. Bindungen in den Daten wurden mittels der Methode von Efron behandelt.</p> <p>Ergänzend wurde eine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei der das RFS für Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten, definiert wurde.</p> <p>Diese Analyse war präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.08.2021 herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; RFS: Rückfallfreies Überleben</p>	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rückfallfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QuANTUM-First	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie QuANTUM-First als niedrig eingestuft. Die Feststellung des Rückfalls erfolgte verblindet. Die Komplettremission (CR bzw. CRc), welche ein Teil des Endpunktes RFS darstellt, wurde von einem IRC bewertet. erfolgte auf der ITT-Population, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RFS als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für rückfallfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268		Placebo N = 271		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>RFS für Patient*innen, die eine CRc nach Induktion erreichten</b>						
Patient*innen mit CRc <sup>d</sup>	192 (71,6)		176 (64,9)			
Patient*innen mit Ereignis	95 (49,5)	28,5 [18,5; NB]	102 (58,0)	12,6 [9,7; 23,7]	0,72 [0,54; 0,95]	0,0213
Rückfall	61 (31,8)		75 (42,6)			
Tod	34 (17,7)		27 (15,3)			
Patient*innen zensiert	97 (50,5)		74 (42,0)			
<b>Sensitivitätsanalyse: RFS für Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten</b>						
Patient*innen mit CR <sup>d</sup>	147 (54,9)		150 (55,4)			

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268		Placebo N = 271		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Patient*innen mit Ereignis	65 (44,2)	39,3 [22,6; NB]	88 (58,7)	13,6 [9,7; 23,7]	0,61 [0,44; 0,85]	0,0028
Rückfall	44 (29,9)		63 (42,0)			
Tod	21 (14,3)		25 (16,7)			
Patient*innen zensiert	82 (55,8)		62 (41,3)			

Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l).

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI

c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

d: Als Nenner für die Berechnung des Prozentsatzes verwendet. Patient\*innen ohne dokumentierte CR bzw. CRc wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Datenschnitt: 13.08.2021

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RFS: Rückfallfreies Überleben

Tabelle 4-26: Kaplan-Meier-Schätzer des rückfallfreien Überlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
<b>Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für RFS für Patient*innen, die eine CRc nach Induktion erreichten</b>		
6 Monate	83,5 (77,4; 88,1)	71,4 (64,0; 77,6)
12 Monate	68,0 (60,7; 74,2)	51,8 (44,0; 59,1)
18 Monate	58,7 (51,1; 65,5)	46,1 (38,3; 53,5)
24 Monate	51,9 (44,3; 59,0)	41,5 (33,9; 48,9)
30 Monate	48,4 (40,8; 55,7)	40,8 (33,1; 48,2)
36 Monate	46,4 (38,6; 53,9)	39,1 (31,5; 46,7)
<b>Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für RFS für Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten</b>		
6 Monate	88,1 [81,6; 92,5]	71,8 [63,8; 78,4]
12 Monate	73,4 [65,2; 80,0]	52,4 [43,9; 60,2]
18 Monate	65,0 [56,4; 72,4]	46,4 [37,9; 54,4]
24 Monate	57,8 [48,9; 65,7]	40,9 [32,7; 49,0]
30 Monate	54,3 [45,3; 62,4]	40,1 [31,8; 48,2]



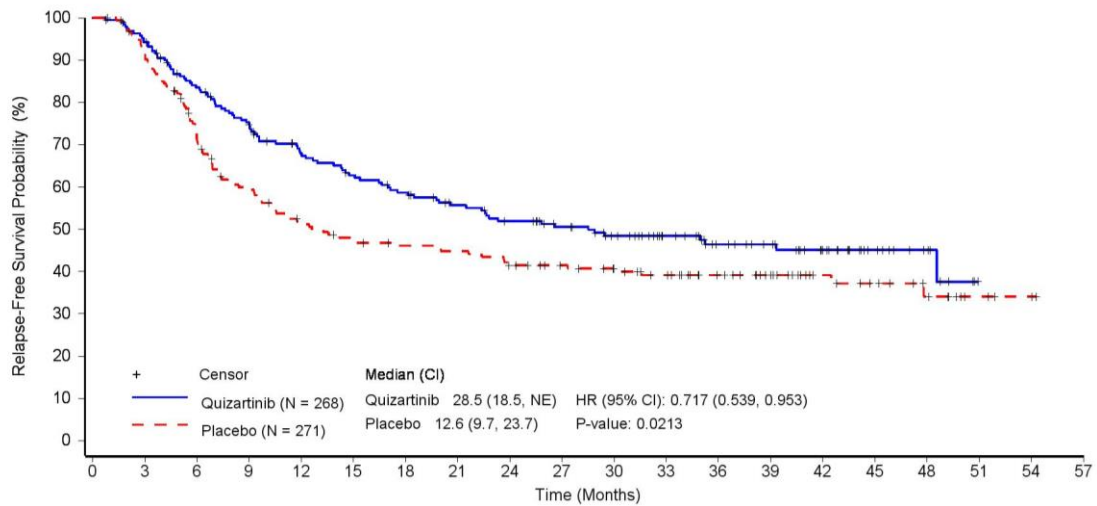
<b>QuANTUM-First</b>	<b>Quizartinib</b> N = 268	<b>Placebo</b> N = 271
36 Monate	51,7 [42,5; 60,1]	38,2 [30,0; 46,4]
Abkürzungen: CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RFS: Rückfallfreies Überleben		

Die Behandlung mit Quizartinib führte bei Patient\*innen, die eine CRc nach Induktion erreicht haben, zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos einen Rückfall zu erleiden oder zu versterben um 28 % im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,54; 0,95],  $p = 0,0213$ ). Im Quizartinib-Arm hatten insgesamt 95 Patient\*innen (49,5 %) ein RFS-Ereignis, wobei das mediane RFS bei 28,5 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 102 RFS-Ereignisse auf (58,0 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 12,6 Monaten.

Während im Quizartinib-Arm nach 36 Monaten bei 46,4 % der Patient\*innen mit einer CRc nach Induktion kein Rückfall oder Tod eingetreten war, war dies im Placebo-Arm nur bei 39,1 % der Fall.

Die Sensitivitätsanalyse, bei der das RFS für Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreichten, definiert wurde, zeigte für Quizartinib im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos einen Rückfall zu erleiden oder zu versterben um 39 % im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85],  $p = 0,0028$ ). Im Quizartinib-Arm hatten insgesamt 65 Patient\*innen (44,2 % der Patient\*innen mit CR nach Induktion) ein RFS-Ereignis, wobei das mediane RFS bei 39,3 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 88 RFS-Ereignisse auf (58,7 % der Patient\*innen mit CR nach Induktion) mit einer medianen Ereigniszeit von 13,6 Monaten.

Während im Quizartinib-Arm nach 36 Monaten bei 51,7 % der Patient\*innen mit einer CR nach Induktion kein Rückfall oder Tod eingetreten war, war dies im Placebo-Arm nur bei 38,2 % der Fall.



Patients still at risk:

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
Quizartinib (N = 268)	192	179	154	137	118	108	100	90	82	74	65	54	42	37	26	15	8	0	0	0
Placebo (N = 271)	176	158	120	96	82	74	70	68	62	57	52	46	37	29	20	16	11	4	2	0

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für rückfallfreies Überleben für Patient\*innen, die eine CRC nach Induktion erreichten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CRC: Zusammengesetzte Komplettremission; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

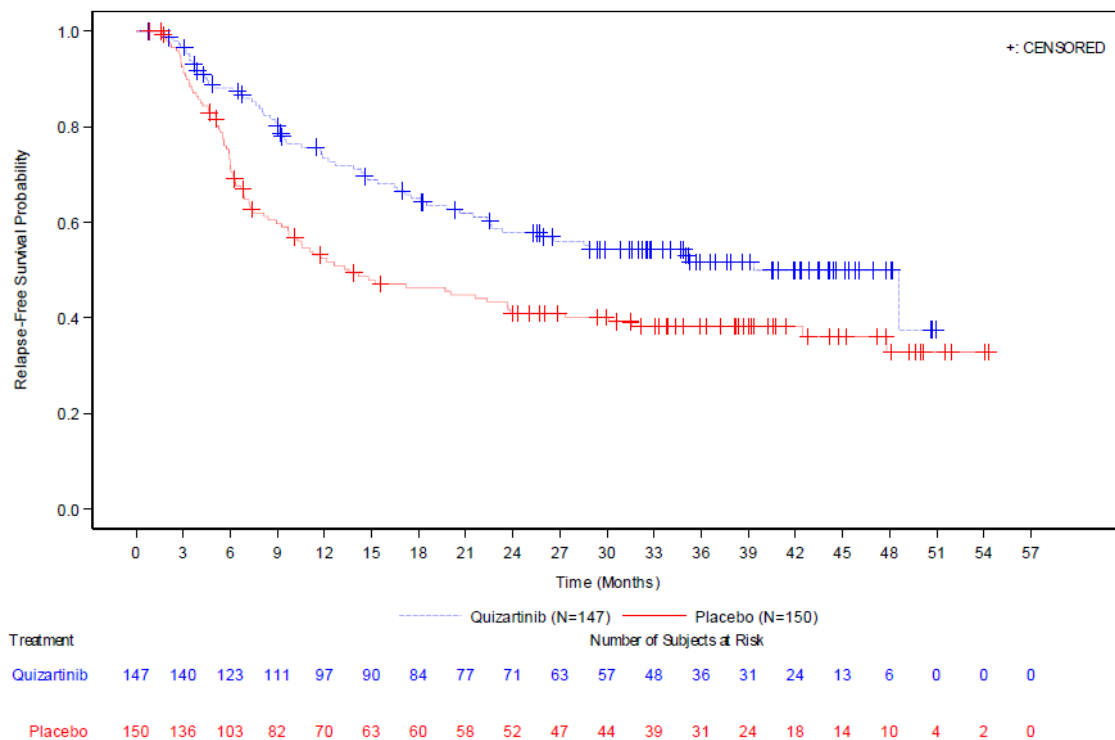


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für rückfallfreies Überleben für Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreichten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CR: Komplettremission; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.3 Morbidität – Ereignisfreies Überleben aus RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von ereignisfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
QuANTUM-First	<p>Das ereignisfreie Überleben (EFS), analysiert basierend auf der IRC-Bewertung, wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer refraktären Erkrankung (d. h. Therapieversagen) am Ende der Induktionsphase, bis zum Rückfall nach CR oder bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Refraktäre Erkrankung war definiert als Nicht-Erreichen von Komplettremission (CR) innerhalb von 42 Tagen nach Beginn des letzten Induktionszyklus oder Blastenanteil &lt; 5 % wenn Auer-Stäbchen positiv oder das Auftreten einer neuen oder sich verschlimmernden extramedullären Erkrankung. Dabei darf die Induktionsphase maximal 60 Tage dauern und Patient*innen dürfen die Konsolidierungsphase erst beginnen, wenn eine CR oder CRi erreicht wurde. Ein Rückfall nach CR oder CRi war definiert als <math>\geq 5\%</math> Blastenanteil im Knochenmarkspirat und/oder in der Biopsie, die nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen sind oder Wiederauftreten von leukämischen Blasten im peripheren Blut und/oder neues Auftreten einer extramedullären Leukämie oder Anwesenheit von Auer-Stäbchen. Patient*innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Post-Baseline Beurteilung des Ansprechens und kein Sterbedatum aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung –1 Tag zensiert. Außerdem erfolgten die Zensierungen zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Ansprechens am oder vor dem Datenschnitt, wenn nach einer CR kein Rückfall und kein Todesdatum vorlagen.</p> <p>Die Auswertung des EFS im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand der ITT-Population.</p> <p>Zum Vergleich des EFS zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Es wurde nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, <math>\geq 60</math> Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (<math>&lt; 40 \times 10^9/l</math>, <math>\geq 40 \times 10^9/l</math>) stratifiziert.</p> <p>Es wurden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven. Der Anteil zensierter Patient*innen mit Zensierungsgrund wurde ebenfalls dargestellt.</p> <p>Zur Bestätigung der Analyse wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die das EFS anhand des Versagens der Induktionstherapie, definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach Induktion und anhand des Versagens der Induktionstherapie, definiert als Nicht-Erreichen einer CRc nach Induktion (ursprünglicher im Protokoll definierter primärer Endpunkt) untersuchten. Dabei wurden die gleichen Analysemethoden wie bei der primären Analyse verwendet.</p> <p>Diese Analyse war präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.08.2021 herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; CRi: Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration; EFS: Ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; l: Liter</p>	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QuANTUM-First	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie QuANTUM-First als niedrig eingestuft. Die Feststellung der Progression erfolgte verblindet. Der Endpunkt EFS wurde von einem unabhängigen Prüfungskomitee (IRC) bewertet. Die Auswertung des Endpunkts EFS erfolgte auf der ITT-Population, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EFS als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ereignisfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-29: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268		Placebo N = 271		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Primäre Analyse</b>						
Patient*innen mit Ereignis	198 (73,9)	0,03 [0,03; 0,95]	213 (78,6)	0,71 [0,03; 3,42]	0,92 [0,75; 1,11]	0,2371
Frühestes Ereignis refraktäre Erkrankung	136 (50,7)		131 (48,3)			
Frühestes Ereignis Rückfall	30 (11,2)		53 (19,6)			
Frühestes Ereignis Versterben	32 (11,9)		29 (10,7)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268		Placebo N = 271		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Patient*innen zensiert	70 (26,1)		58 (21,4)			
Keine Post-Baseline Beurteilung des Ansprechens, kein Todesdatum	1 (0,4)		1 (0,4)			
Kein Rückfall oder Todesdatum nach CR	69 (25,7)		57 (21,0)			
<b>Sensitivitätsanalyse EFS: Versagen der Induktionstherapie definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach Induktion</b>						
Versagen der Induktionstherapie, definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach Induktion	185 (69,0)	5,0 [1,8; 9,0]	208 (76,8)	3,4 [1,7; 5,5]	0,82 [0,67; <1,00]	0,0323
Frühestes Ereignis refraktäre Erkrankung	103 (38,4)		113 (41,7)			
Frühestes Ereignis Rückfall	44 (16,4)		63 (23,2)			
Frühestes Ereignis Versterben	38 (14,2)		32 (11,8)			
Patient*innen zensiert	83 (31,0)		63 (23,2)			
Keine Post-Baseline Beurteilung des Ansprechens, kein Todesdatum	1 (0,4)		1 (0,4)			
Kein Rückfall oder Todesdatum nach CR	82 (30,6)		62 (22,9)			
<b>Sensitivitätsanalyse EFS: Versagen der Induktionstherapie definiert als Nicht-Erreichen einer CRc nach Induktion</b>						
Versagen der Induktionstherapie, definiert als Nicht-Erreichen von CRc nach Induktion (ursprünglich im Protokoll definierter primärer Endpunkt)	170 (63,4)	11,9 [8,1; 16,5]	196 (72,3)	5,7 [4,0; 6,9]	0,73 [0,59; 0,90]	0,0031
Frühestes Ereignis refraktäre Erkrankung	58 (21,6)		87 (32,1)			
Frühestes Ereignis Rückfall	61 (22,8)		75 (27,7)			
Frühestes Ereignis Versterben	51 (19,0)		34 (12,5)			
Patient*innen zensiert	98 (36,6)		75 (27,7)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268		Placebo N = 271		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Keine Post-Baseline Beurteilung des Ansprechens, kein Todesdatum	1 (0,4)		1 (0,4)			
Kein Rückfall oder Todesdatum nach CR	97 (36,2)		74 (27,3)			
<p>Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; 40 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l).</p> <p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode</p> <p>b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI</p> <p>c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>Datenschnitt: 13.08.2021</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; EFS: Ereignisfreies Überleben; ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4-30: Kaplan-Meier-Schätzer des ereignisfreien Überlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
<b>Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für EFS</b>		
2 Monate	43,1 [37,1; 48,9]	48,5 [42,4; 54,3]
6 Monate	40,0 [34,1; 45,8]	35,5 [29,7; 41,2]
12 Monate	34,2 [28,5; 40,0]	25,0 [19,9; 30,4]
18 Monate	30,5 [24,9; 36,1]	22,9 [17,9; 28,2]
24 Monate	26,9 [21,6; 32,5]	20,7 [15,9; 25,9]
30 Monate	25,4 [20,2; 31,0]	20,2 [15,5; 25,4]
36 Monate	24,1 [18,8; 29,7]	19,2 [14,5; 24,3]
<b>Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für EFS: Versagen der Induktionstherapie definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach Induktion</b>		
2 Monate	55,4 [49,3; 61,2]	55,2 [49,0; 60,9]
6 Monate	49,6 [43,5; 55,5]	40,7 [34,7; 46,5]
12 Monate	40,8 [34,7; 46,7]	29,1 [23,7; 34,7]
18 Monate	35,7 [29,9; 41,6]	25,7 [20,5; 31,2]
24 Monate	31,8 [26,1; 37,6]	22,7 [17,8; 28,1]
30 Monate	29,8 [24,2; 35,6]	22,2 [17,3; 27,6]

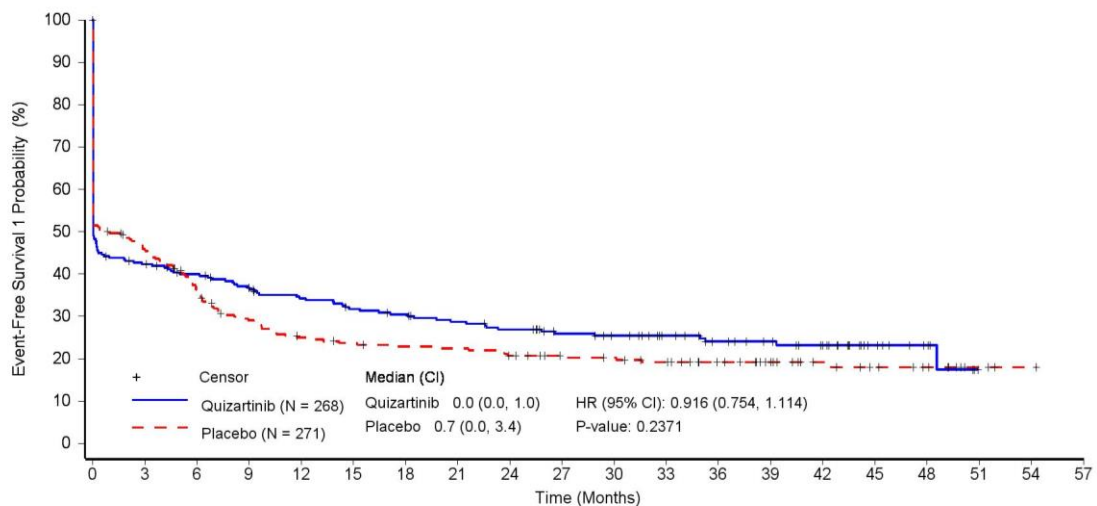
QuANTUM-First	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
36 Monate	28,4 [22,8; 34,3]	21,2 [16,3; 26,5]
<b>Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für EFS: Versagen der Induktionstherapie definiert als Nicht-Erreichen einer CRc nach Induktion</b>		
2 Monate	71,2 [65,3; 76,2]	64,0 [58,0; 69,5]
6 Monate	61,2 [55,0; 66,7]	47,3 [41,2; 53,2]
12 Monate	49,2 [43,0; 55,1]	33,7 [28,1; 39,5]
18 Monate	42,1 [36,0; 48,1]	30,0 [24,5; 35,7]
24 Monate	37,3 [31,3; 43,3]	27,0 [21,7; 32,6]
30 Monate	34,8 [28,9; 40,8]	26,5 [21,2; 32,1]
36 Monate	33,3 [27,3; 39,4]	25,5 [20,2; 31,0]
Abkürzungen: CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; EFS: Ereignisfreies Überleben; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Die Behandlung mit Quizartinib führte zu einer Verringerung des Risikos für ein EFS-Ereignis (Therapieversagen [Nicht-Erreichen einer CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster], Rückfall oder Tod) im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,75; 1,11],  $p = 0,2371$ ); dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Im Quizartinib-Arm hatten insgesamt 198 Patient\*innen (73,9 %) ein EFS-Ereignis, wobei das mediane EFS bei 0,03 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 213 EFS-Ereignisse auf (78,6 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 0,71 Monaten.

Die Sensitivitätsanalyse, die das EFS anhand des Versagens der Induktionstherapie, definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach Induktion, untersuchte, zeigte folgende Ergebnisse: Der Vergleich von Quizartinib gegenüber Placebo führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos für ein EFS-Ereignis (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,67; <1,00],  $p = 0,0323$ ). Im Quizartinib-Arm hatten insgesamt 185 Patient\*innen (69,0 %) ein EFS-Ereignis, wobei das mediane EFS bei 5,0 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 208 EFS-Ereignisse auf (76,8 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 3,4 Monaten.

Die Sensitivitätsanalyse, die das EFS anhand des Versagens der Induktionstherapie, definiert als Nicht-Erreichen einer CRc nach Induktion (ursprünglicher im Protokoll definierter primärer Endpunkt) untersuchte, zeigte für Quizartinib im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos für ein EFS-Ereignis um 27 % (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,59; 0,90],  $p = 0,0031$ ). Im Quizartinib-Arm hatten insgesamt 170 Patient\*innen (63,4 %) ein EFS-Ereignis, wobei das mediane EFS bei 11,9 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 196 EFS-Ereignisse auf (72,3 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 5,7 Monaten.





Patients still at risk:

Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
Quizartinib (N = 268)	268	111	101	91	82	75	71	65	60	52	48	41	33	29	23	12	6	0	0	0
Placebo (N = 271)	271	121	91	71	60	56	53	52	47	42	40	36	29	22	16	12	9	3	1	0

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

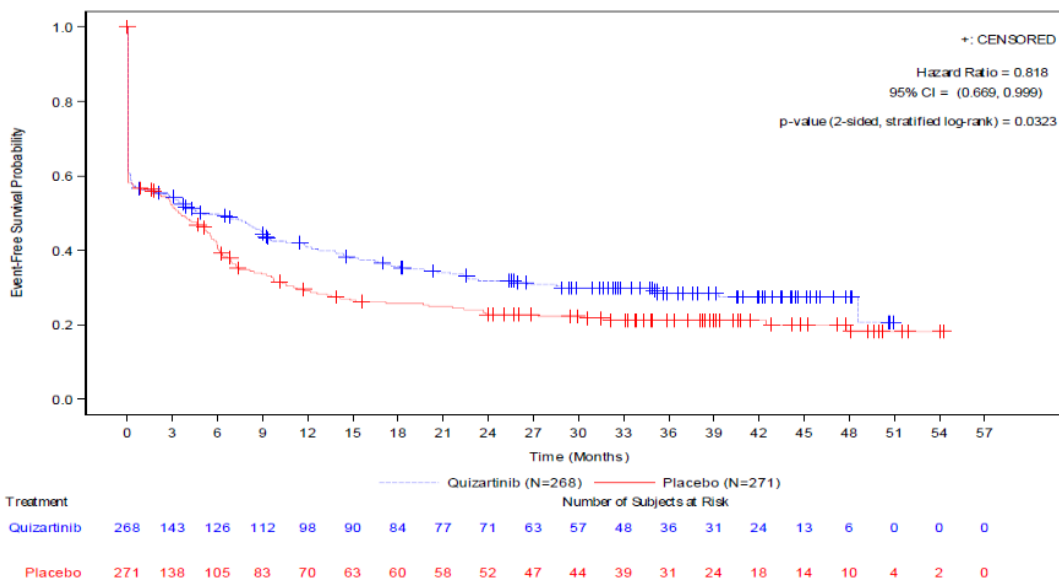


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben: Versagen der Induktionstherapie, definiert als Nicht-Erreichen von CR nach Induktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CR: Komplettremission; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

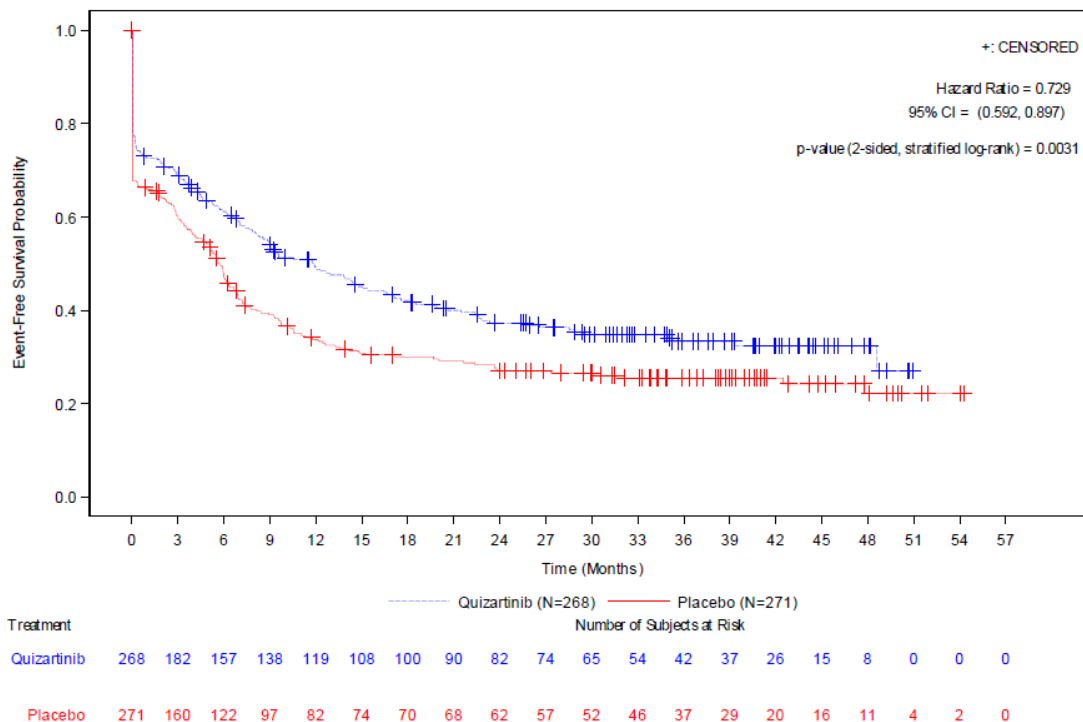


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben: Versagen der Induktionstherapie definiert als Nicht-Erreichen von CRc nach Induktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.4 Morbidität – Remission aus RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Remission

Studie	Operationalisierung
QuANTUM-First	<p data-bbox="395 331 1409 427">Zur Bewertung der Remission wurde die Komplettremission (CR) und die zusammengesetzte Komplettremission (CRc) nach der Induktionsphase herangezogen. Die Auswertung beider Endpunkte erfolgte anhand der ITT-Population.</p> <p data-bbox="395 472 919 506"><b>Komplettremission nach der Induktionsphase</b></p> <p data-bbox="395 510 1409 663">Der Endpunkt CR basierend auf der IRC-Bewertung war definiert als der Anteil der Patient*innen, die eine Komplettremission innerhalb von 42 Tagen nach Beginn des letzten Zyklus der Induktionsphase erreichten (CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster). Die Beurteilung der CR erfolgte anhand der Standardkriterien für AML nach Cheson et al. 2003 und der FDA 2020 (5, 15). Eine CR gilt als erreicht, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul data-bbox="443 674 1353 909" style="list-style-type: none"> <li>• Blastenanteil im Knochenmark &lt; 5 %</li> <li>• ANC &gt; 1.000 × Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>• Thrombozytenzahl &gt; 100.000 plt/mm<sup>3</sup></li> <li>• Keine Auer-Stäbchen</li> <li>• Keine extramedulläre Erkrankung</li> <li>• Keine leukämischen Blasten im peripheren Blut durch morphologische Testung.</li> </ul> <p data-bbox="395 954 1142 987"><b>Zusammengesetzte Komplettremission nach der Induktionsphase</b></p> <p data-bbox="395 992 1409 1111">Der Endpunkt CRc basierend auf der IRC-Bewertung ist zusammengesetzt aus dem Anteil der Patient*innen, die innerhalb der Induktionsphase entweder eine CR oder CRi erreichten. CRi ist in der QuANTUM-First-Studie definiert als CR mit inkompletter hämatologischer Regeneration.</p> <p data-bbox="395 1122 1409 1211">Die Beurteilung der CRc erfolgte anhand der oben gezeigten Standardkriterien für AML nach Cheson et al. 2003 und der FDA 2020 (5, 15), wobei die inkomplette hämatologische Regeneration dadurch gekennzeichnet ist, dass genau einer der folgenden Parameter zutrifft:</p> <ul data-bbox="443 1223 911 1290" style="list-style-type: none"> <li>• ANC &gt; 1.000 × Zellen/mm<sup>3</sup> oder</li> <li>• Thrombozytenzahl &gt; 100.000 plt/mm<sup>3</sup>.</li> </ul> <p data-bbox="395 1335 1409 1581">Die Auswertung der CR bzw. CRc nach der Induktionsphase erfolgte anhand der ITT-Population. Zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Als Stratifizierungsfaktoren wurden Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; 40 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l) herangezogen. Es wurden die CR bzw. CRc und die zugehörigen 95 %-KI (Wald asymptotisches Konfidenzintervall) geschätzt und OR, RR und ARR berechnet, wobei für die zugehörigen 95 %-KI eine Stetigkeitskorrektur angewandt wurde.</p> <p data-bbox="395 1592 1409 1715">Die Auswertungen der Dauer der CR bzw. CRc erfolgten im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse. Die Dauer der CR bzw. CRc ist definiert als Zeit von der dokumentierten CR bzw. CRc bis zum Datum des dokumentierten Rückfalls oder bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p data-bbox="395 1727 1409 1816">Zum Vergleich der CR bzw. der CRc zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein nicht-stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines nicht-stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt.</p> <p data-bbox="395 1827 1409 1912">Es wurden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p>

Studie	Operationalisierung
	Zur Bestätigung der Analyse wurden eine Sensitivitätsanalysen der CR durchgeführt, bei der die CR definiert wurde als der Anteil der Patient*innen, die eine Komplettremission nach Induktion erreichten. Dabei wurden die gleichen Analysemethoden wie bei der primären Analyse verwendet. Diese Analyse war präspezifiziert; es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.08.2021 herangezogen.
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; CRi: Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration; FDA: U.S. Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mm: Millimeter; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko	

#### 4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – Komplettremission (CR) nach der Induktionsphase aus RCT

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Komplettremission nach der Induktionsphase in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QuANTUM-First	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie QuANTUM-First als niedrig eingestuft. Die Feststellung der Komplettremission nach der Induktionsphase erfolgte verblindet. Der Endpunkt Komplettremission nach der Induktionsphase wurde von einem IRC bewertet. Die Auswertung des Endpunkts Komplettremission nach der Induktionsphase erfolgte auf der ITT-Population, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Komplettremission nach der Induktionsphase als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Komplettremission nach der Induktionsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271	Quizartinib vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Komplettremission nach Induktion mit 42-Tage Fenster</b>						
Patient*innen mit Ereignis	114 (42,5)	132 (48,7)	0,78 [0,56; 1,09]	0,87 [0,73; 1,05]	-6,17 [-14,94; 2,59]	0,1612
<b>Sensitivitätsanalyse: Komplettremission nach Induktion</b>						
Patient*innen mit Ereignis	147 (54,9)	150 (55,4)	0,98 [0,70; 1,38]	0,99 [0,85; 1,15]	-0,50 [-9,27; 8,27]	0,9124
Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10 <sup>9</sup> /l, ≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l).						
a: Konfidenzintervall entspricht einem Wald asymptotischen Konfidenzintervall. Im Fall von Nullzellen wird ein Korrekturwert von 0,5 zu jedem Wert in der korrespondierenden 2 × 2-Tabelle addiert.						
b: Die absolute Risikoreduktion wird auf einer Prozentpunkt-Skala berichtet. Das Konfidenzintervall ist das Stetigkeits-korrigierte Wald asymptotischen Konfidenzintervall für die Risikodifferenz.						
c: Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test						
Datenschnitt: 13.08.2021						
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko						

Im Quizartinib-Arm hatten insgesamt 114 Patient\*innen (42,5 %) und im Vergleichsarm 132 Patient\*innen (48,7 %) eine Komplettremission nach Induktion mit 42-Tage Fenster. Bei Betrachtung der Sensitivitätsanalyse hatten insgesamt 147 Patient\*innen (54,9 %) im Quizartinib-Arm und im Vergleichsarm 150 Patient\*innen (55,4 %) eine Komplettremission nach Induktion. Der Behandlungseffekt ist jeweils nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

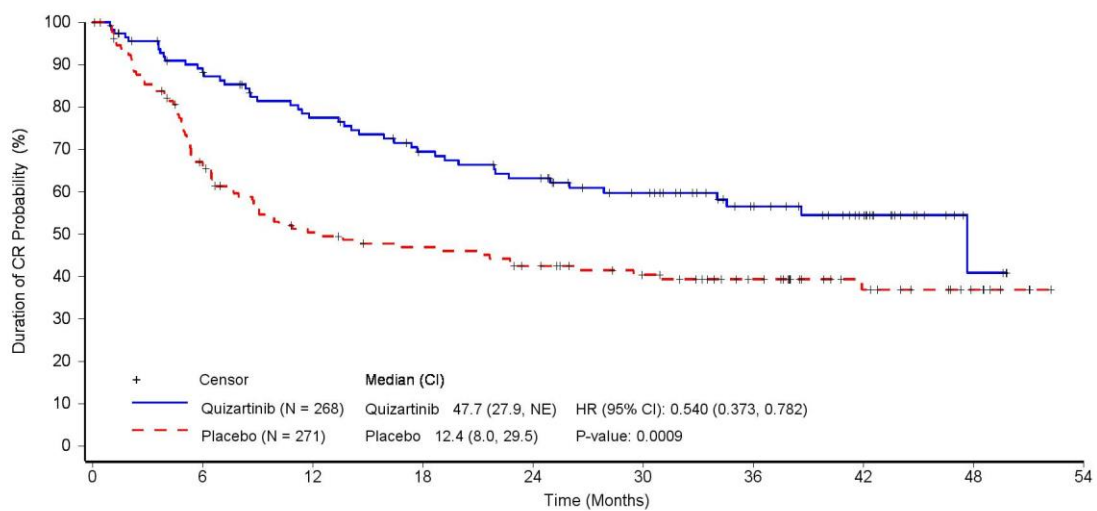
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Dauer der Komplettremission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268		Placebo N = 271		Quizartinib vs. Placebo
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]
<b>Dauer der Komplettremission (bei Patient*innen mit CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster)</b>					
Patient*innen mit CR <sup>c</sup>	114		132		
Patient*innen mit Ereignis	45 (39,5)	47,7 [27,9; NB]	75 (56,8)	12,4 [8,0; 29,5]	0,54 [0,37; 0,78]
<b>Dauer der Komplettremission (bei Patient*innen mit CR nach Induktion)</b>					
Patient*innen mit CR <sup>c</sup>	147		150		
Patient*innen mit Ereignis	65 (44,2)	38,6 [21,9; NB]	88 (58,7)	12,4 [8,8; 22,7]	0,62 [0,45; 0,86]
Die Dauer der CR ist definiert als Zeit von der dokumentierten CR bis zum Datum des dokumentierten Rückfalls oder bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, was zuerst eintritt.					
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: Berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI					
c: Als Nenner zur Berechnung der Anteile benutzt					
Datenschnitt: 13.08.2021					
Abkürzungen: CR: Komplettremission; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 4-35: Kaplan-Meier-Schätzer der Dauer der CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
<b>Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für Dauer der CR (bei Patient*innen mit CR nach Induktion)</b>		
6 Monate	85,3 (78,3; 90,2)	67,0 (58,7; 74,0)
12 Monate	71,2 (62,9; 78,0)	51,0 (42,4; 58,9)
18 Monate	63,5 (54,8; 71,0)	46,4 (38,0; 54,4)
24 Monate	57,8 (49,0; 65,7)	41,0 (32,7; 49,1)
30 Monate	54,3 (45,3; 62,4)	39,2 (31,0; 47,3)
36 Monate	51,6 (42,4; 60,1)	38,2 (30,0; 46,4)
Abkürzungen: CR: Komplettremission; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Die Behandlung mit Quizartinib führte bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster erreicht haben, zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Dauer der CR um 46 % im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,37; 0,78]). Im Quizartinib-Arm war die mediane Dauer 47,7 Monate gegenüber 12,4 Monaten im Vergleichsarm. Betrachtet man Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreicht haben, führte die Behandlung mit Quizartinib zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Dauer der CR um 38 % im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]). Im Quizartinib-Arm war die mediane Dauer 38,6 Monate gegenüber 12,4 Monaten im Vergleichsarm.



Patients still at risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Quizartinib (N = 268)	114	96	79	67	60	48	32	21	3	0
Placebo (N = 271)	132	83	59	53	46	38	28	15	7	0

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer der Komplettremission (bei Patient\*innen mit CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

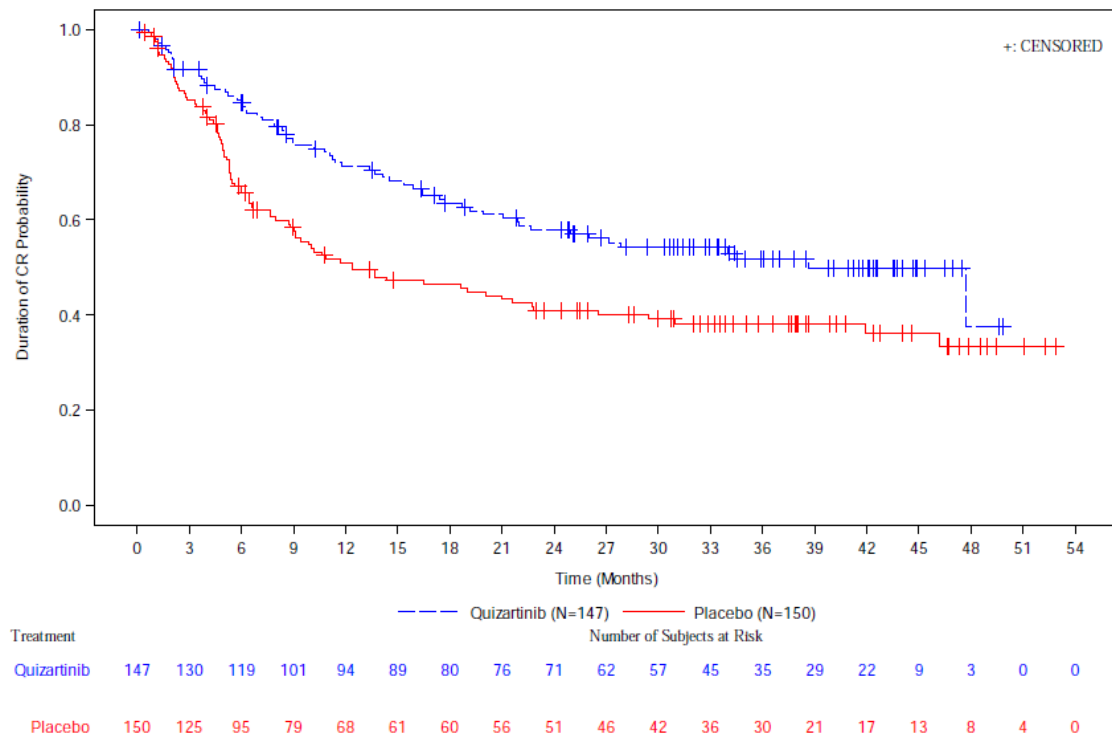


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer der Komplettremission (bei Patient\*innen mit CR nach Induktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.4.2 Morbidität – Zusammengesetzte Komplettremission (CRc) nach der Induktionsphase aus RCT

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



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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für zusammengesetzte Komplettremission nach der Induktionsphase in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QuANTUM-First	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie QuANTUM-First als niedrig eingestuft. Die Feststellung der zusammengesetzten Komplettremission nach der Induktionsphase erfolgte verblindet. Der Endpunkt zusammengesetzte Komplettremission nach der Induktionsphase wurde von einem IRC bewertet. Die Auswertung des Endpunkts zusammengesetzte Komplettremission nach der Induktionsphase erfolgte auf der ITT-Population, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt zusammengesetzte Komplettremission nach der der Induktionsphase als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für zusammengesetzte Komplettremission nach der Induktionsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271	Quizartinib vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Zusammengesetzte Komplettremission nach Induktion</b>						
Patient*innen mit Ereignis	192 (71,6)	176 (64,9)	1,36 [0,95; 1,96]	1,10 [0,98; 1,24]	6,70 [-1,51; 14,90]	0,0912

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271	Quizartinib vs. Placebo			
	n (%)	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	RR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10 <sup>9</sup> /l, ≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l).						
a: Konfidenzintervall entspricht einem Wald asymptotischen Konfidenzintervall. Im Fall von Nullzellen wird ein Korrekturwert von 0,5 zu jedem Wert in der korrespondierenden 2 × 2-Tabelle addiert.						
b: Die absolute Risikoreduktion wird auf einer Prozentpunkt-Skala berichtet. Das Konfidenzintervall ist das Stetigkeits-korrigierte Wald asymptotischen Konfidenzintervall für die Risikodifferenz.						
c: Zweiseitiger p-Wert aus stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test						
Datenschnitt: 13.08.2021						
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko						

Im Quizartinib-Arm hatten insgesamt 192 Patient\*innen (71,6 %) eine zusammengesetzte Komplettremission nach Induktion; im Vergleichsarm hatten 176 Patient\*innen (64,9 %) eine zusammengesetzte Komplettremission nach Induktion. Der Behandlungseffekt ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Dauer der zusammengesetzten Komplettremission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268		Placebo N = 271		Quizartinib vs. Placebo
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]
<b>Dauer der zusammengesetzten Komplettremission nach Induktion</b>					
Patient*innen mit CRc <sup>c</sup>	192		176		
Patient*innen mit Ereignis	95 (49,5)	27,2 [17,7; NB]	102 (58,0)	12,4 [8,7; 22,7]	0,74 [0,56; 0,98]
Die Dauer der CRc ist definiert als Zeit von der dokumentierten CRc bis zum Datum des dokumentierten Rückfalls oder bis zum Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, je nachdem, was zuerst eintritt.					
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode					
b: Berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI					
c: Als Nenner zur Berechnung der Anteile benutzt					
Datenschnitt: 13.08.2021					
Abkürzungen: CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 4-39: Kaplan-Meier-Schätzer der Dauer der zusammengesetzten Komplettremission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib N = 268	Placebo N = 271
	<b>Kaplan-Meier-Schätzer mit 95 %-KI für Dauer der CRc</b>	
6 Monate	80,3 (73,8; 85,3)	66,7 (59,1; 73,2)
12 Monate	66,3 (59,0; 72,7)	50,0 (42,2; 57,3)
18 Monate	57,6 (50,0; 64,4)	46,2 (38,4; 53,6)
24 Monate	52,0 (44,3; 59,1)	41,5 (33,9; 49,0)
30 Monate	48,5 (40,8; 55,7)	40,0 (32,4; 47,5)
36 Monate	46,4 (38,5; 53,9)	39,2 (31,6; 46,7)

Abkürzungen: CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Behandlung mit Quizartinib führte bei Patient\*innen, die eine CRc nach Induktion erreicht haben, zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Dauer der CRc um 26 % im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,56; 0,98]). Im Quizartinib-Arm war die mediane Dauer 27,2 Monate gegenüber 12,4 Monaten im Vergleichsarm.

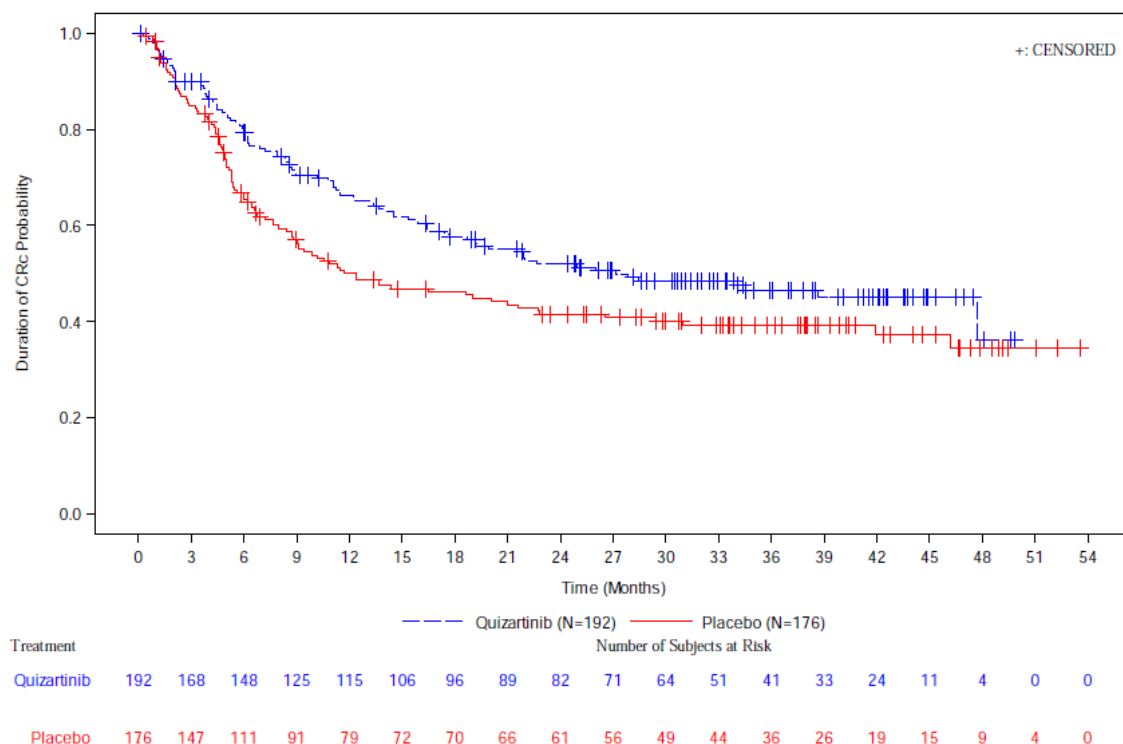


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer der zusammengesetzten Komplettremission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.5 Morbidität – EQ-5D-5L VAS aus RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
QuANTUM-First	<p>Der EQ-5D-5L besteht aus einem Fragebogen, der 5 gesundheitsbezogene Domänen abdeckt (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst) und einer visuellen Analogskala (VAS). Patient*innen beurteilen ihren Gesundheitszustand selbst anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Der EQ-5D-5L wurde zur Baseline (Induktionsphase, Zyklus 1 Tag 8, vor Beginn der Behandlung mit Quizartinib/Placebo) und in der Induktionsphase im Zyklus 1 und 2 jeweils am Tag 28 (<math>\pm 3</math> Tage) (letzter Tag der Induktionsphase) erhoben. In der Konsolidierungsphase fanden die Erhebungen im Zyklus 1-4 jeweils am Tag 6 (+ 2 Tage) und 28 (<math>\pm 7</math> Tage) statt. In der Erhaltungsphase wurde der EQ-5D-5L beginnend ab Zyklus 1 alle 3 Zyklen bis Zyklus 36 jeweils am Tag 1 (<math>\pm 3</math> Tage) erhoben. Bei Patient*innen, die 36 Zyklen der Erhaltungstherapie abgeschlossen haben oder die Quizartinib/Placebo vorzeitig absetzten, fand eine Erhebung am Ende der Behandlung (+ 7 Tage) statt, es sei denn, die Patient*innen waren aus medizinischen Gründen nicht in der Lage, die Studie innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Dosis Quizartinib/Placebo abzuschließen.</p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung und bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse ausgewertet. Die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zur Baseline. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Verschlechterung um mindestens 15 % der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zur Baseline ohne weitere Verbesserung um mehr als eine Minimal Clinically Important Difference (MCID) oder ohne einen weiteren verfügbaren Wert. Patient*innen, bei denen ein Wert zur Baseline aber keine Werte der EQ-5D-5L VAS nach Baseline vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung – 1 zensiert. Patient*innen, bei denen keine klinisch relevante Verbesserung</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>bzw. Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS vorlag, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung am oder vor dem Datenschnitt zensiert.</p> <p>Die Auswertung der EQ-5D-5L VAS im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand des EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 Analyse-Sets, das alle Personen der ITT-Population umfasste, die den EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30-Fragebogen beim Screening ausgefüllt haben oder zumindest teilweise ausgefüllt haben, so dass eine Imputation fehlender Antworten möglich war. Für die EQ-5D-5L VAS wurden fehlende Daten nicht imputiert oder ersetzt.</p> <p>Zum Vergleich der EQ-5D-5L VAS zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Es wurde nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; 40 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l) stratifiziert.</p> <p>Es wurden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven. Bindungen in den Daten wurden mittels der Methode von Efron behandelt.</p> <p>Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der EQ-5D-5L VAS mit zugehörigen 95 %-KI wurden grafisch dargestellt. Für die Darstellung wurde eine Längsschnittmodellierung verwendet. Bei dieser wurden fehlende Daten unter der Annahme des Missing-at-Random (MAR) in dem Mixed-Effects-Modell für wiederholte Messungen (MMRM) behandelt.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.08.2021 herangezogen.</p>
	<p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; cm: Zentimeter; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; MAR: Missing-at-Random; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MMRM: Mixed-Effects-Modell für wiederholte Messungen; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie QuANTUM-First als niedrig eingestuft. Die Feststellung der Krankheitssymptomatik erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS erfolgte anhand des EQ-5D-5L VAS und des EORTC QLQ-C30-Analyse-Sets. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Anzahl der Patienten, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen post-Baseline-Wert aufweisen, liegt in beiden Armen bei  $\geq 80\%$  mit weniger als 15 % Unterschied zwischen den Armen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-42: Anteil der Patient\*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline Wert der EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254	Placebo N = 255
Patient*innen mit Wert zu Baseline und mindestens einem post-Baseline-Wert, n (%)	213 (83,9)	222 (87,1)

Datenschnitt: 13.08.2021

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien der Anteil an Patient\*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsarme erreicht wurde. Auch weichen die Anteile in den beiden Behandlungsgruppen um weniger als 15 % voneinander ab.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254		Placebo N = 255		Quizartinib vs. Placebo	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung	34/251 (13,5)	NE [NB; NB]	24/252 (9,5)	NE [NB; NB]	1,60 [0,93; 2,76]	0,0877
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	43/251 (17,1)	NE [NB; NB]	33/252 (13,1)	NE [NB; NB]	1,43 [0,89; 2,29]	0,1343

Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l).

a: Zahl der Patient\*innen mit einem Wert bei Baseline  
b: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
c: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  
d: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Datenschnitt: 13.08.2021

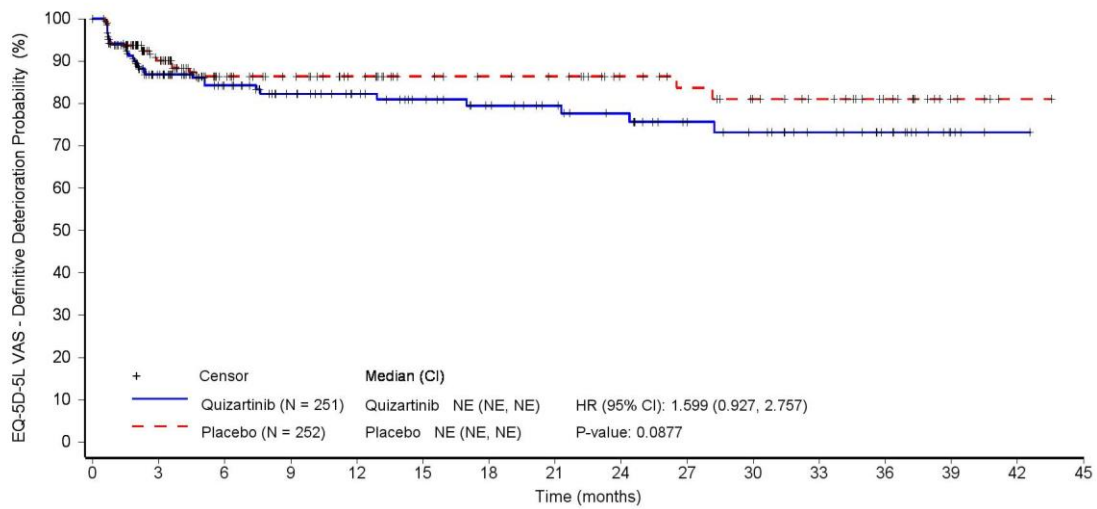
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Die folgenden Angaben zu Anteilen beziehen sich auf die Anzahl der Personen mit einem Wert bei Baseline.

Bei 13,5 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm trat eine bestätigte Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS auf. Im Vergleich dazu trat eine bestätigte Verschlechterung im Placebo-Arm bei 9,5 % der Patient\*innen auf; der Unterschied zwischen den Behandlungen war statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,60 [0,93; 2,76], p = 0,0877). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS wurde in beiden Armen nicht erreicht.

Eine erstmalige Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS trat bei 17,1 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm und bei 13,1 % der Patient\*innen im Placebo-Arm auf. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungen statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,43

[0,89; 2,29],  $p = 0,1343$ ). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS wurde in beiden Armen nicht erreicht.

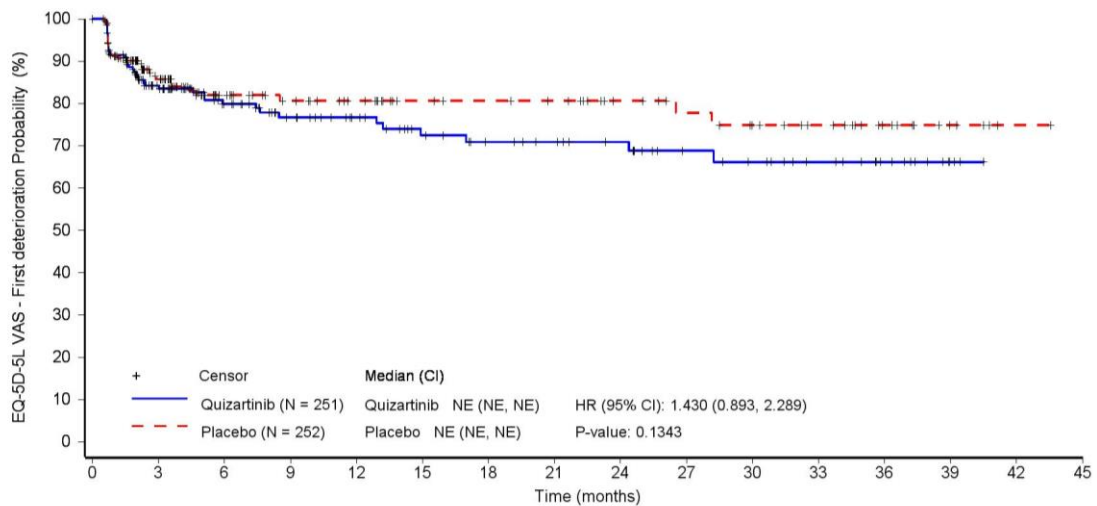


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Quizartinib (N = 251)	251	122	92	76	66	57	50	45	39	31	27	21	14	4	1	0
Placebo (N = 252)	252	118	77	68	58	49	46	44	36	31	26	22	14	5	1	0

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala





Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Quizartinib (N = 251)	251	117	85	68	58	48	42	39	34	26	23	18	11	3	0	0
Placebo (N = 252)	252	110	70	60	52	43	41	39	32	27	23	19	11	5	1	0

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

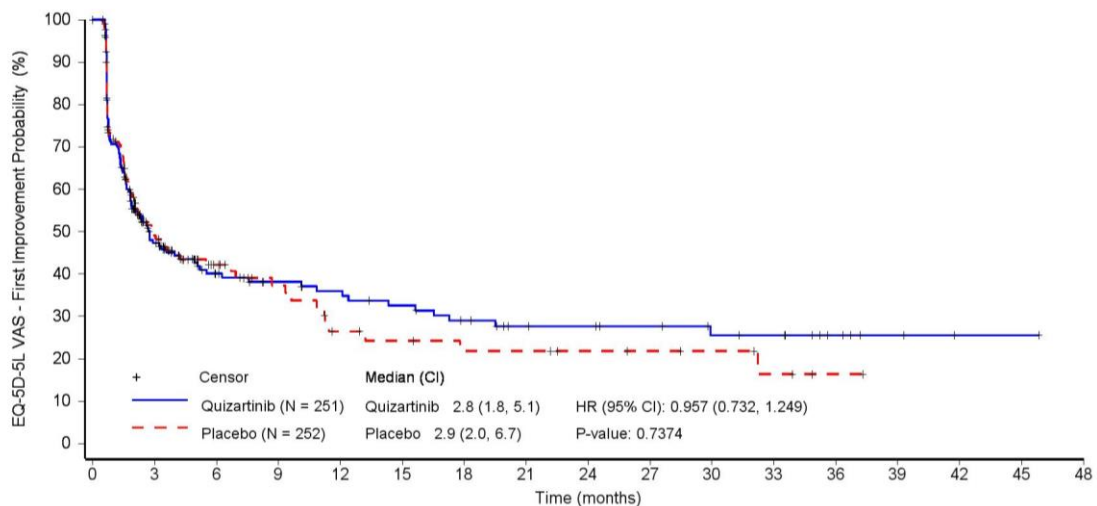
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254		Placebo N = 255		Quizartinib vs. Placebo	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung	118/251 (47,0)	2,8 [1,8; 5,1]	112/252 (44,4)	2,9 [2,0; 6,7]	0,96 [0,73; 1,25]	0,7374

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254		Placebo N = 255		Quizartinib vs. Placebo	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
<p>Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; 40 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l).</p> <p>a: Zahl der Patient*innen mit einem Wert bei Baseline  b: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  c: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  d: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>Datenschnitt: 13.08.2021</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Die folgenden Angaben zu Anteilen beziehen sich auf die Anzahl der Personen mit einem Wert bei Baseline.

Bei 47,0 % der Patient\*innen im Quizartinib-Arm trat eine erstmalige Verbesserung der EQ-5D-5L VAS auf. Im Vergleich dazu trat eine erstmalige Verbesserung im Placebo-Arm bei 44,4 % der Patient\*innen auf; der Unterschied zwischen den Behandlungen war statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,73;1,25], p = 0,7374). Die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EQ-5D-5L VAS lag im Quizartinib-Arm bei 2,8 Monaten und im Vergleichs-arm bei 2,9 Monaten.



Patients still at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	88	43	36	32	28	23	18	17	15	12	11	6	3	1	1	0
Placebo (N = 252)	252	58	30	21	13	11	9	9	7	6	5	3	1	0	0	0	0

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um mindestens 15 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

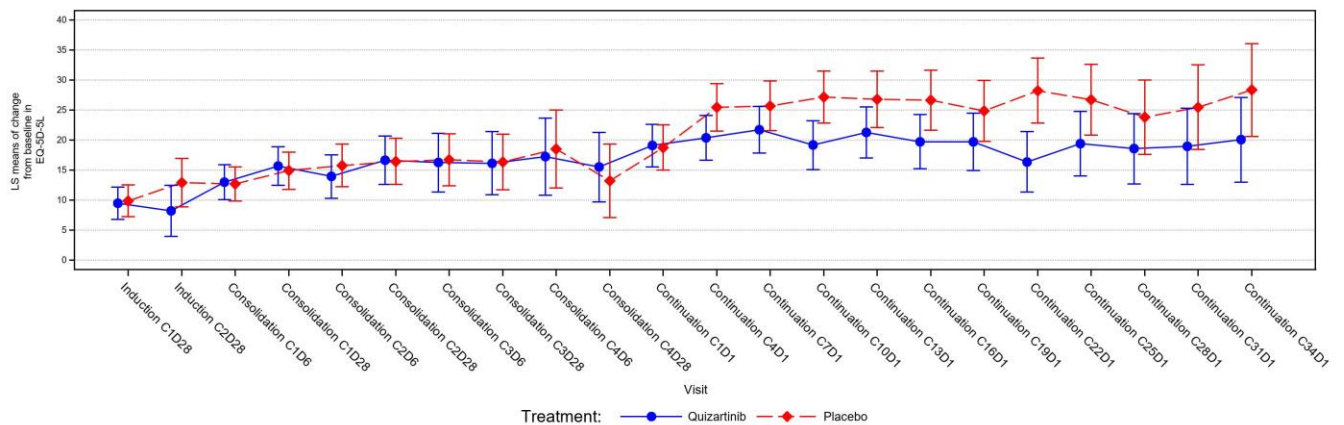


Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung der EQ-5D-5L VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254		Placebo N = 255	
	n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>
Visite <sup>a</sup>				
Baseline	254	251 (98,8)	255	252 (98,8)
<b>Induktionsphase</b>				
Zyklus 1, Tag 28	236	200 (84,7)	233	200 (85,8)
Zyklus 2, Tag 28	186	36 (19,4)	188	41 (21,8)
<b>Konsolidierungsphase</b>				
Zyklus 1, Tag 6	163	153 (93,9)	169	154 (91,1)
Zyklus 1, Tag 28	160	102 (63,8)	166	107 (64,5)
Zyklus 2, Tag 6	152	73 (48,0)	150	74 (49,3)
Zyklus 2, Tag 28	150	56 (37,3)	146	64 (43,8)
Zyklus 3, Tag 6	143	35 (24,5)	138	47 (34,1)
Zyklus 3, Tag 28	142	31 (21,8)	136	43 (31,6)
Zyklus 4, Tag 6	139	18 (12,9)	129	17 (13,2)
Zyklus 4, Tag 28	137	20 (14,6)	129	18 (14,0)
<b>Erhaltungsphase</b>				
Zyklus 1, Tag 1	109	102 (93,6)	88	86 (97,7)
Zyklus 4, Tag 1	92	79 (85,9)	75	71 (94,7)
Zyklus 7, Tag 1	84	75 (89,3)	65	63 (96,9)
Zyklus 10, Tag 1	73	65 (89,0)	62	58 (93,5)
Zyklus 13, Tag 1	65	60 (92,3)	48	46 (95,8)
Zyklus 16, Tag 1	59	51 (86,4)	47	40 (85,1)
Zyklus 19, Tag 1	52	46 (88,5)	45	42 (93,3)
Zyklus 22, Tag 1	49	40 (81,6)	39	34 (87,2)
Zyklus 25, Tag 1	41	36 (87,8)	36	28 (77,8)
Zyklus 28, Tag 1	35	29 (82,9)	28	27 (96,4)
Zyklus 31, Tag 1	28	24 (85,7)	24	18 (75,0)
Zyklus 34, Tag 1	22	19 (86,4)	21	16 (76,2)
a: Geplante Visite				
b: Anzahl Patient*innen am Leben				
c: Anzahl und Anteil Patient*innen am Leben mit ausgefülltem Fragebogen				
Datenschnitt: 13.08.2021				
Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala				

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.6 Morbidität – EORTC QLQ-C30-Symptomskalen aus RCT**

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
QuANTUM-First	<p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 Version 3.0 (21) ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient*innen, der durch die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt wurde. Die Bewertung der momentanen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 erfolgt anhand der Einschätzungen durch die Patient*innen selbst.</p> <p>Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen. Über sechs Einzelfragen (im Folgenden als Items bezeichnet) werden Symptome erfasst, die häufig bei Krebspatient*innen auftreten (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Alle weiteren Fragen werden zusammengefasst in drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion) und dem globalen Gesundheitsstatus (23).</p> <p>Die Fragen der Symptomskalen/-items und Funktionsskalen werden von Patient*innen auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig) bis 4 (sehr) beantwortet, während die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent) bewertet werden. Der EORTC QLQ-C30 wurde zur Baseline (Induktionsphase, Zyklus 1 Tag 8, vor Beginn der Behandlung mit Quizartinib/Placebo) und in der Induktionsphase im Zyklus 1 und 2 jeweils am Tag 28 (<math>\pm 3</math> Tage) (letzter Tag der Induktionsphase) erhoben. In der Konsolidierungsphase fanden die Erhebungen im Zyklus 1-4 jeweils am Tag 6 (+ 2 Tage) und 28 (<math>\pm 7</math> Tage) statt. In der Erhaltungsphase wurde der EORTC QLQ-C30 beginnend ab Zyklus 1 alle 3 Zyklen bis Zyklus 36 jeweils am Tag 1 (<math>\pm 3</math> Tage) erhoben. Bei Patient*innen, die 36 Zyklen der Erhaltungstherapie abgeschlossen haben oder die Quizartinib/Placebo vorzeitig absetzten, fand eine Erhebung am Ende der Behandlung (+ 7 Tage) statt, es sei denn, die Patient*innen waren aus medizinischen Gründen nicht in der Lage, die Studie innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Dosis Quizartinib/Placebo abzuschließen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt über eine Transformation der Durchschnittswerte der Skalen/Items in Werte zwischen 0 und 100 (21). Die folgenden Symptomskalen und Items werden im Abschnitt Morbidität dargestellt:</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Symptomskalen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerz</li> </ul> <p><b>Items</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Verstopfung</li> <li>• Diarrhö</li> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <p>Die statistische Analyse der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 erfolgte analog zur EQ-5D-5L VAS (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5), wobei entsprechend der Anleitung des G-BA als Schwellenwert für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung 10 Punkte anstatt 15 Punkte im Vergleich zum Wert bei Baseline herangezogen wurden (27). Außerdem wurde für den EORTC QLQ-C30 imputiert. Wenn mindestens die Hälfte der Items der Skala (z. B. körperliche Funktionsfähigkeit) auswertbar war, wurde angenommen, dass die fehlenden Items Werte haben, die dem Durchschnitt der Items entsprechen, die für diesen Patient*innen gemäß dem Scoring-Manual verfügbar waren.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.08.2021 herangezogen.</p>
<p>Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30-Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QuANTUM-First	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie QuANTUM-First als niedrig eingestuft. Die Feststellung der Krankheitssymptomatik erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte anhand des EQ-5D-5L VAS und des EORTC QLQ-C30-Analyse-Sets. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Die Anzahl der Patienten, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen post-Baseline-Wert aufweisen, liegt in beiden Armen für alle Skalen bei  $\geq 80$  % mit weniger als 15 % Unterschied zwischen den Armen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30-Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-48: Anteil der Patient\*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline Wert der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254	Placebo N = 255
	n (%)	n (%)
Fatigue	212 (83,5)	222 (87,1)
Übelkeit und Erbrechen	212 (83,5)	223 (87,5)
Schmerz	213 (83,9)	223 (87,5)
Dyspnoe	213 (83,9)	223 (87,5)
Schlaflosigkeit	213 (83,9)	223 (87,5)
Appetitlosigkeit	213 (83,9)	223 (87,5)
Verstopfung	213 (83,9)	223 (87,5)
Diarrhö	213 (83,9)	222 (87,1)
Finanzielle Schwierigkeiten	210 (82,7)	221 (86,7)

Datenschnitt: 13.08.2021  
 Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien der Anteil an Patient\*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % der Patienten der ITT-Population in der Analyse jeweils für beide Behandlungsarme erreicht wurde. Auch weichen die Anteile in den beiden Behandlungsgruppen um weniger als 15 % voneinander ab.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

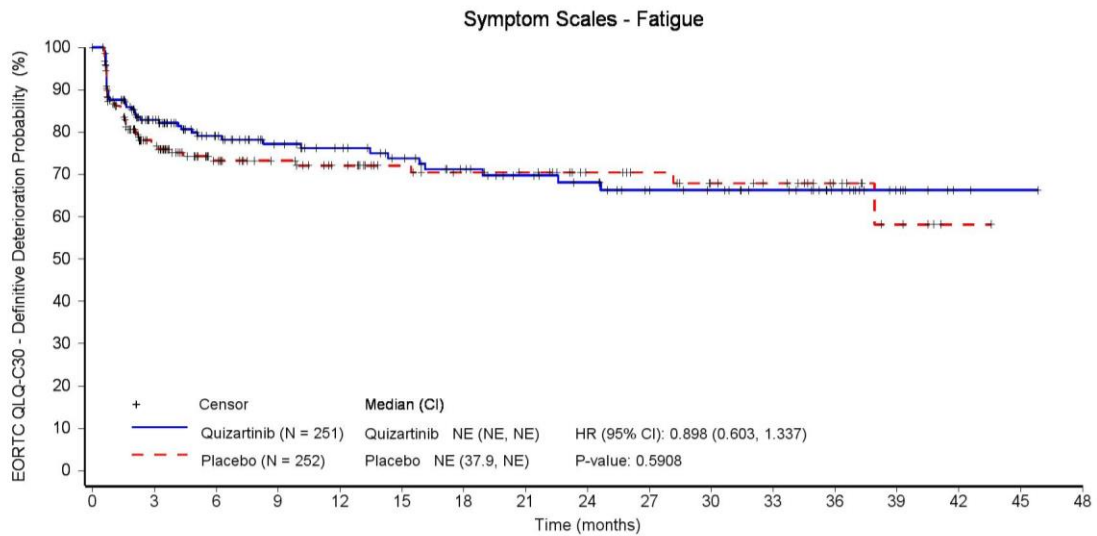
QuANTUM-First	Quizartinib N = 254		Placebo N = 255		Quizartinib vs. Placebo	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</b>						
Fatigue	48/251 (19,1)	NE [NB; NB]	53/252 (21,0)	NE [37,9; NB]	0,90 [0,60; 1,34]	0,5908
Übelkeit und Erbrechen	65/251 (25,9)	NE [17,0; NB]	68/253 (26,9)	NE [21,9; NB]	0,93 [0,66; 1,32]	0,6864
Schmerz	73/252 (29,0)	32,9 [14,3; NB]	66/253 (26,1)	NE [13,8; NB]	1,16 [0,83; 1,63]	0,3822
Dyspnoe	63/252 (25,0)	NE [13,6; NB]	52/253 (20,6)	NE [NB; NB]	1,21 [0,83; 1,76]	0,3137
Schlaflosigkeit	63/252 (25,0)	NE [NB; NB]	65/253 (25,7)	NE [15,0; NB]	0,99 [0,70; 1,41]	0,9507
Appetitlosigkeit	47/252 (18,7)	NE [NB; NB]	52/253 (20,6)	NE [NB; NB]	0,90 [0,60; 1,34]	0,5868
Verstopfung	63/252 (25,0)	NE [30,8; NB]	75/253 (29,6)	NE [9,9; NB]	0,83 [0,59; 1,17]	0,2949
Diarrhö	46/252 (18,3)	NE [36,7; NB]	45/253 (17,8)	NE [NB; NB]	0,92 [0,61; 1,41]	0,6949
Finanzielle Schwierigkeiten	71/248 (28,6)	NE [24,4; NB]	73/252 (29,0)	27,1 [9,8; NB]	0,94 [0,68; 1,32]	0,7249
<b>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>						
Fatigue	85/251 (33,9)	18,9 [6,2; NB]	78/252 (31,0)	NE [6,7; NB]	1,12 [0,82; 1,53]	0,5007
Übelkeit und Erbrechen	91/251 (36,3)	10,5 [5,5; 22,6]	92/253 (36,4)	4,9 [3,2; NB]	0,94 [0,70; 1,26]	0,6435
Schmerz	96/252 (38,1)	7,6 [4,6; 16,1]	84/253 (33,2)	11,5 [5,3; 38,0]	1,28 [0,95; 1,73]	0,1058
Dyspnoe	71/252 (28,2)	30,3 [8,8; NB]	58/253 (22,9)	NE [12,6; NB]	1,24 [0,87; 1,77]	0,2263
Schlaflosigkeit	79/252 (31,3)	NE [8,8; NB]	78/253 (30,8)	25,8 [9,9; NB]	1,04 [0,75; 1,43]	0,8308
Appetitlosigkeit	73/252 (29,0)	NE [14,1; NB]	74/253 (29,2)	NE [7,1; NB]	<1,00 [0,71; 1,39]	0,9627
Verstopfung	71/252 (28,2)	NE [10,4; NB]	79/253 (31,2)	19,3 [5,7; NB]	0,89 [0,64; 1,23]	0,4876
Diarrhö	57/252 (22,6)	NE [22,3; NB]	54/253 (21,3)	NE [32,5; NB]	1,01 [0,69; 1,47]	0,9837
Finanzielle Schwierigkeiten	82/248 (33,1)	13,6 [6,6; NB]	78/252 (31,0)	13,3 [5,6; NB]	1,04 [0,75; 1,42]	0,8407



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254		Placebo N = 255		Quizartinib vs. Placebo	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10 <sup>9</sup> /l, ≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l). a: Zahl der Patient*innen mit Wert bei Baseline b: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode c: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI d: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 13.08.2021 Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Sowohl bezüglich der Zeit bis zur bestätigten als auch bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 lassen sich bei den Symptomskalen und der Items keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

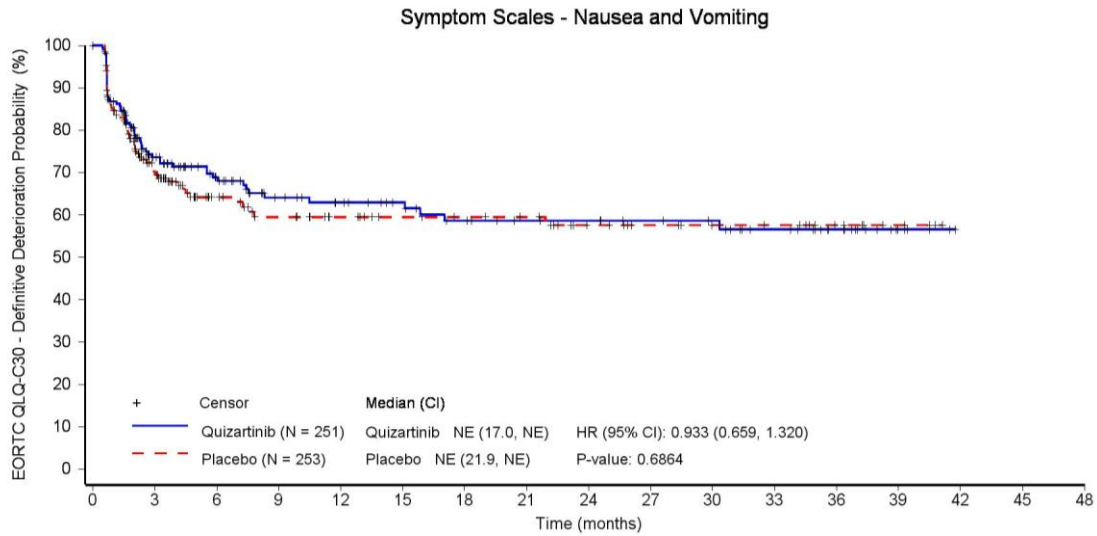


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	122	92	77	68	59	51	44	40	33	30	25	16	8	2	1	0
Placebo (N = 252)	252	108	72	62	54	45	41	39	31	27	22	19	11	5	1	0	0

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Fatigue um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

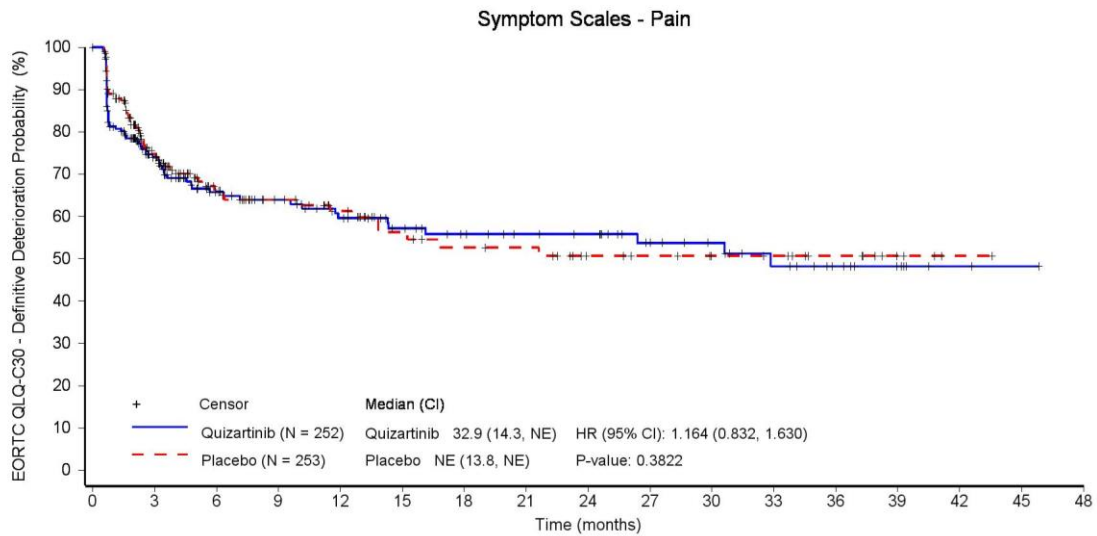


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	106	79	60	53	46	39	35	34	31	29	23	15	5	0	0	0
Placebo (N = 253)	253	97	59	48	41	36	34	32	24	19	16	14	8	4	0	0	0

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

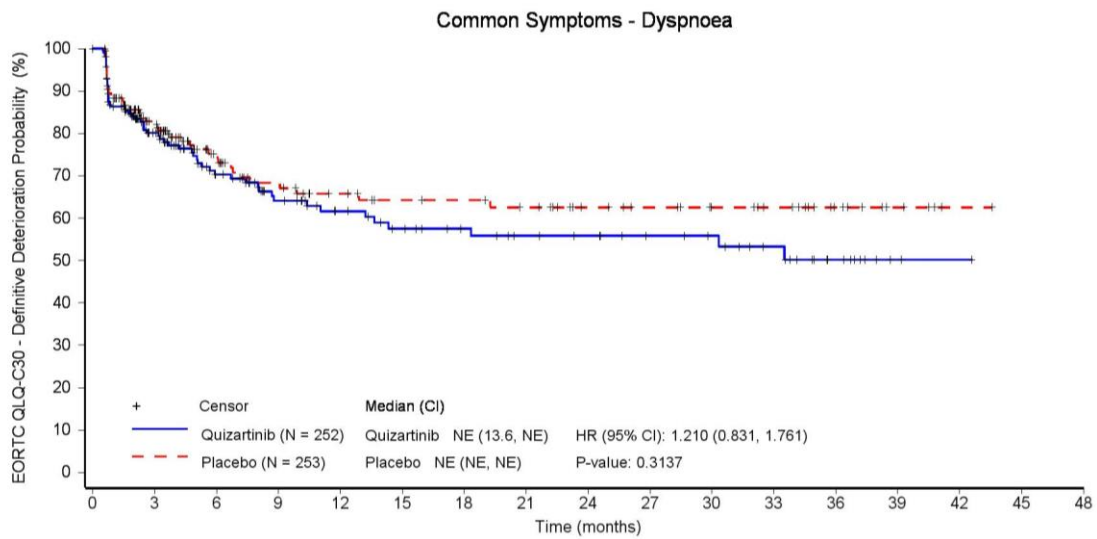


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	109	74	63	54	45	39	35	33	25	21	16	10	6	2	1	0
Placebo (N = 253)	253	102	62	52	43	32	28	27	20	17	14	13	9	4	1	0	0

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schmerz um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

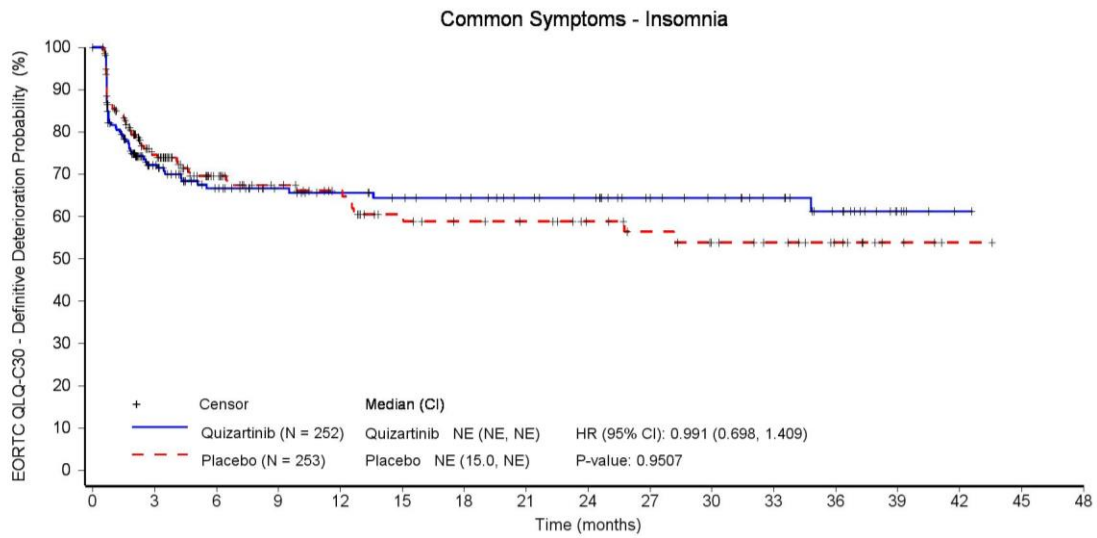


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	114	76	58	47	39	34	30	28	24	22	17	9	2	1	0	0
Placebo (N = 253)	253	114	70	54	45	40	39	36	29	25	21	18	10	5	1	0	0

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

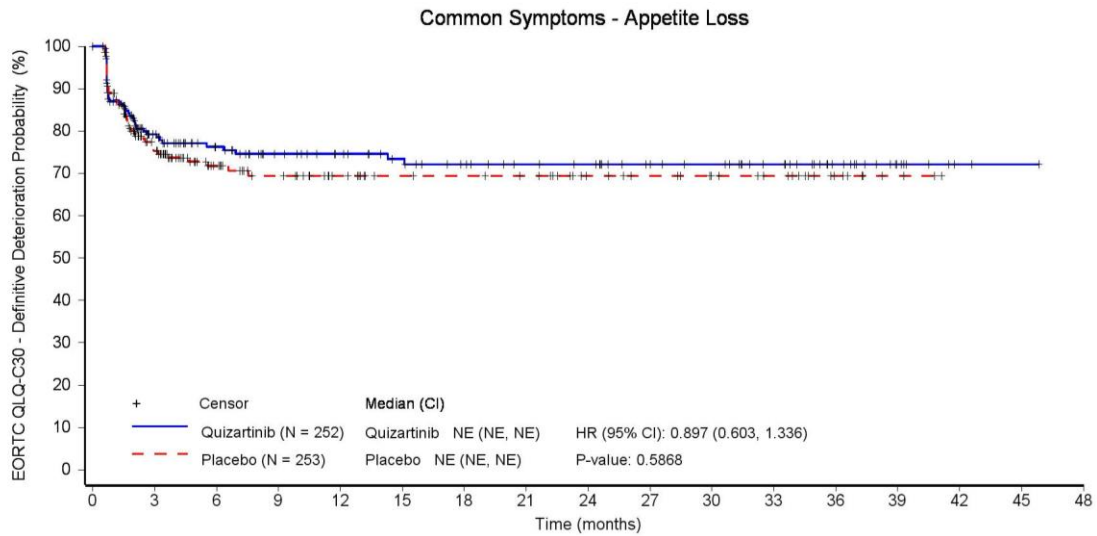


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	101	75	63	57	53	48	43	40	32	28	23	16	6	1	0	0
Placebo (N = 253)	253	105	68	56	47	37	33	31	26	22	18	15	10	4	1	0	0

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

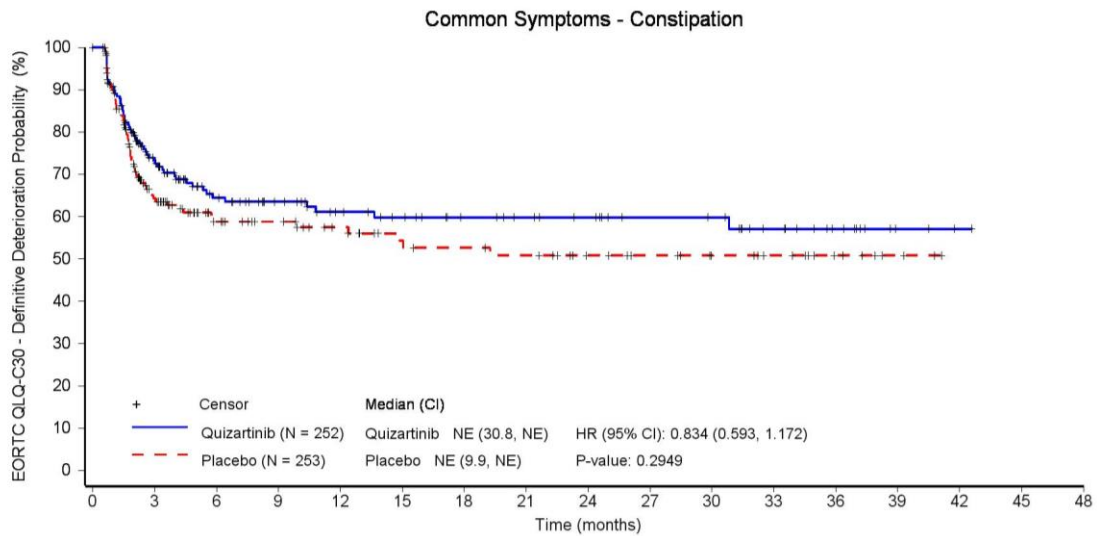


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	115	90	75	67	59	53	48	45	38	35	28	17	8	2	1	0
Placebo (N = 253)	253	105	66	55	45	38	37	35	27	23	19	16	8	3	0	0	0

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



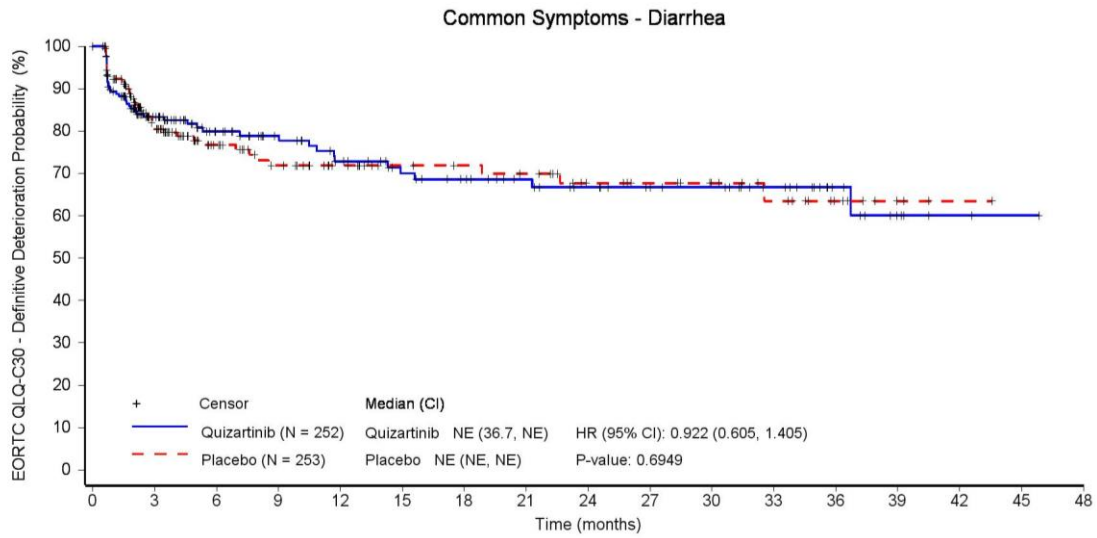
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	104	71	58	48	42	35	32	29	24	23	16	10	3	1	0	0
Placebo (N = 253)	253	87	54	47	39	32	30	28	22	19	15	12	7	3	0	0	0

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Verstopfung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



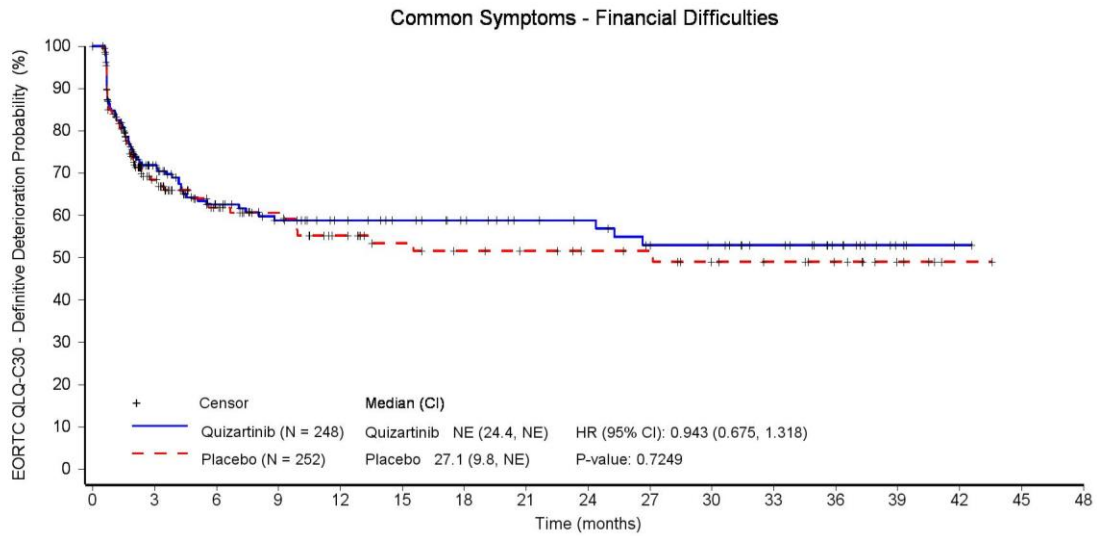


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	117	82	69	58	49	43	37	32	28	26	20	11	5	2	1	0
Placebo (N = 253)	253	107	70	57	46	39	37	35	27	23	19	15	8	3	1	0	0

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Diarrhö um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

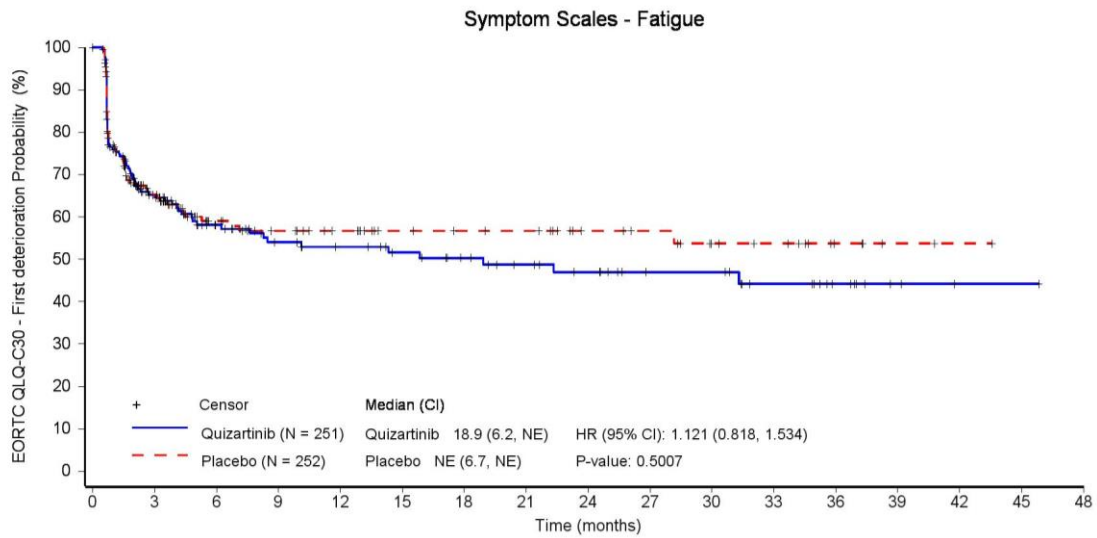


Patients still at risk:

Quizartinib (N = 248)	248	102	72	59	50	44	38	33	31	26	24	19	12	4	1	0	0
Placebo (N = 252)	252	88	54	46	36	29	26	24	21	20	16	14	10	5	1	0	0

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

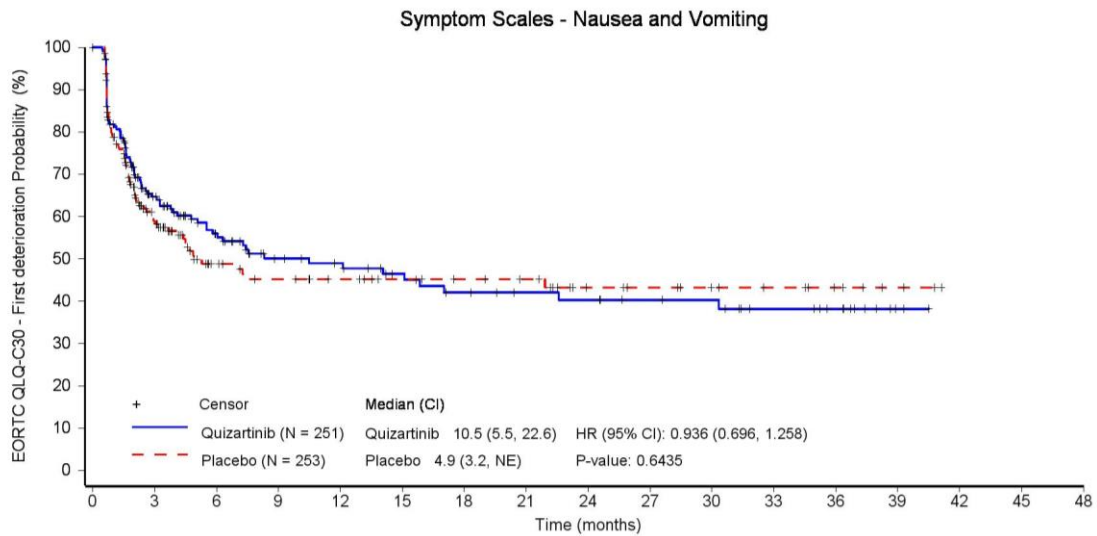


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	93	62	50	44	39	34	29	25	19	19	13	8	3	1	1	0
Placebo (N = 252)	252	88	53	45	39	32	30	29	22	19	14	12	5	2	1	0	0

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Fatigue um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

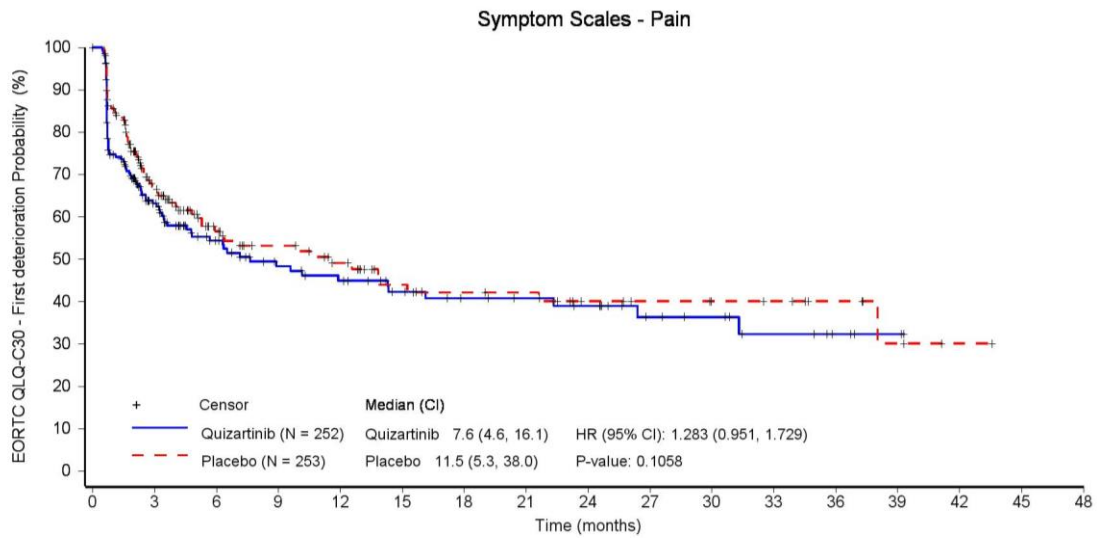


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	93	63	45	41	33	27	24	23	20	19	14	10	2	0	0	0
Placebo (N = 253)	253	80	43	36	32	28	26	24	16	14	11	9	6	3	0	0	0

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;

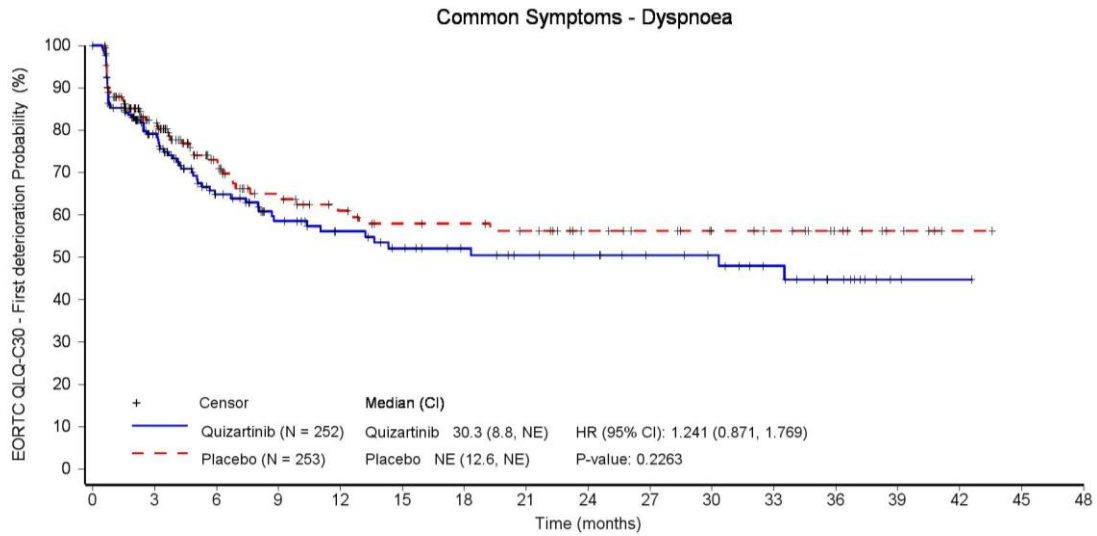


Patients still at risk:

Quizartinib (N = 252)	252	89	57	44	39	31	25	23	20	13	11	7	4	2	0	0	0
Placebo (N = 253)	253	91	52	42	34	24	22	21	15	12	10	9	6	3	1	0	0

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schmerz um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

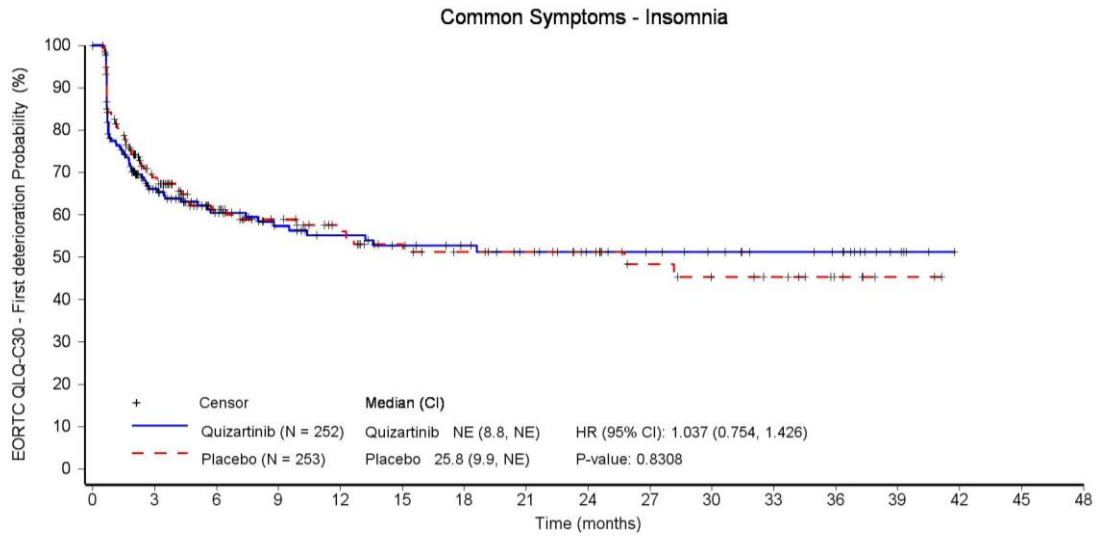


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	113	70	52	43	37	32	28	26	22	20	15	9	2	1	0	0
Placebo (N = 253)	253	114	68	51	42	36	35	32	25	21	17	15	10	5	1	0	0

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

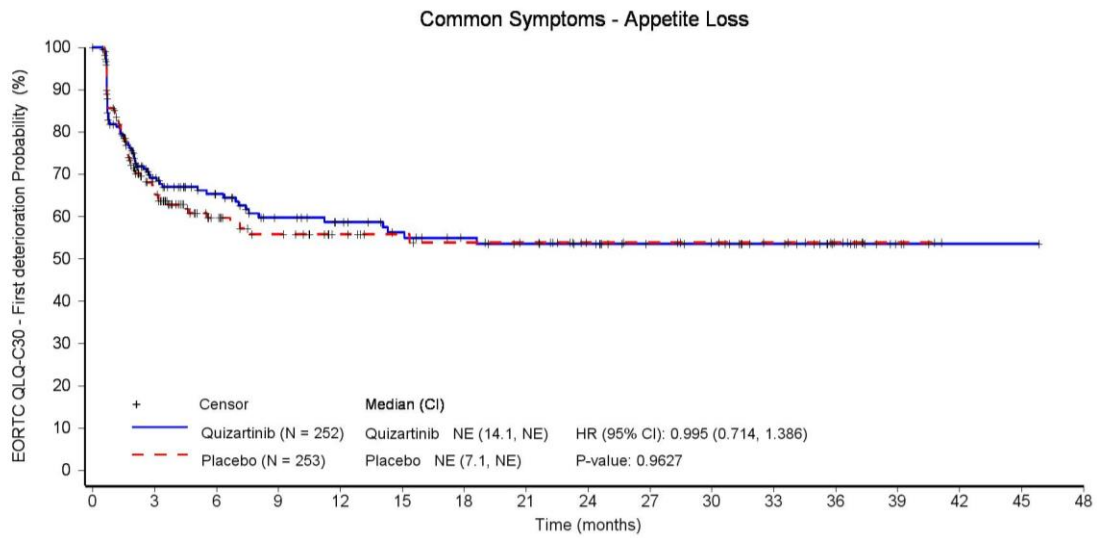


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	92	67	53	46	42	37	32	29	22	19	15	13	5	0	0	0
Placebo (N = 253)	253	96	59	47	38	29	25	23	18	16	13	11	6	2	0	0	0

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



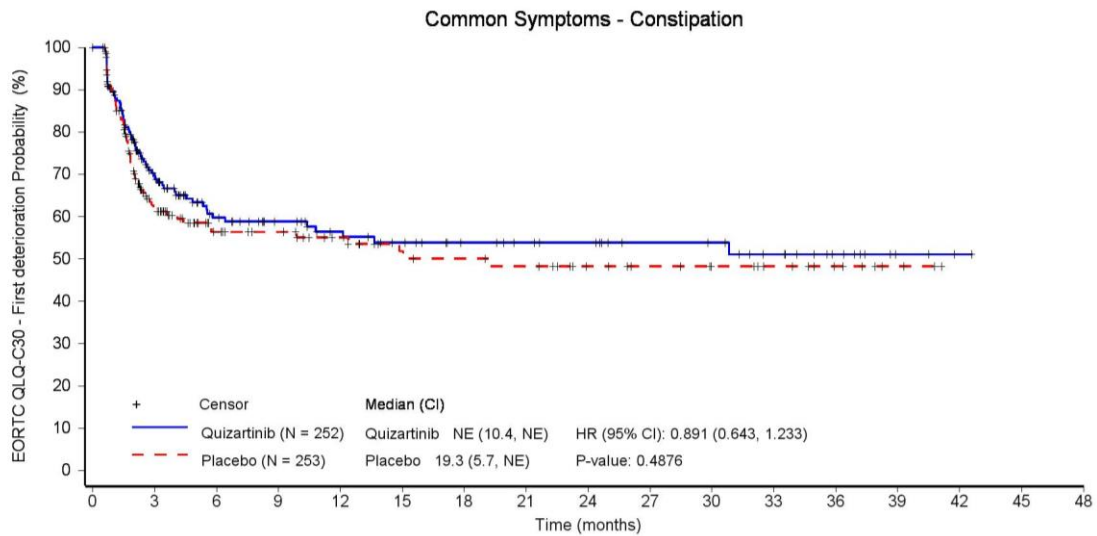
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	98	75	59	52	44	39	36	33	26	25	19	11	4	1	1	0
Placebo (N = 253)	253	89	51	41	32	28	26	24	16	15	12	10	6	2	0	0	0

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



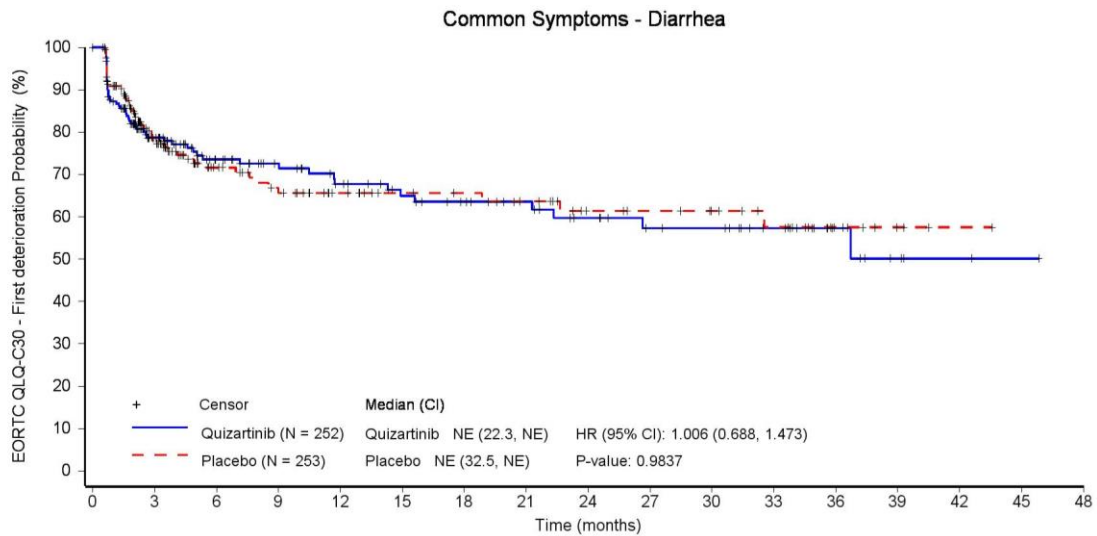


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	98	65	53	45	38	31	28	26	21	20	15	9	3	1	0	0
Placebo (N = 253)	253	83	50	45	37	30	28	26	20	17	14	11	7	3	0	0	0

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Verstopfung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

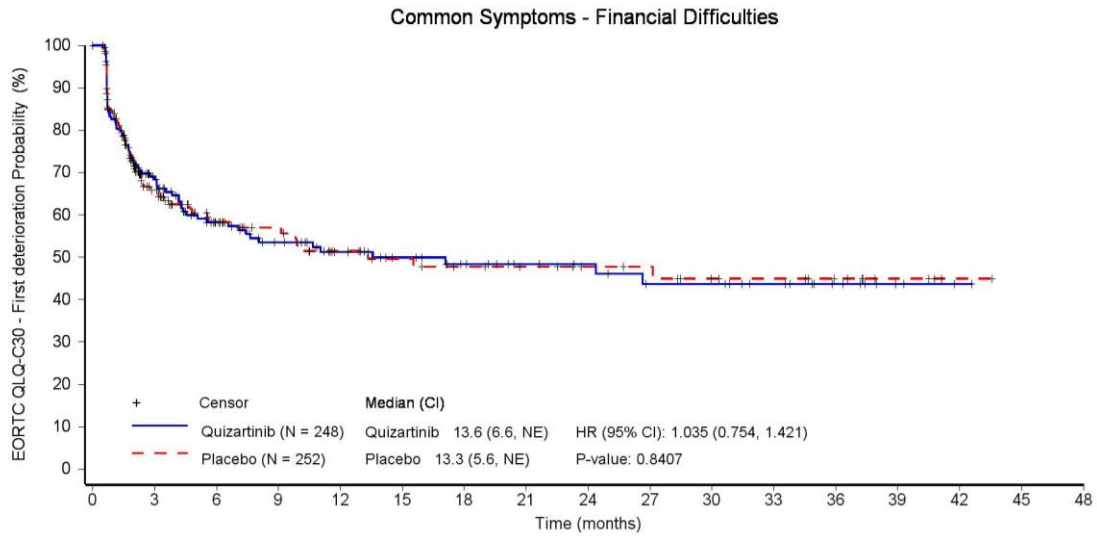


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	109	76	64	54	46	40	34	28	23	22	16	8	4	2	1	0
Placebo (N = 253)	253	102	64	54	42	36	34	32	24	22	19	15	8	3	1	0	0

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Diarrhö um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



Patients still at risk:

Quizartinib (N = 248)	248	96	66	53	42	35	28	23	21	17	17	13	8	3	1	0	0
Placebo (N = 252)	252	84	50	42	32	26	23	21	18	17	13	12	8	4	1	0	0

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

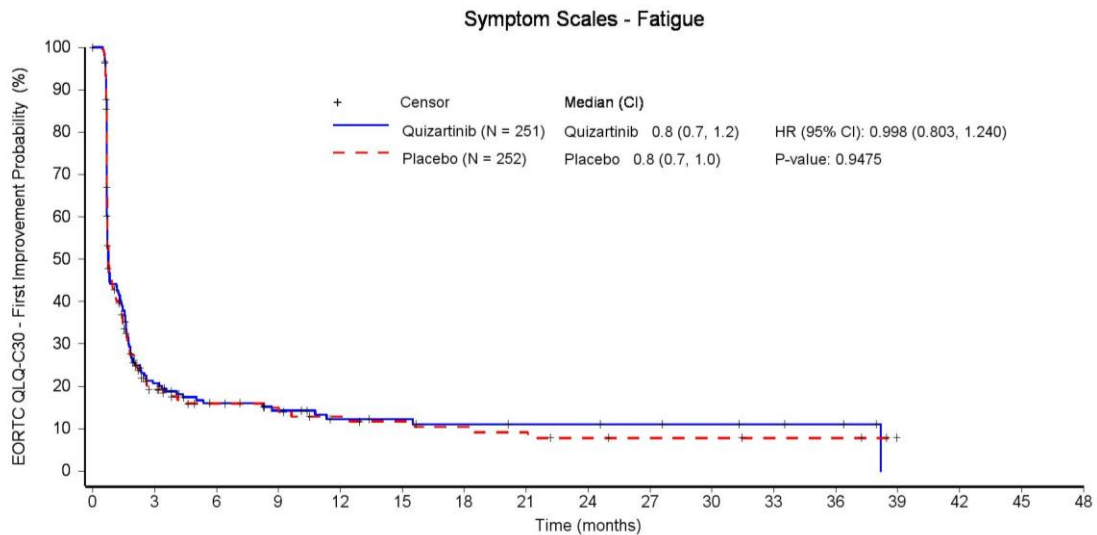
Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254		Placebo N = 255		Quizartinib vs. Placebo	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung</b>						
Fatigue	169/251 (67,3)	0,8 [0,7; 1,2]	172/252 (68,3)	0,8 [0,7; 1,0]	<1,00 [0,80; 1,24]	0,9475
Übelkeit und Erbrechen	98/251 (39,0)	3,3 [1,8; NB]	101/253 (39,9)	2,6 [2,0; NB]	0,95 [0,72; 1,26]	0,7203
Schmerz	119/252 (47,2)	1,6 [1,2; 2,9]	115/253 (45,5)	1,8 [1,3; 2,6]	1,04 [0,80; 1,35]	0,7681
Dyspnoe	87/252 (34,5)	NE [2,6; NB]	92/253 (36,4)	8,3 [2,1; NB]	0,95 [0,70; 1,28]	0,6919
Schlaflosigkeit	114/252 (45,2)	2,3 [1,6; 4,4]	109/253 (43,1)	2,6 [2,0; 5,5]	1,08 [0,82; 1,41]	0,5993
Appetitlosigkeit	135/252 (53,6)	1,7 [1,3; 2,3]	136/253 (53,8)	1,6 [1,1; 2,0]	0,95 [0,74; 1,21]	0,6468
Verstopfung	73/252 (29,0)	NE [NB; NB]	56/253 (22,1)	NE [NB; NB]	1,34 [0,94; 1,91]	0,0995
Diarrhö	99/252 (39,3)	2,6 [1,6; NB]	100/253 (39,5)	2,6 [1,7; NB]	0,98 [0,74; 1,30]	0,8930
Finanzielle Schwierigkeiten	66/248 (26,6)	NE [13,7; NB]	54/252 (21,4)	NE [NB; NB]	1,21 [0,84; 1,74]	0,3270
<p>Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; 40 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l).</p> <p>a: Zahl der Patient*innen mit Wert bei Baseline</p> <p>b: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode</p> <p>c: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI</p> <p>d: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>Datenschnitt: 13.08.2021</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung des EORTC QLQ-C30 lassen sich bei den Symptomskalen und der Items keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

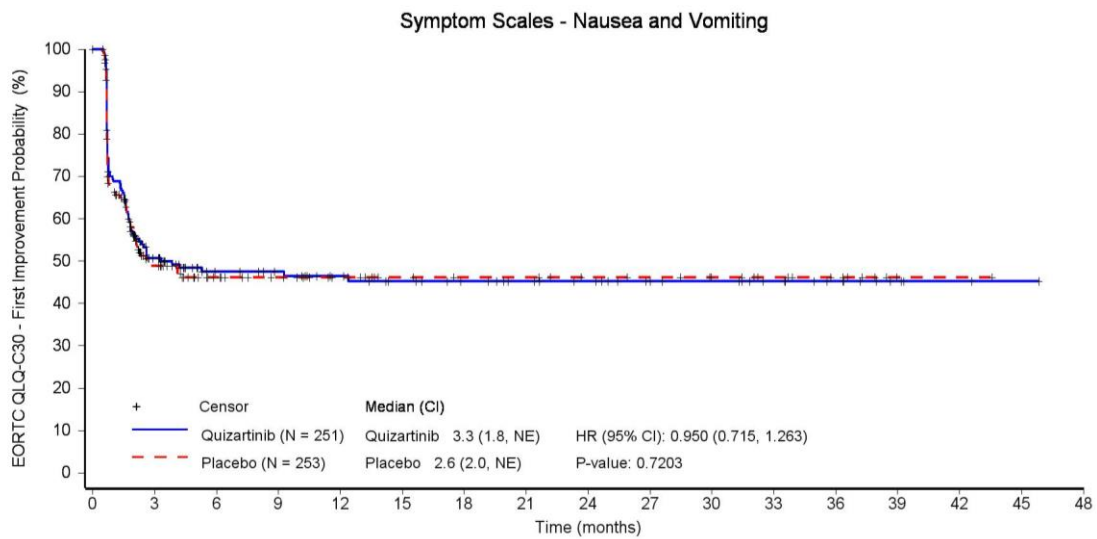


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	34	21	16	11	10	8	7	7	6	5	4	3	0	0	0	0
Placebo (N = 252)	252	27	17	15	11	9	8	7	5	4	4	3	3	0	0	0	0

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Fatigue um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

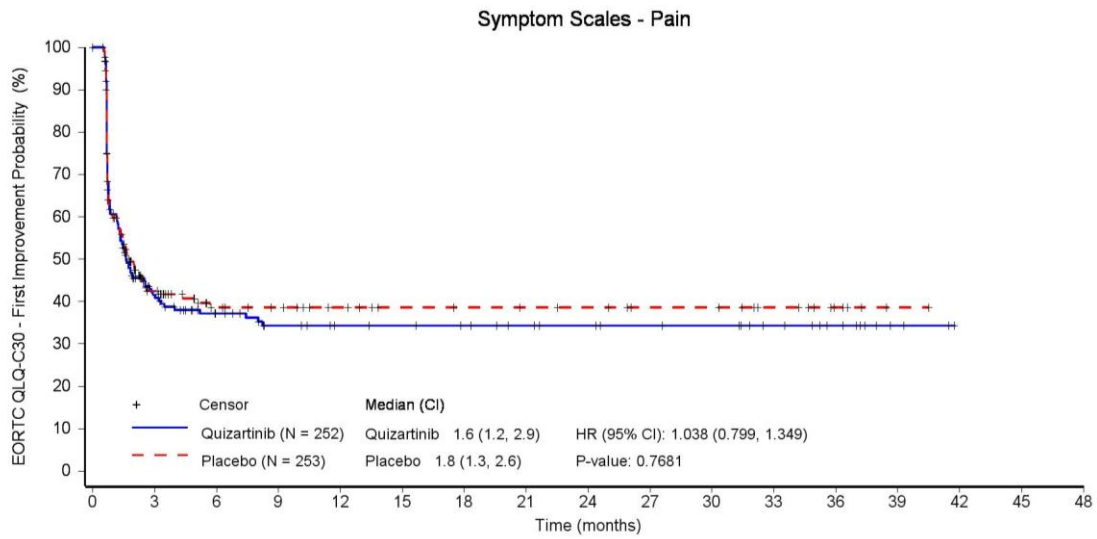


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	74	50	46	40	35	31	27	24	19	17	13	9	4	2	1	0
Placebo (N = 253)	253	62	40	34	28	22	20	20	17	16	13	10	7	1	1	0	0

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

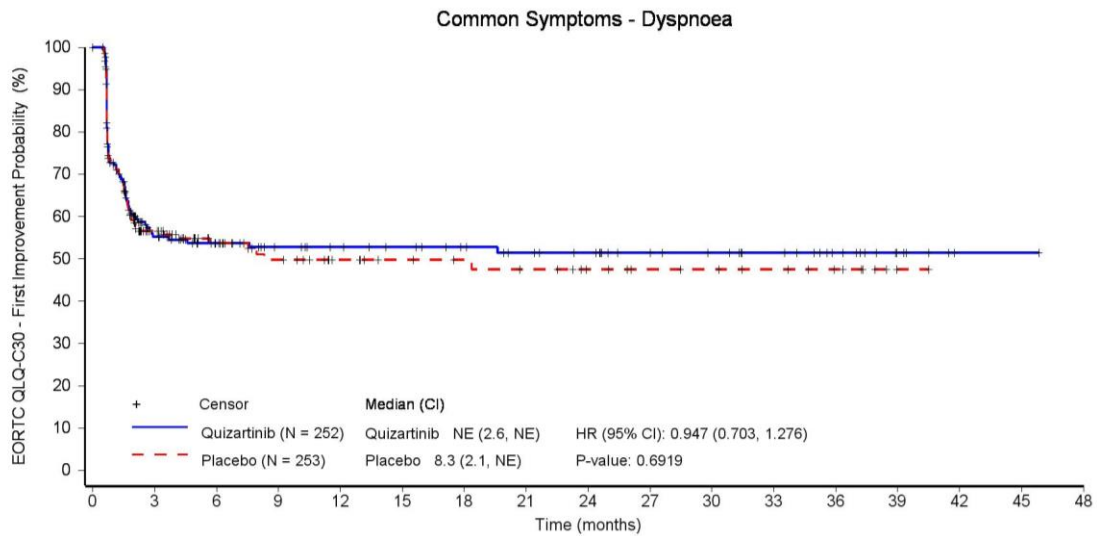


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	60	42	33	29	28	25	22	20	18	17	13	9	3	0	0	0
Placebo (N = 253)	253	55	34	30	25	21	20	19	18	15	15	11	5	1	0	0	0

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schmerz um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



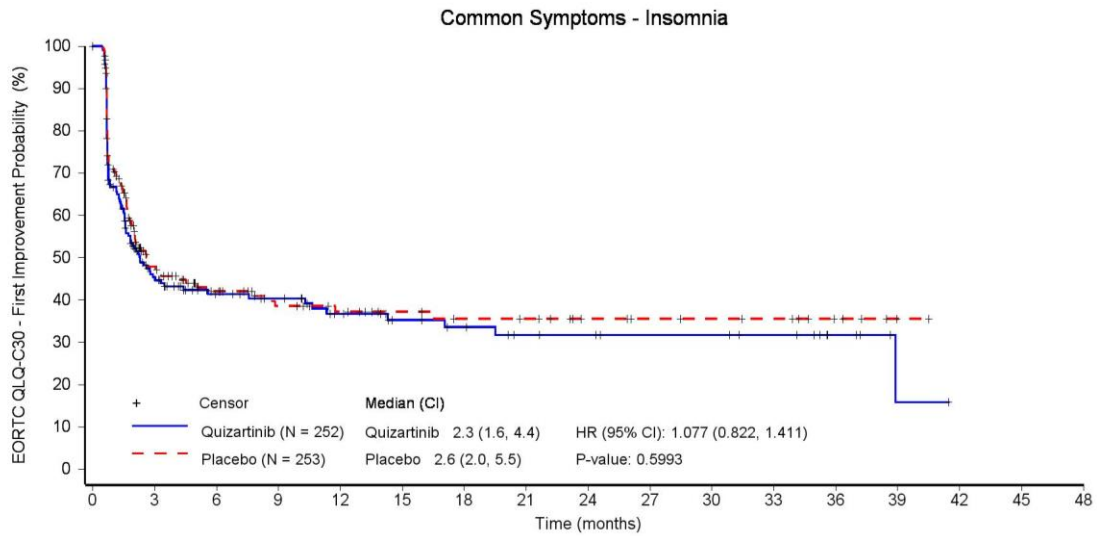
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	79	62	52	48	45	40	36	33	27	24	20	13	6	1	1	0
Placebo (N = 253)	253	75	48	37	28	24	22	20	16	13	12	10	7	1	0	0	0

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



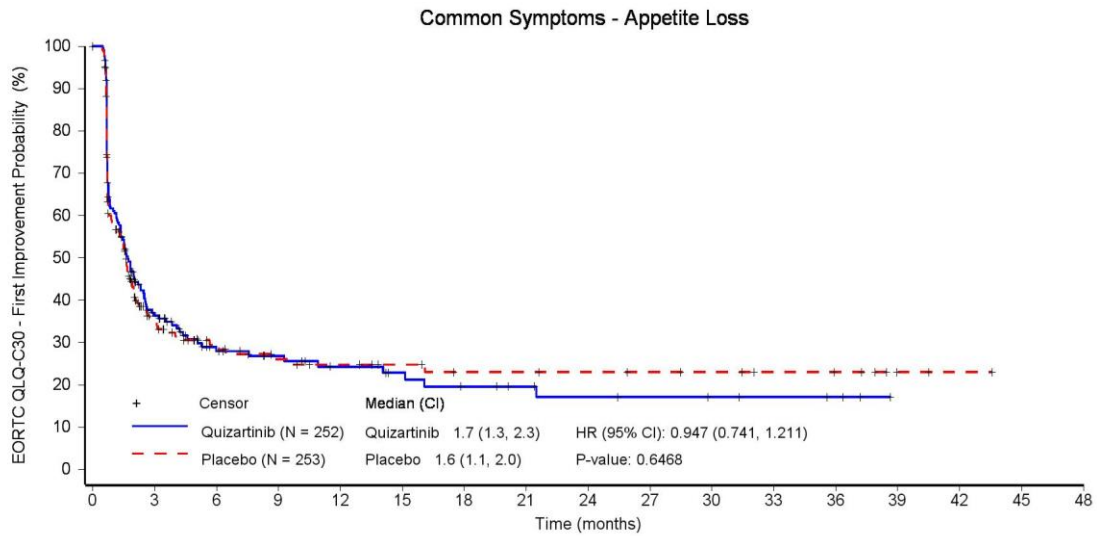


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	64	42	37	28	22	19	15	14	12	12	10	5	1	0	0	0
Placebo (N = 253)	253	64	43	33	28	23	20	19	14	11	10	9	5	1	0	0	0

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

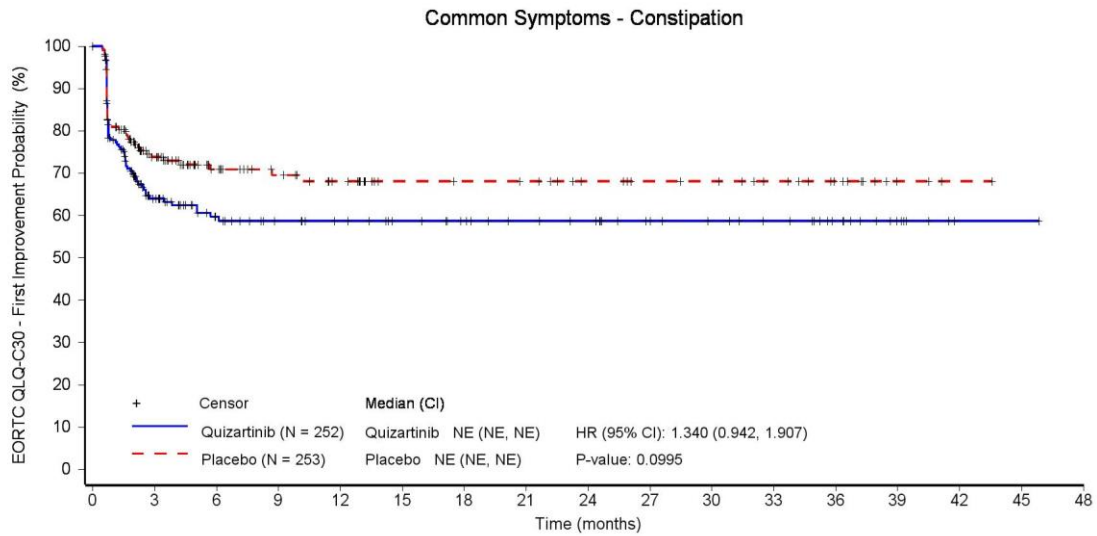


Patients still at risk:

Quizartinib (N = 252)	252	53	28	22	17	14	11	9	7	6	5	4	3	0	0	0	0
Placebo (N = 253)	253	45	27	21	18	15	12	12	11	10	9	7	6	2	1	0	0

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

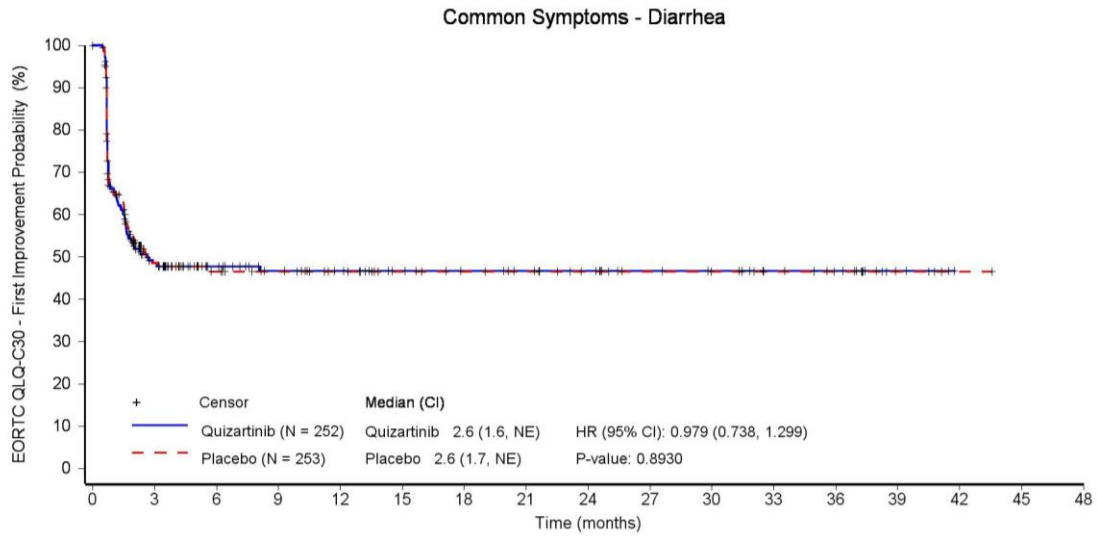


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	89	62	52	48	43	39	35	32	26	23	20	14	7	1	1	0
Placebo (N = 253)	253	94	61	51	42	31	30	29	24	20	19	15	10	3	1	0	0

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Verstopfung um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

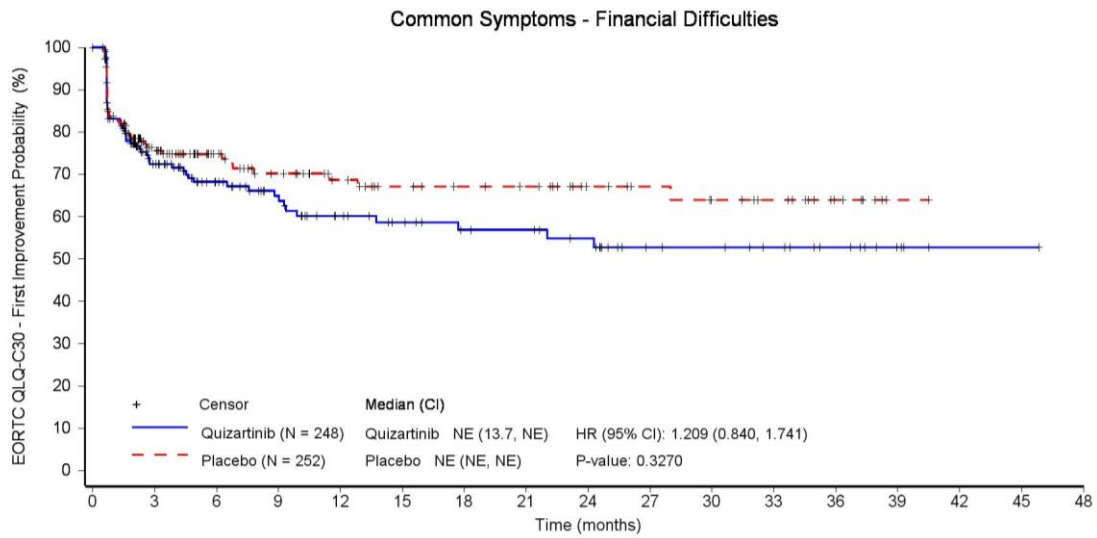


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	67	54	42	37	33	29	26	24	18	16	12	9	3	0	0	0
Placebo (N = 253)	253	60	37	33	29	22	21	20	16	15	14	11	9	4	1	0	0

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Diarrhö um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



Patients still at risk:

Quizartinib (N = 248)	248	99	70	55	43	37	31	30	26	17	16	13	9	4	1	1	0
Placebo (N = 252)	252	100	69	56	45	38	35	33	25	21	18	14	7	1	0	0	0

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

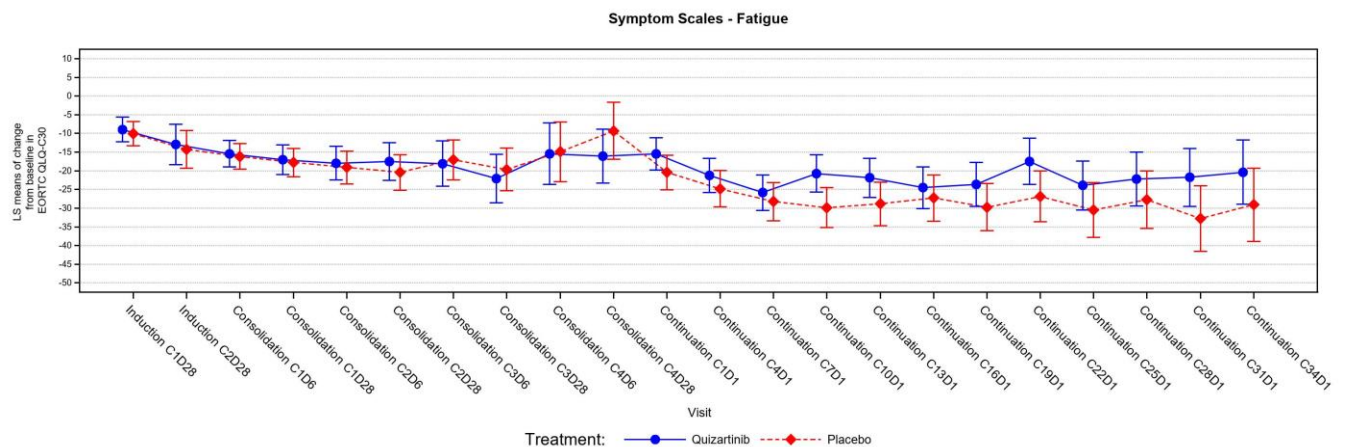


Abbildung 4-43: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Fatigue im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

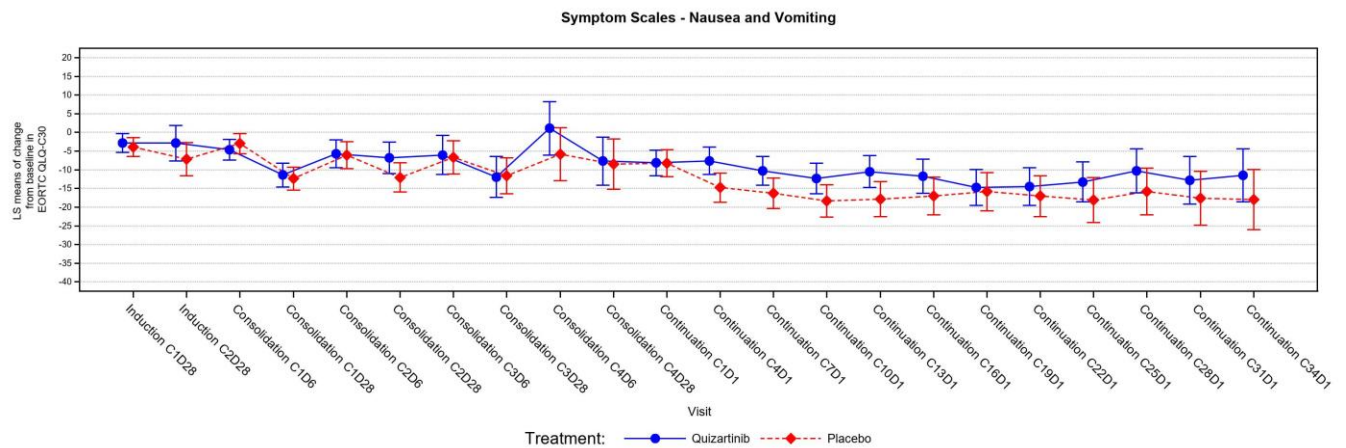


Abbildung 4-44: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

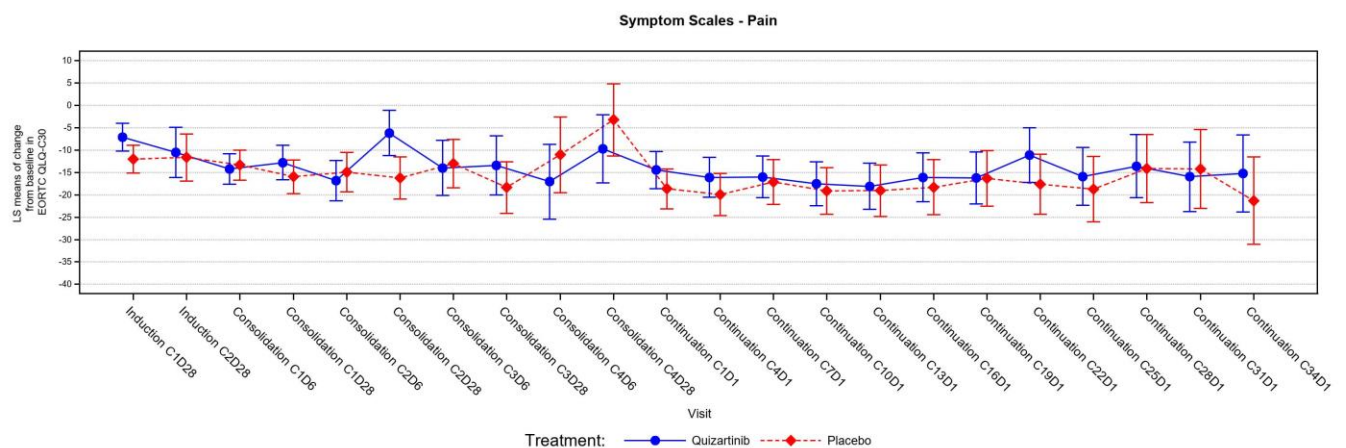


Abbildung 4-45: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schmerz im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

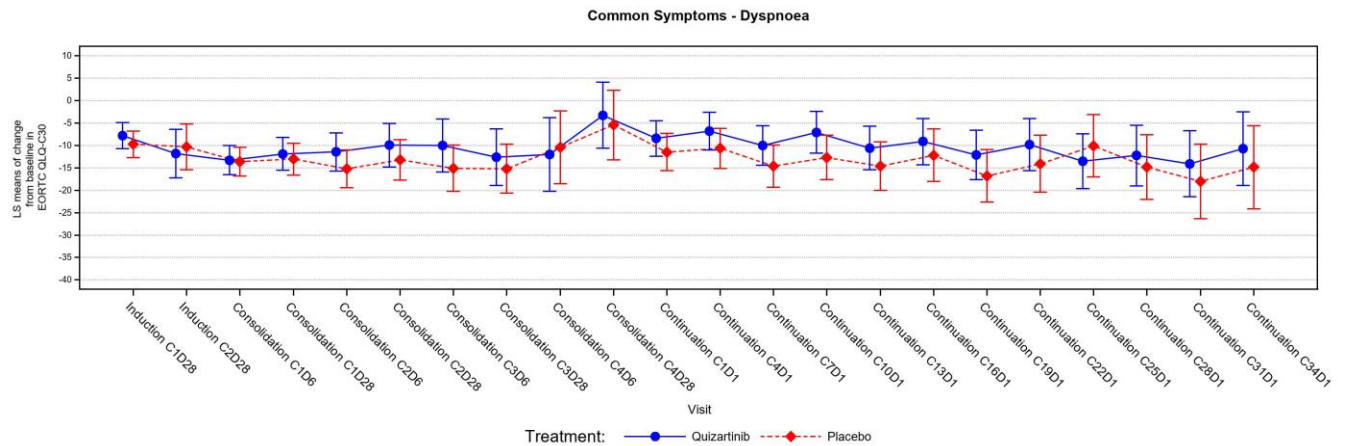


Abbildung 4-46: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Dyspnoe im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

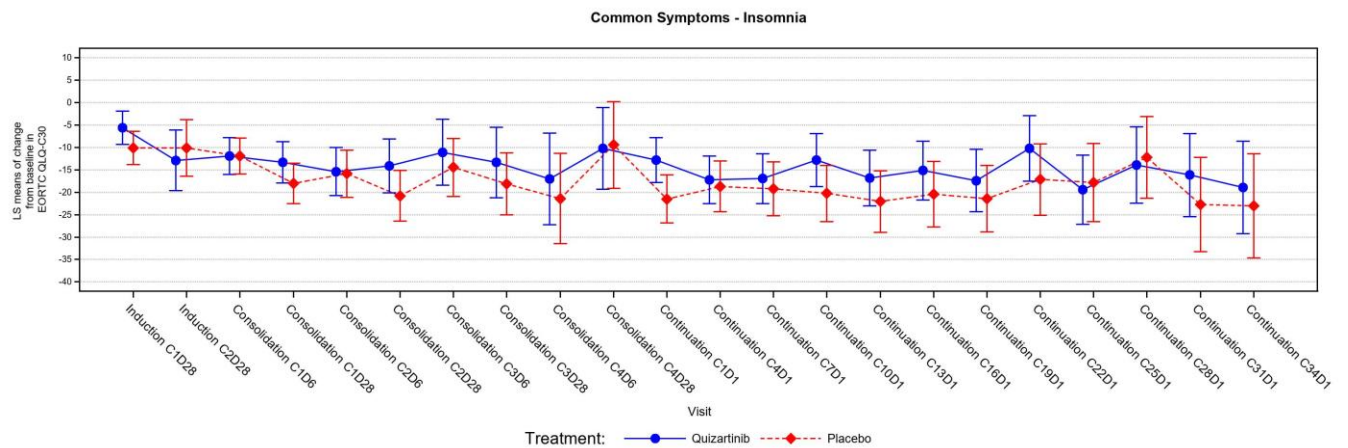


Abbildung 4-47: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

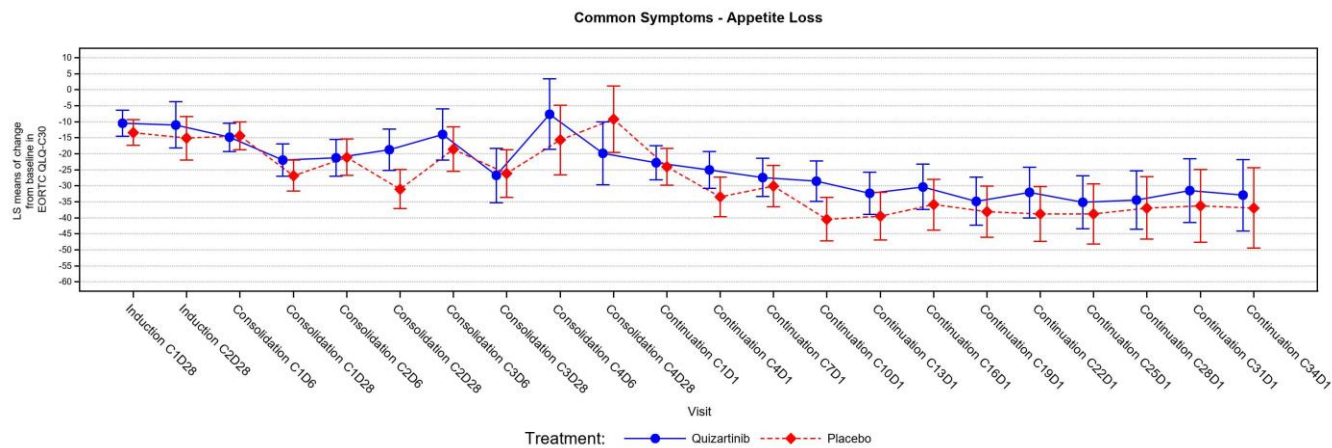


Abbildung 4-48: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

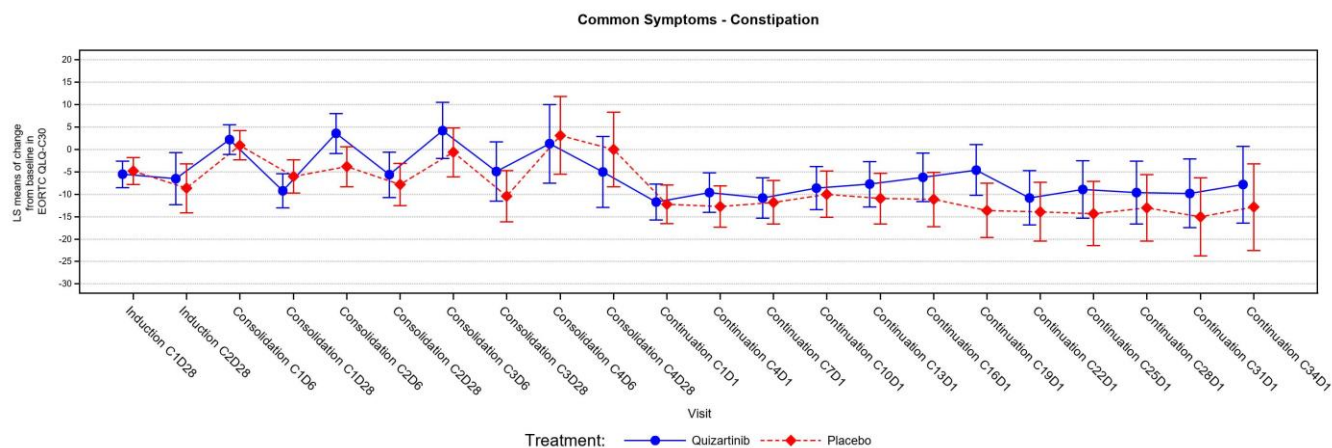


Abbildung 4-49: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Verstopfung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



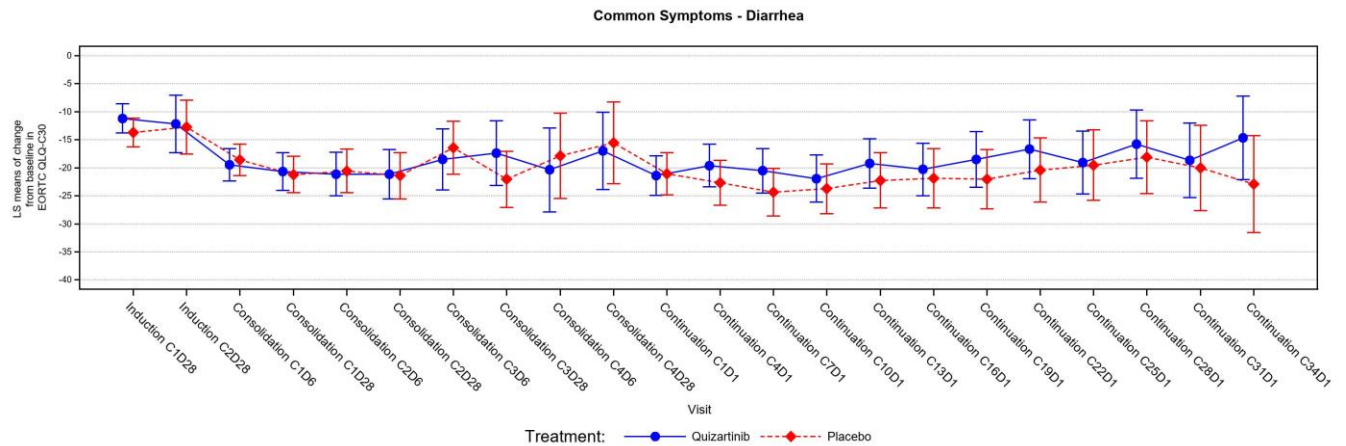


Abbildung 4-50: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Diarrhö im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

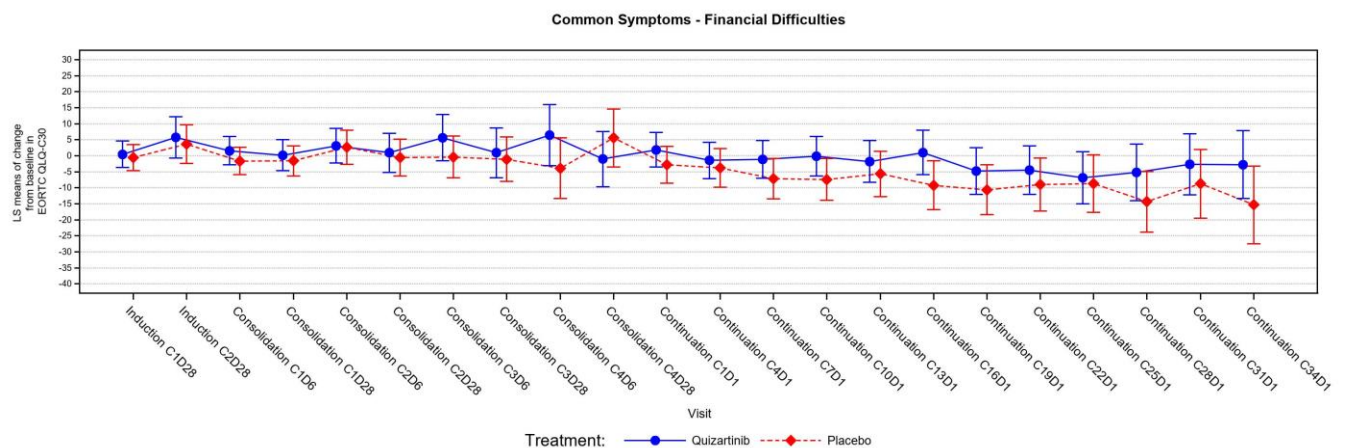


Abbildung 4-51: Mittlere Veränderung der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten der Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254										Placebo N = 255									
	Visite <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>								n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>								
			Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitlosigkeit	Verstopfung	Diarrhö		Finanzielle Schwierigkeiten	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitlosigkeit	Verstopfung	Diarrhö
Baseline	254	251 (98,8)	251 (98,8)	252 (99,2)	252 (99,2)	252 (99,2)	252 (99,2)	252 (99,2)	252 (99,2)	248 (97,6)	255	252 (98,8)	253 (99,2)	253 (99,2)	253 (99,2)	253 (99,2)	253 (99,2)	253 (99,2)	253 (99,2)	252 (98,8)
<b>Induktionsphase</b>																				
Zyklus 1, Tag 28	236	200 (84,7)	200 (84,7)	200 (84,7)	200 (84,7)	200 (84,7)	199 (84,3)	200 (84,7)	200 (84,7)	199 (84,3)	233	200 (85,8)	200 (85,8)	200 (85,8)	200 (85,8)	200 (85,8)	200 (85,8)	200 (85,8)	199 (85,4)	199 (85,4)
Zyklus 2, Tag 28	186	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	188	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)
<b>Konsolidierungsphase</b>																				
Zyklus 1, Tag 6	163	153 (93,9)	153 (93,9)	153 (93,9)	153 (93,9)	153 (93,9)	153 (93,9)	153 (93,9)	153 (93,9)	153 (93,9)	169	154 (91,1)	154 (91,1)	154 (91,1)	153 (90,5)	154 (91,1)	153 (90,5)	154 (91,1)	154 (91,1)	154 (91,1)
Zyklus 1, Tag 28	160	103 (64,4)	103 (64,4)	103 (64,4)	103 (64,4)	103 (64,4)	103 (64,4)	103 (64,4)	102 (63,8)	103 (64,4)	166	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)
Zyklus 2, Tag 6	152	72 (47,4)	72 (47,4)	72 (47,4)	72 (47,4)	72 (47,4)	72 (47,4)	72 (47,4)	72 (47,4)	72 (47,4)	150	72 (48,0)	72 (48,0)	72 (48,0)	72 (48,0)	72 (48,0)	72 (48,0)	71 (47,3)	71 (47,3)	71 (47,3)
Zyklus 2, Tag 28	150	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	146	64 (43,8)	64 (43,8)	64 (43,8)	64 (43,8)	64 (43,8)	64 (43,8)	64 (43,8)	64 (43,8)	64 (43,8)
Zyklus 3, Tag 6	143	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	138	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254										Placebo N = 255									
Visite <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>									n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>								
		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitlosigkeit	Verstopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitlosigkeit	Verstopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Zyklus 3, Tag 28	142	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	136	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)
Zyklus 4, Tag 6	139	17 (12,2)	17 (12,2)	18 (12,9)	17 (12,2)	17 (12,2)	17 (12,2)	17 (12,2)	18 (12,9)	18 (12,9)	129	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)
Zyklus 4, Tag 28	137	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	129	18 (14,0)	18 (14,0)	18 (14,0)	18 (14,0)	18 (14,0)	18 (14,0)	18 (14,0)	18 (14,0)	18 (14,0)
<b>Erhaltungsphase</b>																				
Zyklus 1, Tag 1	109	102 (93,6)	102 (93,6)	102 (93,6)	102 (93,6)	102 (93,6)	102 (93,6)	102 (93,6)	101 (92,7)	102 (93,6)	88	84 (95,5)	84 (95,5)	84 (95,5)	84 (95,5)	84 (95,5)	84 (95,5)	84 (95,5)	84 (95,5)	84 (95,5)
Zyklus 4, Tag 1	92	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	75	70 (93,3)	70 (93,3)	71 (94,7)	70 (93,3)	70 (93,3)	70 (93,3)	70 (93,3)	71 (94,7)	70 (93,3)
Zyklus 7, Tag 1	84	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	65	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)
Zyklus 10, Tag 1	73	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	62	57 (91,9)	57 (91,9)	58 (93,5)	57 (91,9)	57 (91,9)	57 (91,9)	57 (91,9)	58 (93,5)	58 (93,5)
Zyklus 13, Tag 1	65	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	48	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)
Zyklus 16, Tag 1	59	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	47	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)
Zyklus 19, Tag 1	52	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	45	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254										Placebo N = 255									
Visite <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>									n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>								
		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitlosigkeit	Verstopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten		Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitlosigkeit	Verstopfung	Diarrhö	Finanzielle Schwierigkeiten
Zyklus 22, Tag 1	49	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	39	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)
Zyklus 25, Tag 1	41	36 (87,8)	36 (87,8)	36 (87,8)	36 (87,8)	36 (87,8)	36 (87,8)	35 (85,4)	35 (85,4)	35 (85,4)	36	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)
Zyklus 28, Tag 1	35	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	28	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)
Zyklus 31, Tag 1	28	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)
Zyklus 34, Tag 1	22	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	21	16 (76,2)	16 (76,2)	16 (76,2)	16 (76,2)	16 (76,2)	16 (76,2)	16 (76,2)	15 (71,4)	15 (71,4)

a: Geplante Visite  
b: Anzahl Patient\*innen am Leben  
c: Anzahl und Anteil Patient\*innen am Leben mit ausgefülltem Fragebogen  
Datenschnitt: 13.08.2021  
Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus aus RCT**

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
QuANTUM-First	<p>Die Beschreibung des Fragebogens und die Methodik der Analysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6.</p> <p>Die folgenden Funktionsskalen werden im Abschnitt gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> <p>Außerdem wird in diesem Abschnitt der globale Gesundheitsstatus dargestellt.</p>
Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie QuANTUM-First als niedrig eingestuft. Die Feststellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte anhand des EQ-5D-5L VAS und des EORTC QLQ-C30-Analyse-Sets. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Die Anzahl der Patienten, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen post-Baseline-Wert aufweisen, liegt in beiden Armen für alle Skalen bei  $\geq 80\%$  mit weniger als 15 % Unterschied zwischen den Armen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-54: Anteil der Patient\*innen mit Baseline- und mindestens einem post-Baseline Wert des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254	Placebo N = 255
	n (%)	n (%)
Globaler Gesundheitsstatus	213 (83,9)	222 (87,1)
Körperliche Funktion	210 (82,7)	222 (87,1)
Rollenfunktion	212 (83,5)	221 (86,7)
Emotionale Funktion	213 (83,9)	222 (87,1)
Kognitive Funktion	213 (83,9)	222 (87,1)
Soziale Funktion	212 (83,5)	222 (87,1)

<b>QuANTUM-First</b>	<b>Quizartinib</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N = 254</b>	<b>N = 255</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Datenschnitt: 13.08.2021 Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala		

Für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung des ITT-Prinzips ist in onkologischen Studien der Anteil an Patient\*innen mit vorhandenen Daten zu Baseline und mindestens einer Folgevisite relevant. Es zeigt sich, dass der erforderliche Anteil von mindestens 70 % jeweils für beide Behandlungsarme erreicht wurde. Auch weichen die Anteile in den beiden Behandlungsgruppen um weniger als 15 % voneinander ab.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

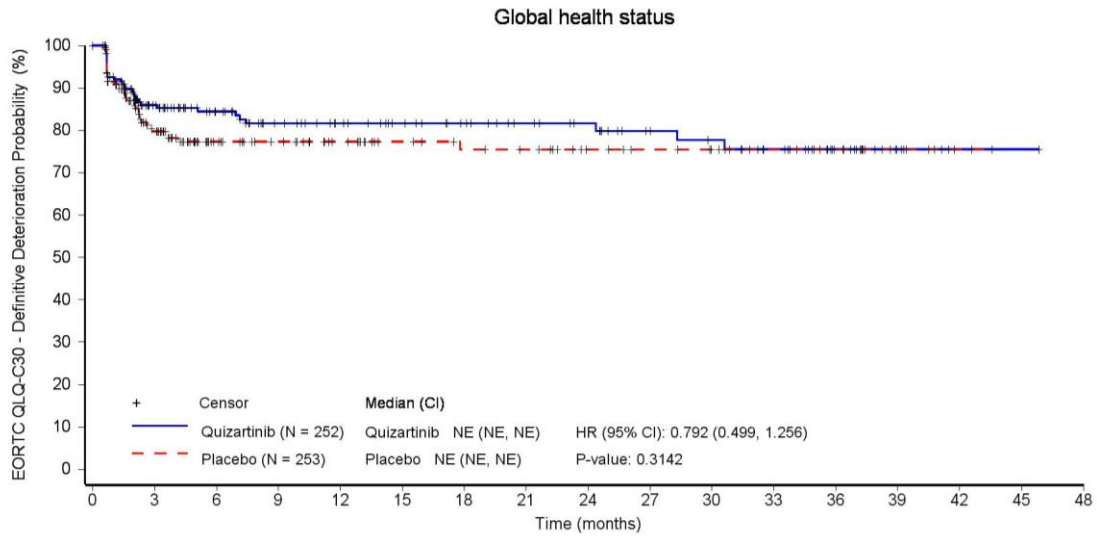
QuANTUM-First	Quizartinib N = 254		Placebo N = 255		Quizartinib vs. Placebo	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</b>						
Globaler Gesundheitsstatus	34/252 (13,5)	NE [NB; NB]	41/253 (16,2)	NE [NB; NB]	0,79 [0,50; 1,26]	0,3142
Körperliche Funktion	74/249 (29,7)	NE [14,3; NB]	73/252 (29,0)	NE [7,1; NB]	1,01 [0,72; 1,40]	0,9466
Rollenfunktion	65/251 (25,9)	NE [21,3; NB]	57/251 (22,7)	NE [35,0; NB]	1,18 [0,82; 1,70]	0,3656
Emotionale Funktion	53/252 (21,0)	NE [NB; NB]	43/253 (17,0)	NE [NB; NB]	1,28 [0,85; 1,92]	0,2365
Kognitive Funktion	74/252 (29,4)	29,1 [18,4; NB]	80/253 (31,6)	17,5 [5,5; NB]	0,95 [0,69; 1,32]	0,7708
Soziale Funktion	63/251 (25,1)	NE [33,5; NB]	61/253 (24,1)	NE [NB; NB]	1,02 [0,72; 1,46]	0,9014
<b>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>						
Globaler Gesundheitsstatus	54/252 (21,4)	NE [NB; NB]	60/253 (23,7)	NE [NB; NB]	0,86 [0,59; 1,25]	0,4151
Körperliche Funktion	90/249 (36,1)	11,0 [4,8; NB]	91/252 (36,1)	7,1 [4,1; NB]	0,99 [0,73; 1,33]	0,9609
Rollenfunktion	84/251 (33,5)	22,3 [5,1; NB]	80/251 (31,9)	NE [4,7; NB]	1,06 [0,78; 1,45]	0,7173
Emotionale Funktion	64/252 (25,4)	NE [25,3; NB]	51/253 (20,2)	NE [NB; NB]	1,30 [0,89; 1,88]	0,1670
Kognitive Funktion	89/252 (35,3)	13,1 [4,6; NB]	94/253 (37,2)	4,9 [3,6; 13,6]	0,94 [0,70; 1,27]	0,6752
Soziale Funktion	83/251 (33,1)	NE [6,6; NB]	86/253 (34,0)	NE [4,3; NB]	0,95 [0,70; 1,29]	0,7276
Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10 <sup>9</sup> /l, ≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l).						
a: Zahl der Patient*innen mit Wert bei Baseline						
b: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode						
c: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI						
d: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test						



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254		Placebo N = 255		Quizartinib vs. Placebo	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
Datenschnitt: 13.08.2021						
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

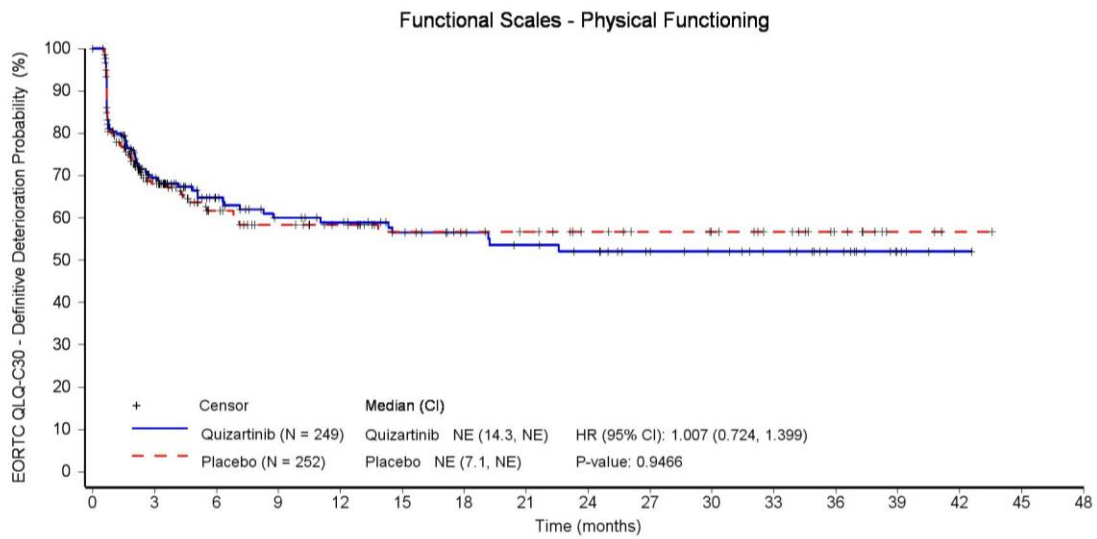
Sowohl bezüglich der Zeit bis zur bestätigten als auch bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 lassen sich bei dem globalen Gesundheitsstatus und bei den Funktionsskalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	122	95	79	70	62	56	50	46	38	35	28	18	8	2	1	0
Placebo (N = 253)	253	112	73	64	53	44	40	38	31	27	24	19	12	5	1	0	0

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

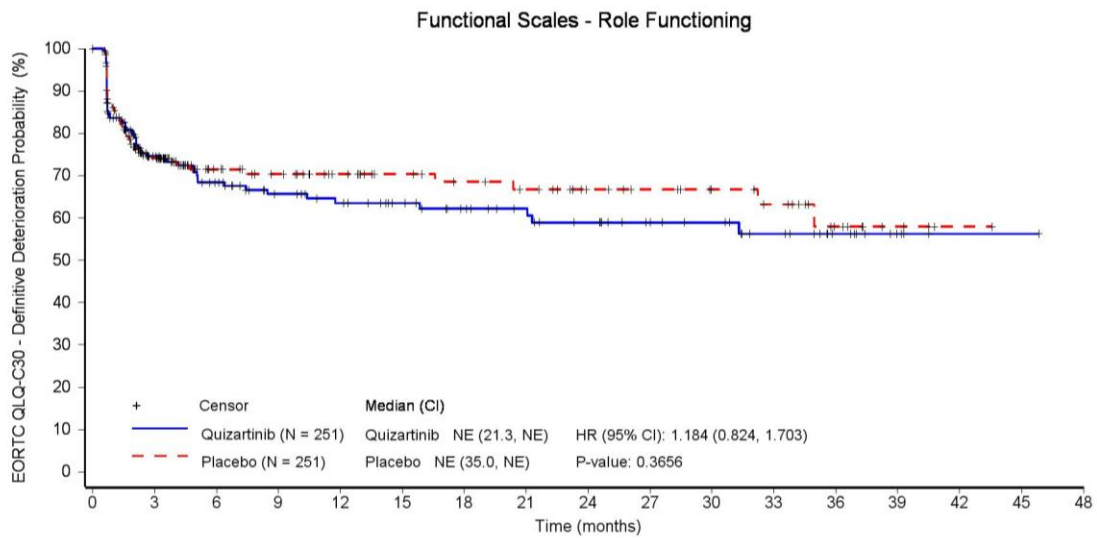


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 249)	249	101	71	59	54	46	40	36	33	27	24	20	13	5	1	0	0
Placebo (N = 252)	252	95	58	48	42	34	33	31	26	22	20	16	9	3	1	0	0

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

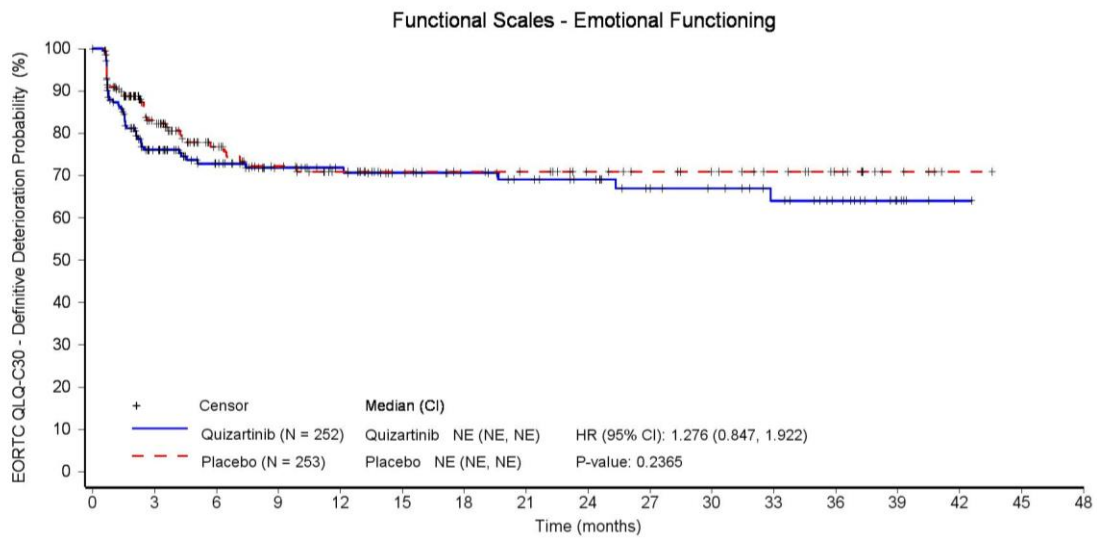


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	108	81	66	59	51	43	38	33	27	24	18	10	4	1	1	0
Placebo (N = 251)	251	103	67	59	49	42	38	35	28	24	20	17	9	4	1	0	0

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

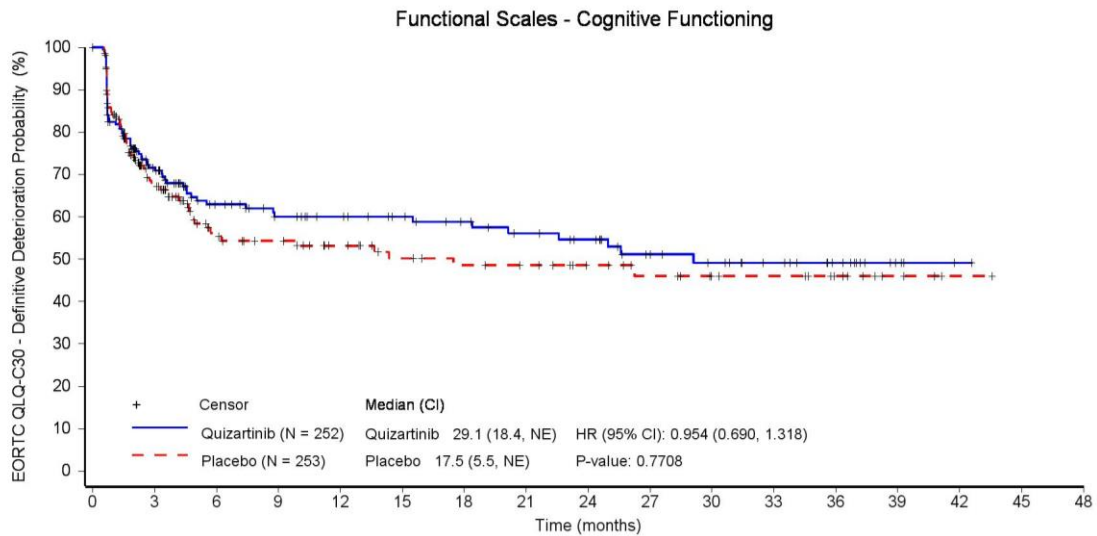


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	108	82	68	60	52	46	41	37	30	27	22	15	6	1	0	0
Placebo (N = 253)	253	111	70	58	49	40	37	35	29	25	22	18	12	5	1	0	0

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

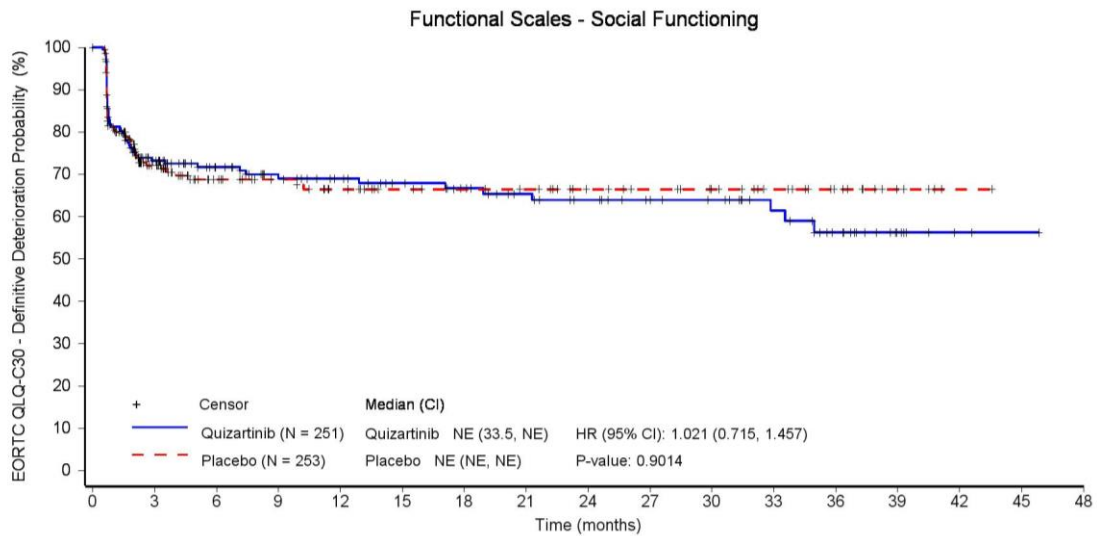


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	104	71	60	55	50	45	40	36	27	23	18	12	4	1	0	0
Placebo (N = 253)	253	93	54	48	40	33	30	28	23	18	14	13	9	4	1	0	0

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

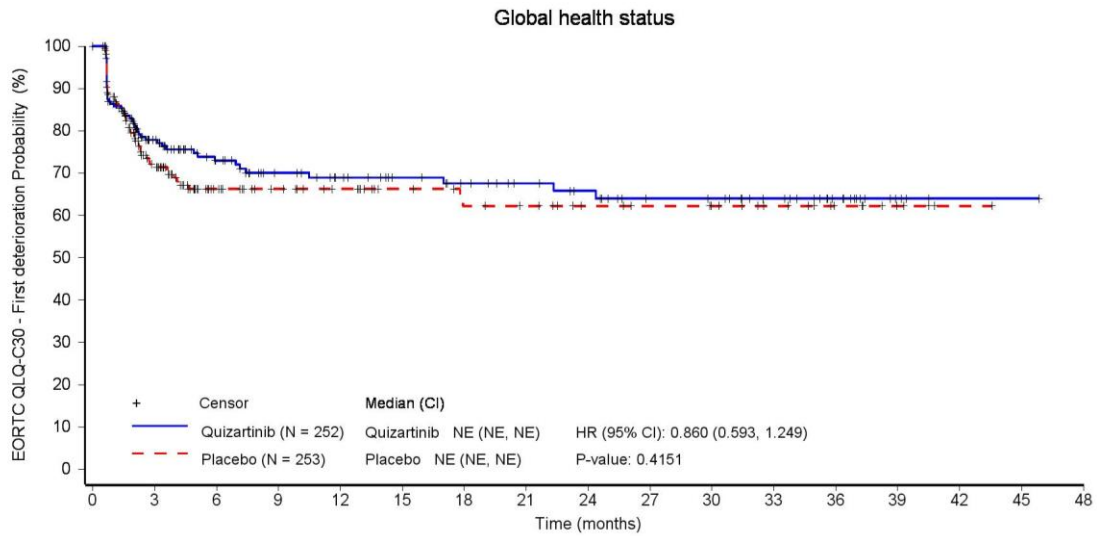


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	109	85	73	65	57	52	45	40	35	32	25	17	7	2	1	0
Placebo (N = 253)	253	101	69	61	52	45	42	40	33	29	25	19	12	5	1	0	0

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

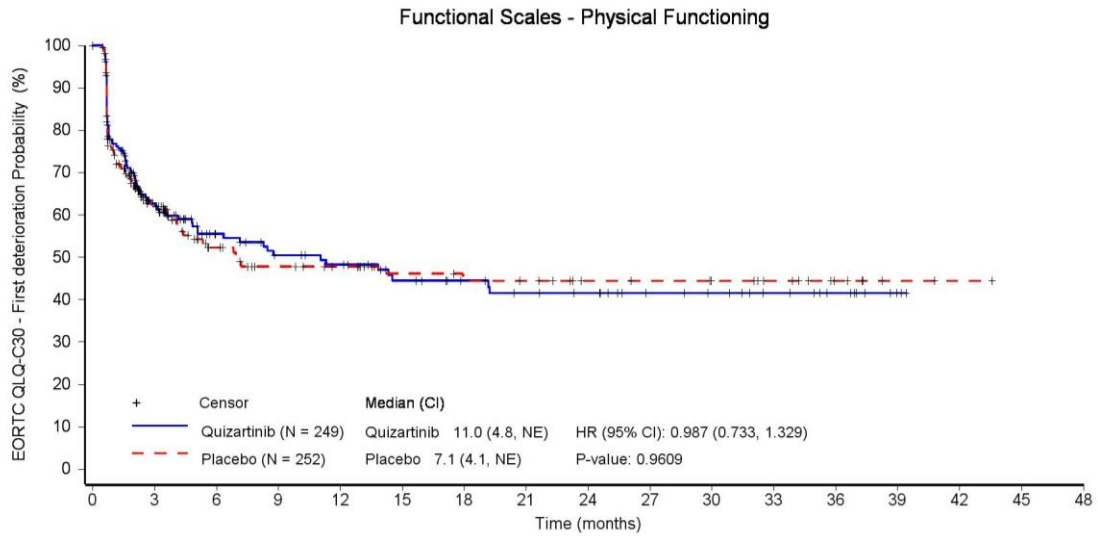


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	109	79	65	57	50	45	40	36	29	28	22	13	4	1	1	0
Placebo (N = 253)	253	98	58	49	42	35	31	29	24	21	19	14	8	4	1	0	0

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



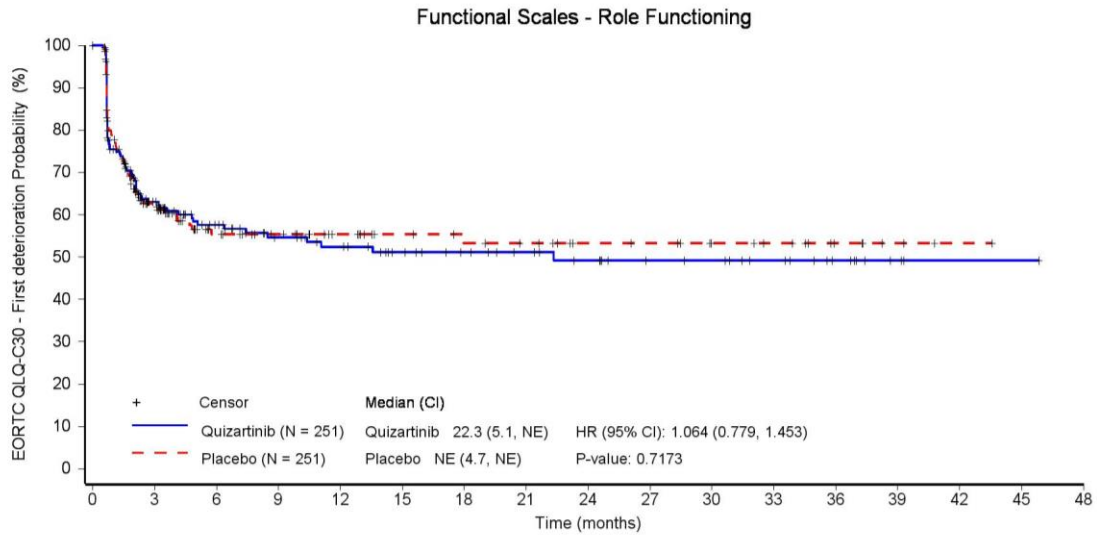


Patients still at risk:

Quizartinib (N = 249)	249	89	57	48	43	35	30	27	25	19	17	13	8	2	0	0	0
Placebo (N = 252)	252	85	49	39	35	28	26	24	19	17	15	12	6	2	1	0	0

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

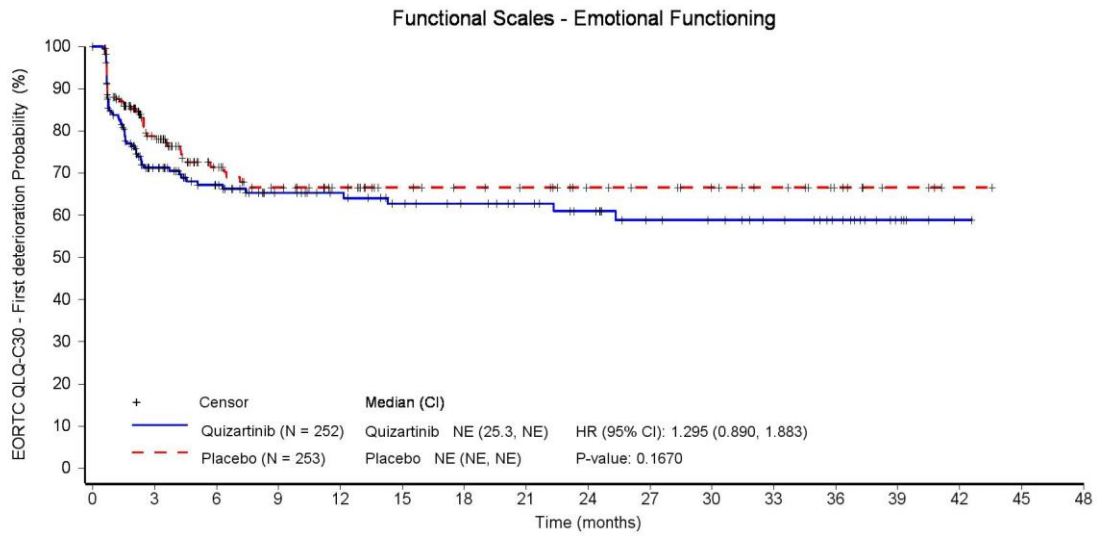


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	89	66	52	46	38	32	28	24	19	18	14	8	3	1	1	0
Placebo (N = 251)	251	83	49	42	34	28	25	23	18	17	13	11	6	3	1	0	0

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	99	75	60	53	46	42	38	33	26	24	20	14	6	1	0	0
Placebo (N = 253)	253	104	63	52	44	35	32	30	24	21	18	15	9	4	1	0	0

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

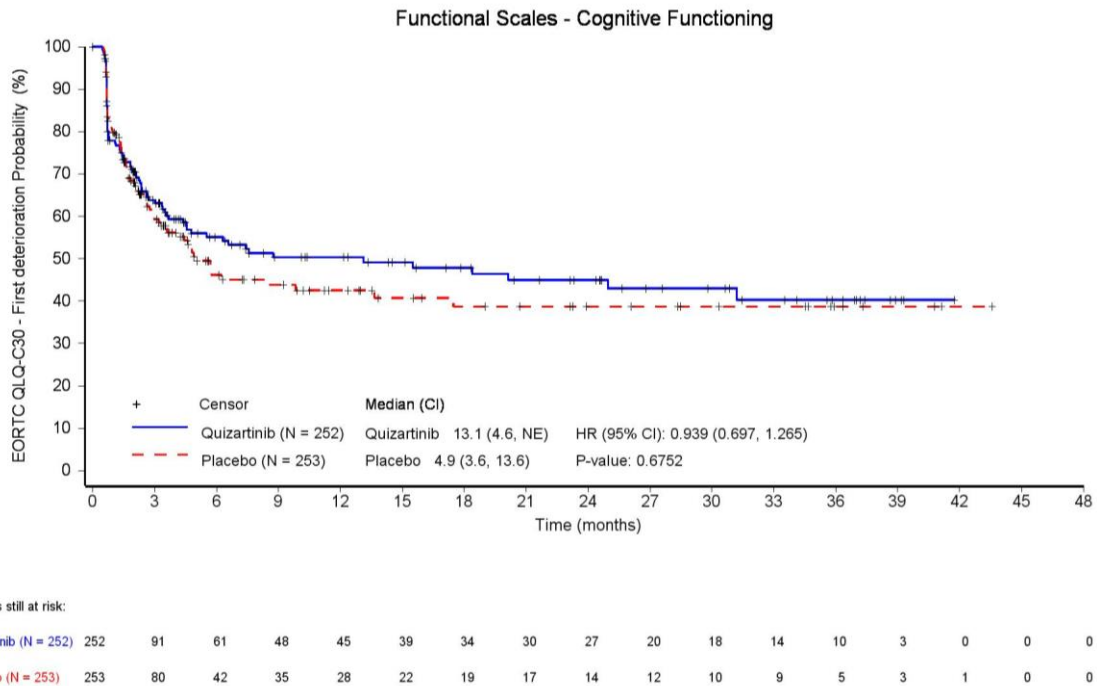
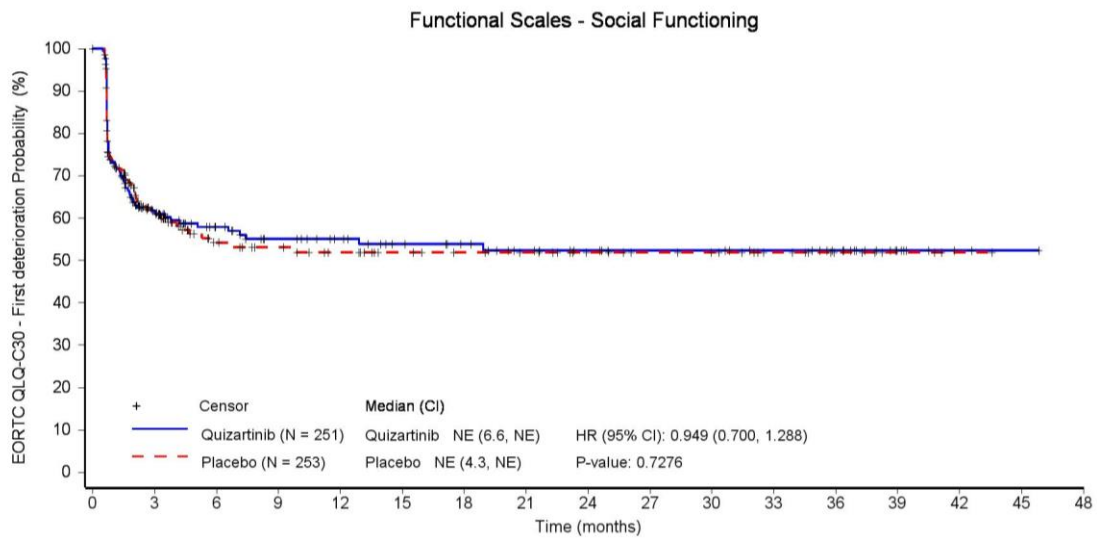


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	88	65	54	48	41	37	31	27	24	24	21	17	7	2	1	0
Placebo (N = 253)	253	84	51	45	39	33	30	28	22	18	16	11	6	3	1	0	0

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254		Placebo N = 255		Quizartinib vs. Placebo	
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	n/N <sup>a</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>b</sup> in Monaten	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung</b>						
Globaler Gesundheitsstatus	160/252 (63,5 %)	1,4 [0,8; 1,7]	148/253 (58,5 %)	1,4 [0,9; 1,7]	1,11 [0,88; 1,40]	0,3456
Körperliche Funktion	110/249 (44,2 %)	2,6 [1,8; 8,2]	113/252 (44,8 %)	2,6 [1,9; 4,5]	1,00 [0,77; 1,31]	0,9917
Rollenfunktion	133/251 (53,0 %)	1,5 [1,3; 1,8]	138/251 (55,0 %)	1,6 [1,3; 1,8]	0,95 [0,74; 1,21]	0,6335
Emotionale Funktion	112/252 (44,4 %)	2,7 [2,0; 8,8]	117/253 (46,2 %)	2,3 [1,8; 3,7]	0,93 [0,71; 1,21]	0,5314
Kognitive Funktion	99/252 (39,3 %)	5,0 [1,8; NB]	87/253 (34,4 %)	16,1 [5,1; NB]	1,19 [0,89; 1,60]	0,2416
Soziale Funktion	125/251 (49,8 %)	2,1 [1,5; 4,3]	130/253 (51,4 %)	1,8 [1,6; 2,6]	0,98 [0,76; 1,26]	0,8119
Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10 <sup>9</sup> /l, ≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l). a: Zahl der Patient*innen mit Wert bei Baseline b: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode c: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI d: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 13.08.2021 Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Bezüglich der Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung des EORTC QLQ-C30 lassen sich bei dem globalen Gesundheitsstatus und bei den Funktionsskalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nachweisen.

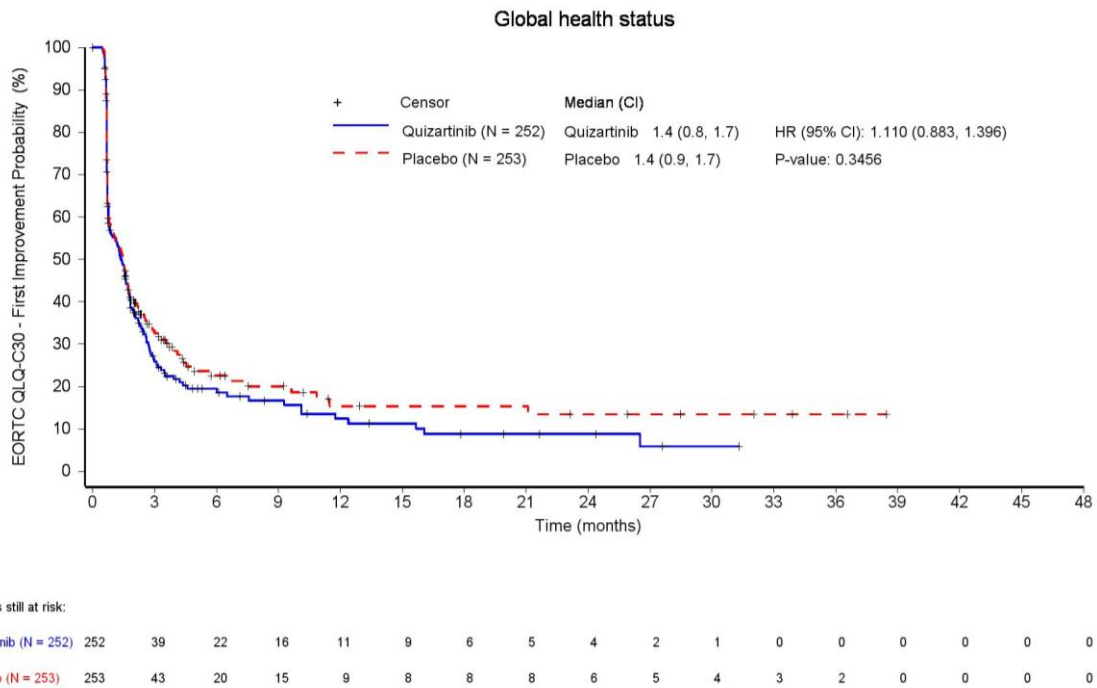
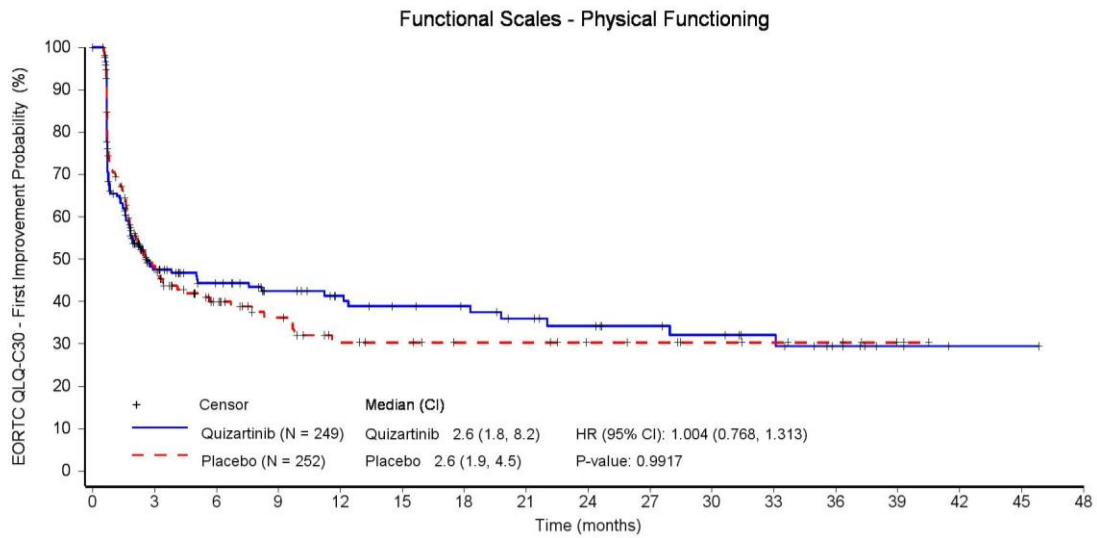


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



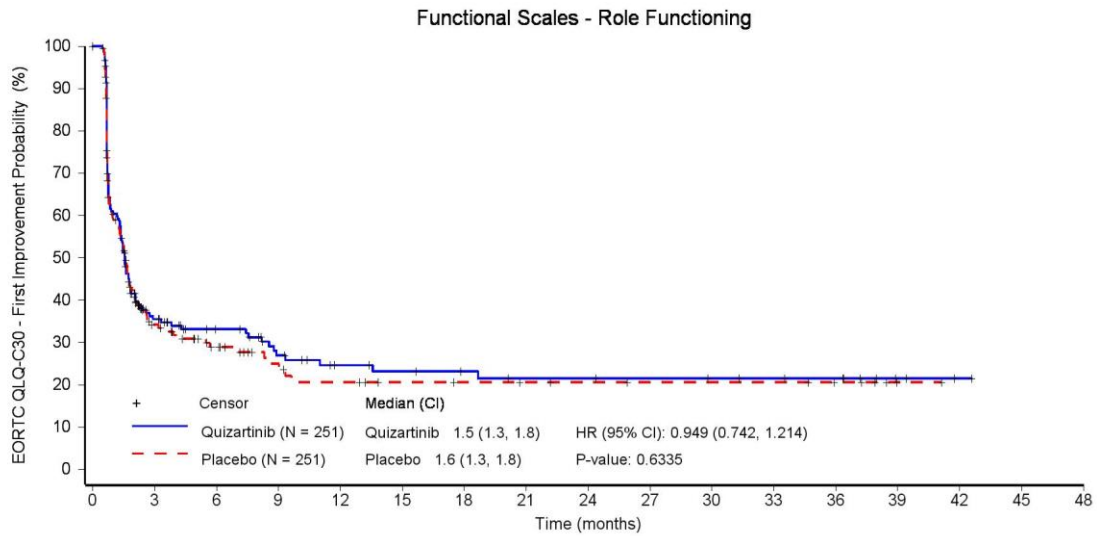
Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 249)	249	68	52	41	34	30	27	23	20	17	15	12	7	3	1	1	0
Placebo (N = 252)	252	63	38	27	18	16	13	13	10	9	7	6	5	2	0	0	0

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



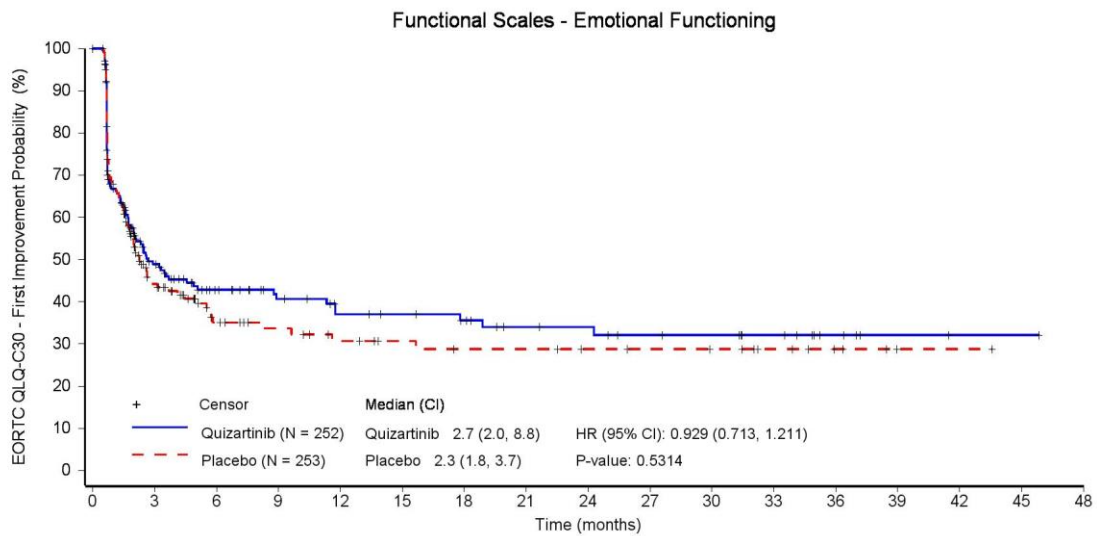


Patients still at risk:

Quizartinib (N = 251)	251	50	36	25	18	16	14	12	12	11	10	9	8	3	1	0	0
Placebo (N = 251)	251	43	28	18	14	11	10	9	8	7	7	7	5	1	0	0	0

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

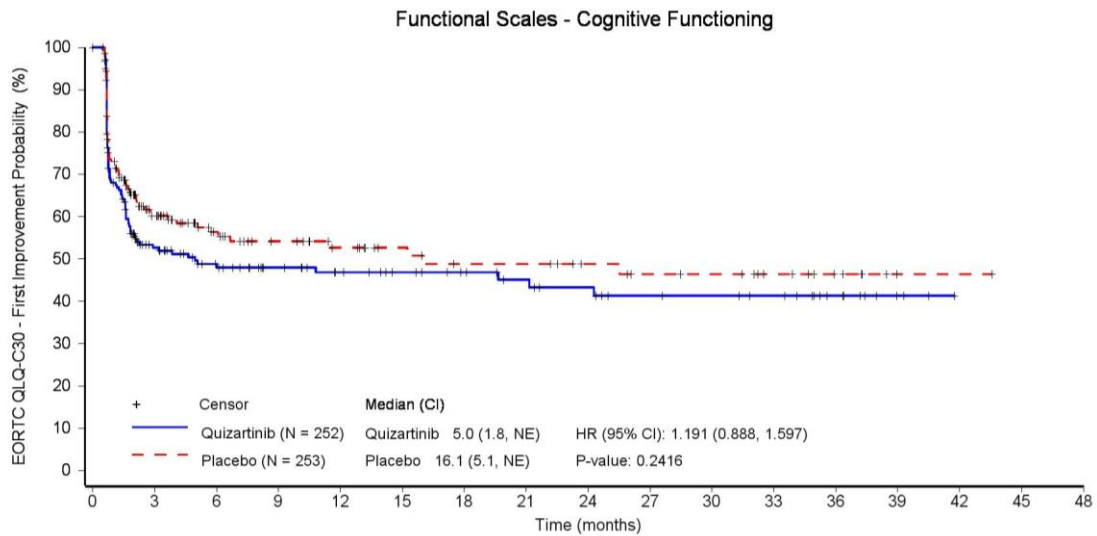


Patients still at risk:

Quizartinib (N = 252)	252	71	47	37	30	28	24	19	18	15	14	11	5	2	1	1	0
Placebo (N = 253)	253	56	30	24	19	16	14	14	12	11	10	7	4	1	1	0	0

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

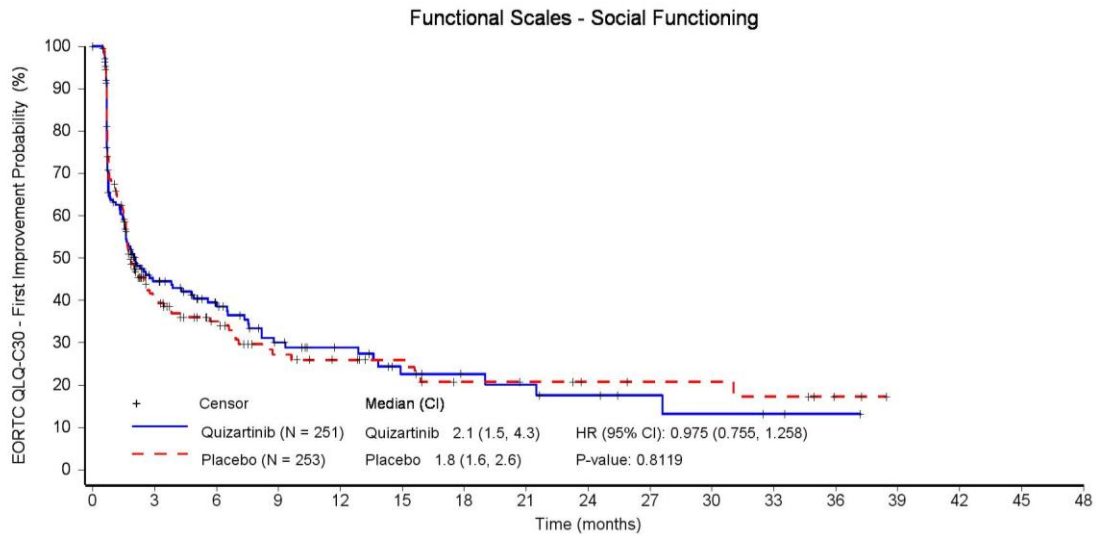


Patients still at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 252)	252	75	58	46	39	34	29	25	22	18	17	15	9	3	0	0	0
Placebo (N = 253)	253	79	52	42	34	28	24	24	20	17	16	11	6	1	1	0	0

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



Patients still at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 251)	251	59	41	26	20	13	9	8	6	4	3	2	1	0	0	0	0
Placebo (N = 253)	253	53	34	22	18	15	10	9	7	6	6	5	2	0	0	0	0

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

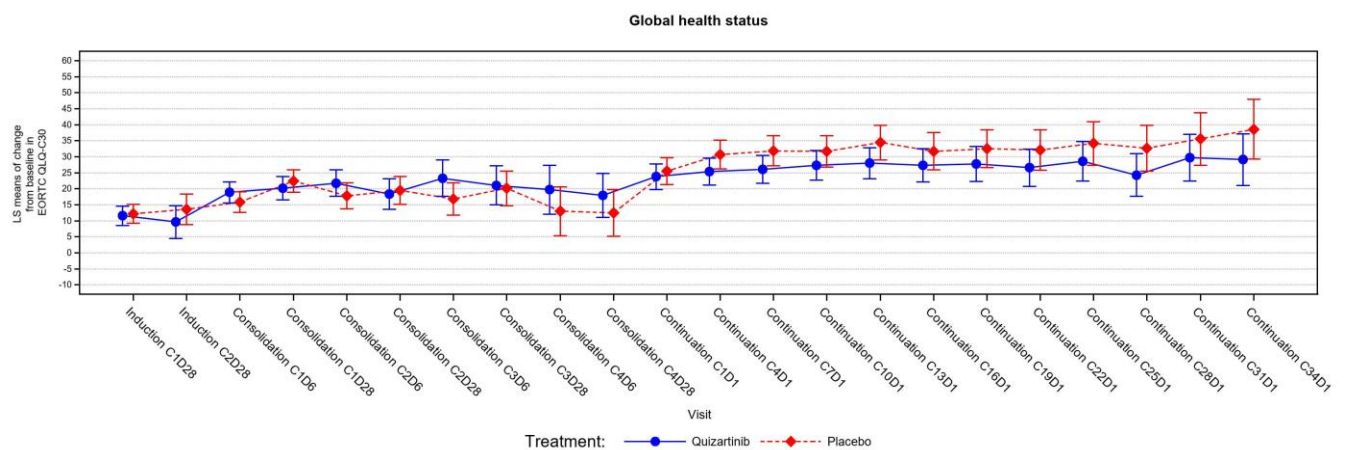


Abbildung 4-70: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

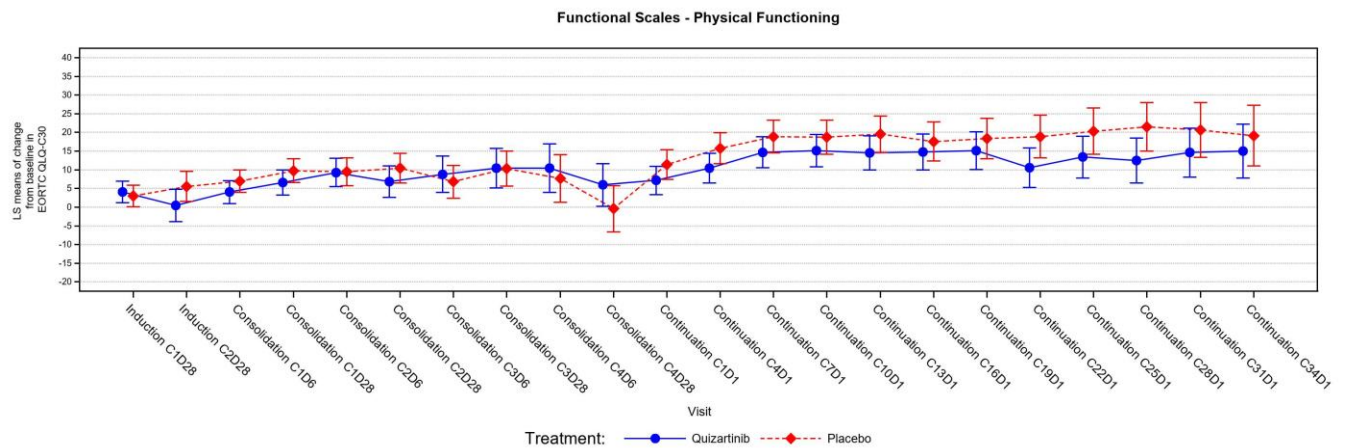


Abbildung 4-71: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionska-  
len des EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem  
zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of  
Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

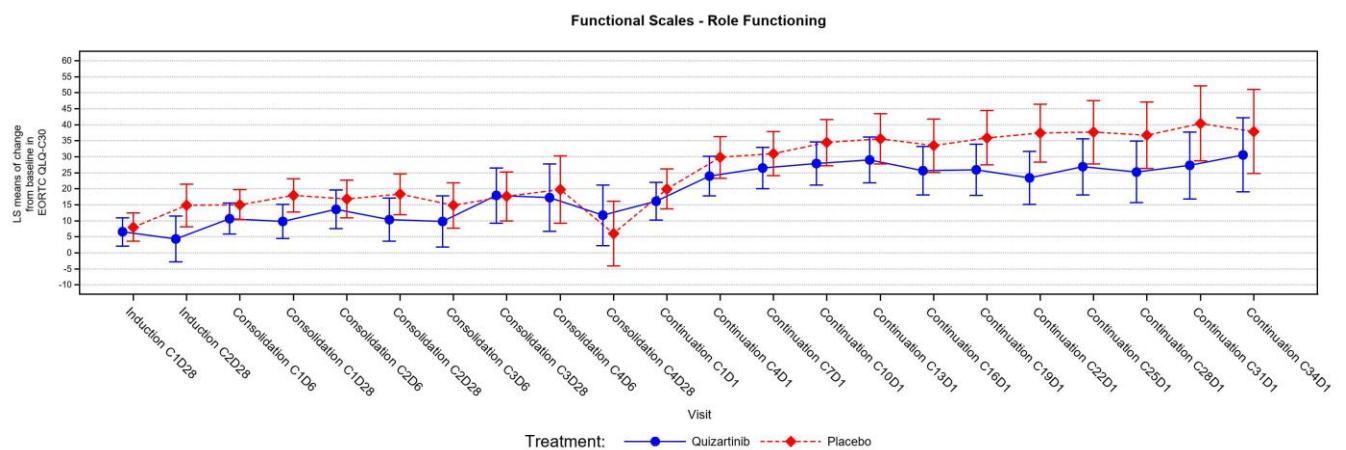


Abbildung 4-72: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionska-  
len des EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem  
zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of  
Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

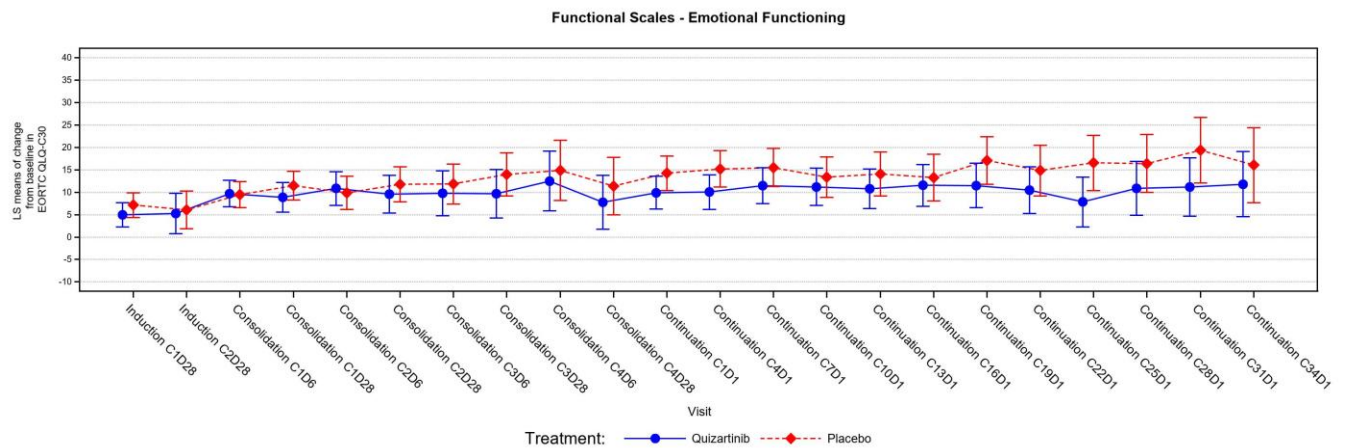


Abbildung 4-73: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionska- len des EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

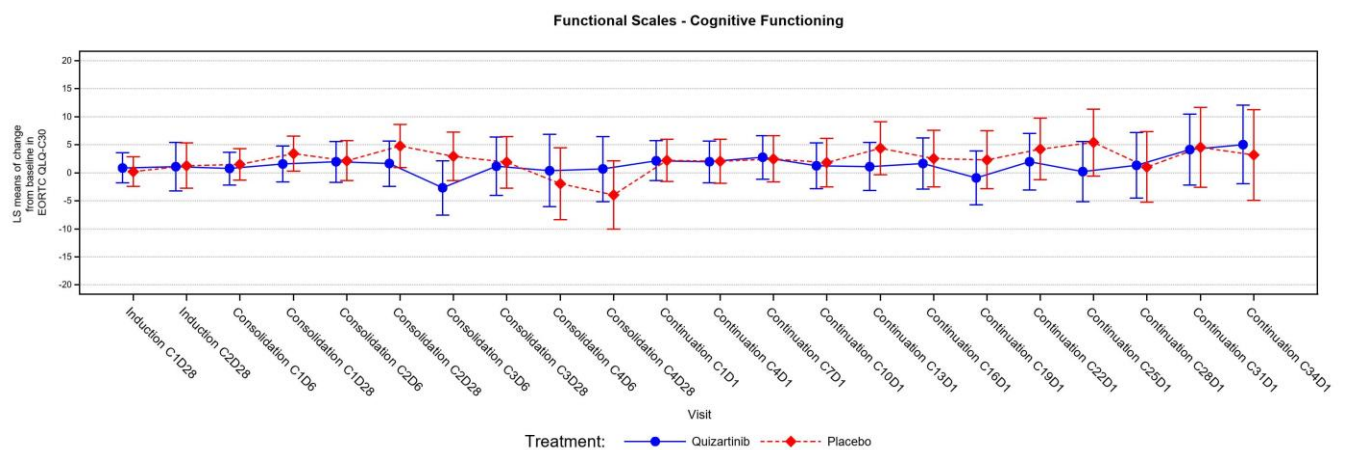


Abbildung 4-74: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionska- len des EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

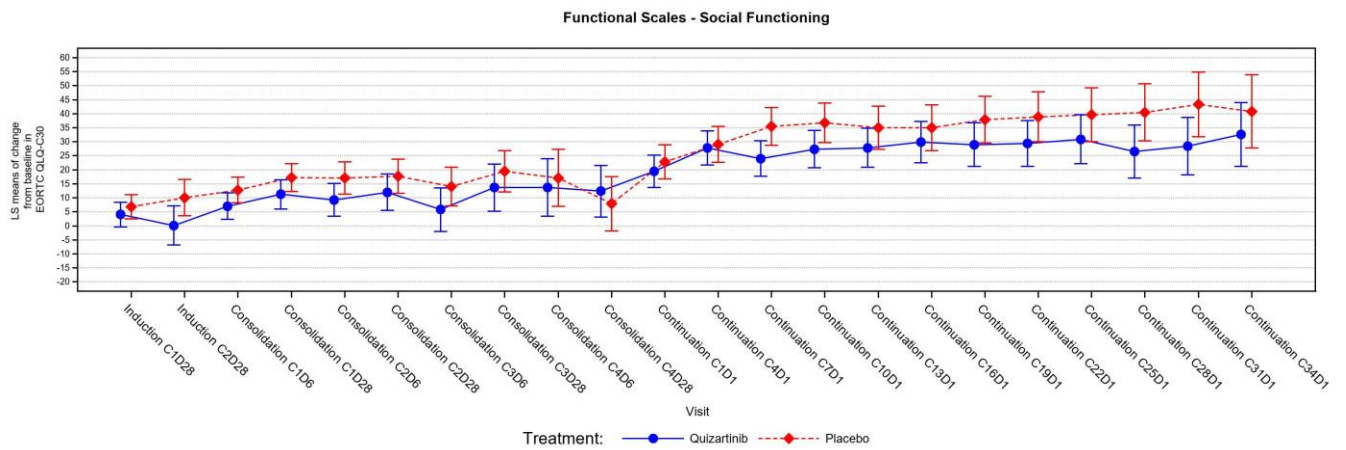


Abbildung 4-75: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionska-  
 len des EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu  
 bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of  
 Life Questionnaire; LS: Least Square; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30-Analyse-Set)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254							Placebo N = 255						
	Visite <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>					n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>					
Globaler Gesundheitsstatus			Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion		Globaler Gesundheitsstatus	Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Baseline	254	252 (99,2)	249 (98,0)	251 (98,8)	252 (99,2)	252 (99,2)	251 (98,8)	255	253 (99,2)	252 (98,8)	251 (98,4)	253 (99,2)	253 (99,2)	253 (99,2)
<b>Induktionsphase</b>														
Zyklus 1, Tag 28	236	200 (84,7)	198 (83,9)	196 (83,1)	200 (84,7)	200 (84,7)	200 (84,7)	233	199 (85,4)	200 (85,8)	200 (85,8)	199 (85,4)	199 (85,4)	199 (85,4)
Zyklus 2, Tag 28	186	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	36 (19,4)	188	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)	41 (21,8)
<b>Konsolidierungsphase</b>														
Zyklus 1, Tag 6	163	153 (93,9)	152 (93,3)	150 (92,0)	153 (93,9)	153 (93,9)	152 (93,3)	169	154 (91,1)	154 (91,1)	154 (91,1)	154 (91,1)	154 (91,1)	154 (91,1)
Zyklus 1, Tag 28	160	103 (64,4)	103 (64,4)	103 (64,4)	103 (64,4)	103 (64,4)	103 (64,4)	166	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)	108 (65,1)
Zyklus 2, Tag 6	152	71 (46,7)	72 (47,4)	71 (46,7)	72 (47,4)	72 (47,4)	72 (47,4)	150	71 (47,3)	72 (48,0)	71 (47,3)	71 (47,3)	71 (47,3)	71 (47,3)
Zyklus 2, Tag 28	150	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	55 (36,7)	146	64 (43,8)	64 (43,8)	63 (43,2)	64 (43,8)	64 (43,8)	64 (43,8)
Zyklus 3, Tag 6	143	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	35 (24,5)	138	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)	47 (34,1)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254							Placebo N = 255						
Visite <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>						n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>					
		Globaler Gesundheitsstatus	Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion		Globaler Gesundheitsstatus	Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Zyklus 3, Tag 28	142	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	32 (22,5)	136	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)	43 (31,6)
Zyklus 4, Tag 6	139	18 (12,9)	17 (12,2)	18 (12,9)	18 (12,9)	18 (12,9)	18 (12,9)	129	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)	17 (13,2)
Zyklus 4, Tag 28	137	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	20 (14,6)	129	18 (14,0)	17 (13,2)	18 (14,0)	18 (14,0)	18 (14,0)	18 (14,0)
<b>Erhaltungsphase</b>														
Zyklus 1, Tag 1	109	102 (93,6)	102 (93,6)	101 (92,7)	102 (93,6)	102 (93,6)	102 (93,6)	88	84 (95,5)	84 (95,5)	84 (95,5)	84 (95,5)	85 (96,6)	84 (95,5)
Zyklus 4, Tag 1	92	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	80 (87,0)	75	71 (94,7)	70 (93,3)	70 (93,3)	71 (94,7)	71 (94,7)	71 (94,7)
Zyklus 7, Tag 1	84	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	75 (89,3)	65	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)	63 (96,9)
Zyklus 10, Tag 1	73	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	65 (89,0)	62	58 (93,5)	57 (91,9)	57 (91,9)	58 (93,5)	58 (93,5)	58 (93,5)
Zyklus 13, Tag 1	65	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	60 (92,3)	48	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)	46 (95,8)
Zyklus 16, Tag 1	59	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	51 (86,4)	47	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)	40 (85,1)
Zyklus 19, Tag 1	52	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	46 (88,5)	45	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)	41 (91,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 254							Placebo N = 255						
Visite <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>						n <sup>b</sup>	Rücklaufquote (%) <sup>c</sup>					
		Globaler Gesundheitsstatus	Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion		Globaler Gesundheitsstatus	Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Zyklus 22, Tag 1	49	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	40 (81,6)	39	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)	33 (84,6)
Zyklus 25, Tag 1	41	35 (85,4)	36 (87,8)	36 (87,8)	35 (85,4)	35 (85,4)	35 (85,4)	36	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)	28 (77,8)
Zyklus 28, Tag 1	35	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	29 (82,9)	28	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)	27 (96,4)
Zyklus 31, Tag 1	28	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)	24	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)	18 (75,0)
Zyklus 34, Tag 1	22	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	19 (86,4)	21	15 (71,4)	16 (76,2)	16 (76,2)	15 (71,4)	15 (71,4)	15 (71,4)

a: Geplante Visite  
b: Anzahl Patient\*innen am Leben  
c: Anzahl und Anteil Patient\*innen am Leben mit ausgefülltem Fragebogen  
Datenschnitt: 13.08.2021  
Abkürzungen: EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.8 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse aus RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
QuANTUM-First	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bis zu 30 (+7) Tage nach der letzten Behandlung erhoben. Im Dossier werden nur behandlungsbedingte UE betrachtet. Folgende UE werden dargestellt:</p> <p><b>Jegliche UE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> </ul> <p><b>UE von besonderem Interesse</b></p> <p>Zu den UE von besonderem Interesse gehören die QTcF-Intervall-Verlängerung (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), als schwerwiegendes oder nicht schwerwiegendes UE und unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang besteht, sowie die kombinierte Erhöhung der Aminotransferasen und des Bilirubins. Für die UE von besonderem Interesse werden jeweils UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) dargestellt.</p> <p><b>UE nach SOC und PT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>• SUE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere UE nach SOC und PT: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patient*innen in einem Studienarm oder bei mindestens 10 Patient*innen und bei mindestens 1 % der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT: Deskriptive Darstellung aller SOC und PT, die bei mindestens einem 1 Patient*in in einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> <p>Die Auswertung der UE im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse erfolgte anhand der Sicherheitspopulation. Zum Vergleich der Anzahlen Patienten mit UE zwischen den Behandlungsgruppen wurden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten Ereigniszeitanalysen durchgeführt, bei denen die Zeit bis zum Eintreten des betrachteten UE untersucht wurde. Es wurden Kaplan-Meier-Überlebensraten berechnet und durch Kaplan-Meier-Kurven grafisch dargestellt (für UE nach SOC und PT und nicht statistisch signifikante Ergebnisse für UE von besonderem Interesse in Anhang 4-G).</p> <p>Es wurden für jede Behandlungsgruppe die medianen Ereigniszeiten inklusive 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Zur Untersuchung des Behandlungseffekts wurde ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt; die HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Es wurde nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; 40 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l) stratifiziert.</p> <p>Präspezifiziert waren in der Studie QuANTUM-First deskriptive Auswertungen der UE.</p> <p>Für die Analyse wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 13.08.2021 herangezogen.</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; QTcF: QT-Intervall nach Friderica; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
QuANTUM-First	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie QuANTUM-First als niedrig eingestuft. Die Feststellung der Sicherheit erfolgte verblindet. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf der Sicherheitspopulation, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Sicherheitsendpunkte als niedrig bewertet.

#### 4.3.1.3.1.8.1 Sicherheit – Jegliche unerwünschter Ereignisse aus RCT

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
UE	264 (99,6)	0,3 [0,3; 0,4]	265 (98,9)	0,3 [0,3; 0,4]	1,00 [0,84; 1,20]	0,8817
SUE	143 (54,0)	5,9 [3,3; 12,0]	123 (45,9)	6,9 [4,6; 10,7]	1,08 [0,85; 1,39]	0,5264
Schwere UE (CTCAE- Grad $\geq$ 3)	244 (92,1)	0,3 [0,2; 0,4]	240 (89,6)	0,3 [0,2; 0,3]	0,89 [0,74; 1,07]	0,2037
UE, die zum Therapie- abbruch führten	54 (20,4)	NE [NB; NB]	23 (8,6)	NE [NB; NB]	2,14 [1,31; 3,50]	0,0019

Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre,  $\geq$  60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (<  $40 \times 10^9/l$ ,  $\geq 40 \times 10^9/l$ ).

a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI

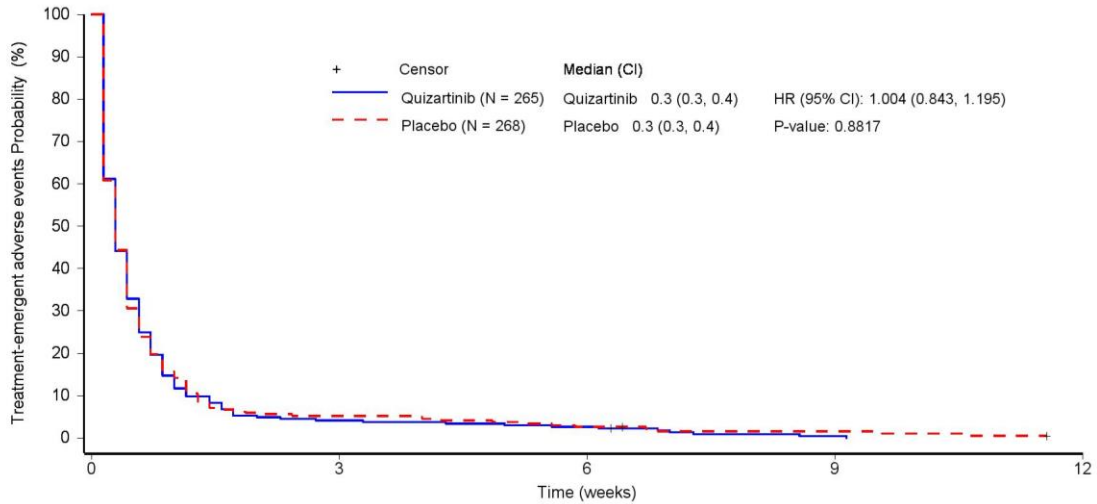
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test

Datenschnitt: 13.08.2021

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient\*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Analysen zu UE jeglichen Schweregrads, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Behandlung mit Quizartinib führte zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Risikos für ein UE,

das zum Therapieabbruch führte, im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 2,14 [1,31; 3,50], p = 0,0019).

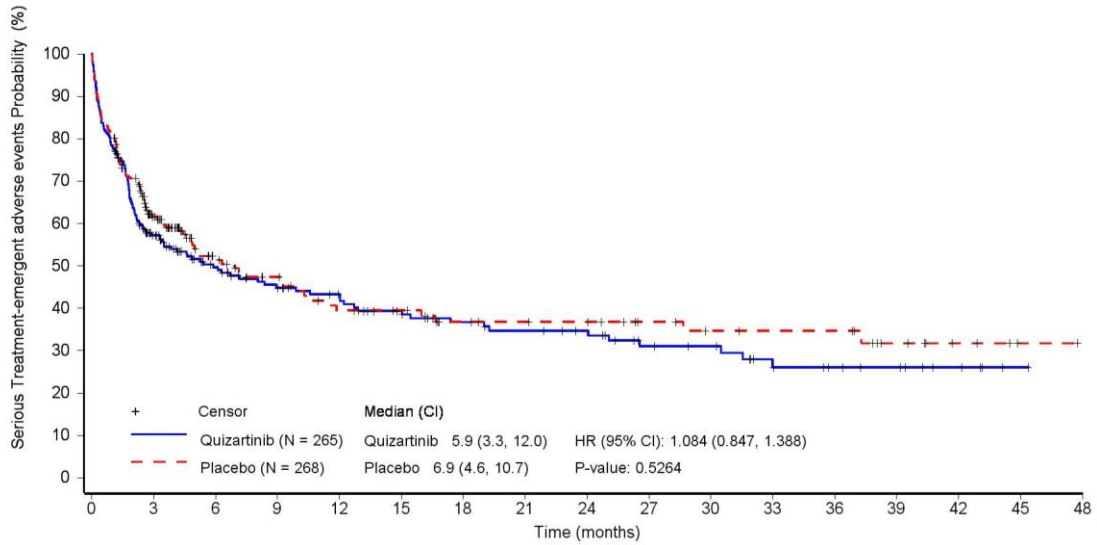


Patients still at risk:

Time (weeks)	0	3	6	9	12
Quizartinib (N = 265)	265	11	7	1	0
Placebo (N = 268)	268	14	7	3	0

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

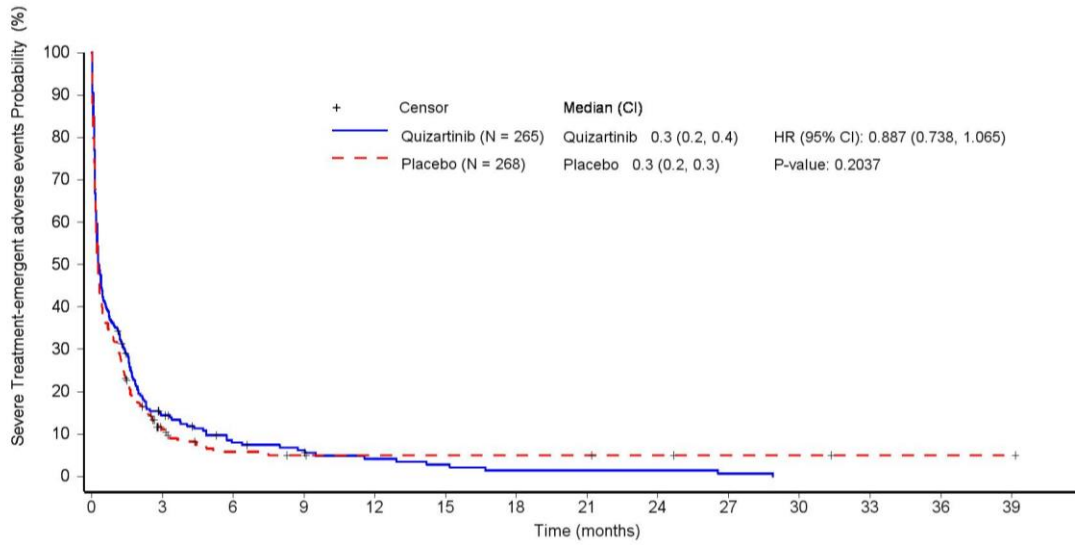


Patients still at risk:

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Quizartinib (N = 265)	265	111	76	63	55	46	39	34	31	23	21	14	11	9	5	1	0
Placebo (N = 268)	268	101	56	44	34	31	24	24	23	18	15	14	14	8	4	1	0

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



Patients still at risk:

Quizartinib (N = 265)	265	30	14	10	6	4	2	2	2	1	0	0	0	0
Placebo (N = 268)	268	17	7	5	4	4	4	4	3	2	2	1	1	1

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie



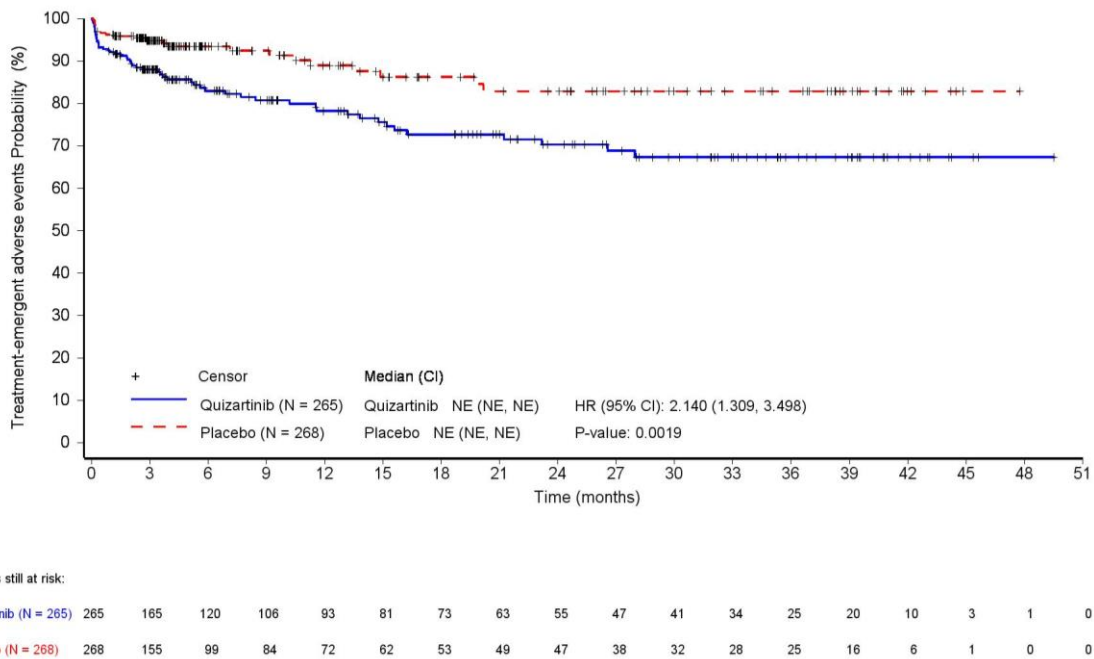


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; NE: Nicht bestimmbar bzw. nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.8.2 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT**

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>UE von besonderem Interesse</b>						
QTcF-Verlängerung (CTCAE-Grad ≥ 3)	6 (2,3)	NE [NB; NB]	2 (0,7)	NE [NB; NB]	2,85 [0,57; 14,14]	0,1801
Kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin	6 (2,3)	NE [NB; NB]	9 (3,4)	NE [NB; NB]	0,60 [0,21; 1,70]	0,3305
<b>SUE von besonderem Interesse</b>						
QTcF-Verlängerung (CTCAE-Grad ≥ 3)	0 (0,0)	NE [NB; NB]	0 (0,0)	NE [NB; NB]	NB [NB; NB]	NB
Kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin	2 (0,8)	NE [NB; NB]	3 (1,1)	NE [NB; NB]	0,61 [0,10; 3,68]	0,5840
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse</b>						
QTcF-Verlängerung (CTCAE-Grad ≥ 3)	6 (2,3)	NE [NB; NB]	2 (0,7)	NE [NB; NB]	2,85 [0,57; 14,14]	0,1801
Kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin	4 (1,5)	NE [NB; NB]	8 (3,0)	NE [NB; NB]	0,46 [0,14; 1,53]	0,1949
Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10 <sup>9</sup> /l, ≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l).						
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode						
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI						
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test						
Datenschnitt: 13.08.2021						
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; QTcF: QT-Intervall nach Friderica; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Die Analysen der UE, der SUE und der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext befinden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#### 4.3.1.3.1.8.3 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei  $\geq 10\%$  der Patient\*innen oder bei  $\geq 10$  Patient\*innen und  $\geq 1\%$  in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamt	177 (66,8)	1,6 [1,2; 2,0]	173 (64,6)	1,5 [1,3; 2,1]	1,00 [0,81; 1,24]	0,9804
Asthenie	16 (6,0)	NE [NB; NB]	21 (7,8)	NE [NB; NB]	0,71 [0,37; 1,37]	0,3109
Ermüdung	29 (10,9)	NE [NB; NB]	23 (8,6)	NE [NB; NB]	1,33 [0,75; 2,37]	0,3275
Fieber	112 (42,3)	28,2 [3,6; NB]	109 (40,7)	7,0 [5,0; NB]	1,01 [0,78; 1,32]	0,9289
Ödem peripher	30 (11,3)	NE [NB; NB]	37 (13,8)	NE [NB; NB]	0,73 [0,44; 1,19]	0,1986
Schmerz	12 (4,5)	NE [NB; NB]	8 (3,0)	NE [NB; NB]	1,81 [0,70; 4,64]	0,2133
Schmerzen an der Katheterstelle	12 (4,5)	NE [NB; NB]	6 (2,2)	NE [NB; NB]	2,26 [0,84; 6,08]	0,0980
Schüttelfrost	8 (3,0)	NE [NB; NB]	14 (5,2)	NE [NB; NB]	0,52 [0,22; 1,25]	0,1353
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	14 (5,3)	NE [NB; NB]	5 (1,9)	NE [NB; NB]	2,65 [0,95; 7,38]	0,0534
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamt	123 (46,4)	9,3 [3,7; 18,5]	115 (42,9)	9,2 [5,6; NB]	1,03 [0,80; 1,34]	0,8038
Dyspnoe	14 (5,3)	NE [NB; NB]	21 (7,8)	NE [NB; NB]	0,63 [0,32; 1,27]	0,1930
Epistaxis	40 (15,1)	NE [NB; NB]	29 (10,8)	NE [NB; NB]	1,45 [0,89; 2,36]	0,1321
Husten	50 (18,9)	NE [32,7; NB]	44 (16,4)	NE [NB; NB]	1,04 [0,69; 1,57]	0,8500
Pleuraerguss	10 (3,8)	NE [NB; NB]	11 (4,1)	NE [NB; NB]	0,98 [0,41; 2,32]	0,9550

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Rhinorrhoe	10 (3,8)	NE [NB; NB]	7 (2,6)	NE [NB; NB]	1,44 [0,54; 3,80]	0,4633
Schmerzen im Oropharynx	27 (10,2)	NE [NB; NB]	18 (6,7)	NE [NB; NB]	1,45 [0,79; 2,66]	0,2237
<b>SOC: Augenerkrankungen</b>						
Gesamt	46 (17,4)	NE [NB; NB]	51 (19,0)	NE [33,1; NE]	0,89 [0,59; 1,34]	0,5786
Trockenes Auge	22 (8,3)	NE [NB; NB]	13 (4,9)	NE [NE; NE]	1,67 [0,84; 3,34]	0,1408
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Gesamt	168 (63,4)	2,1 [1,7; 3,7]	143 (53,4)	2,3 [1,6; 4,0]	1,07 [0,85; 1,34]	0,5491
Anämie	29 (10,9)	NE [NB; NB]	19 (7,1)	NE [NB; NB]	1,36 [0,76; 2,44]	0,2979
Febrile Neutropenie	117 (44,2)	4,5 [2,5; NB]	113 (42,2)	9,0 [3,1; NB]	1,01 [0,77; 1,30]	0,9545
Neutropenie	54 (20,4)	38,8 [22,5; NB]	27 (10,1)	NE [NB; NB]	1,80 [1,13; 2,88]	0,0121
Thrombozytopenie	30 (11,3)	NE [NB; NB]	30 (11,2)	NE [NB; NB]	0,88 [0,53; 1,47]	0,6288
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamt	215 (81,1)	0,3 [0,2; 0,4]	209 (78,0)	0,3 [0,2; 0,4]	1,08 [0,88; 1,31]	0,4369
Abdominalschmerz	46 (17,4)	NE [NB; NB]	38 (14,2)	NE [NB; NB]	1,25 [0,81; 1,92]	0,3098
Diarrhö	98 (37,0)	NE [16,4; NB]	94 (35,1)	NE [9,2; NB]	1,02 [0,76; 1,36]	0,9076
Dyspepsie	30 (11,3)	NE [NB; NB]	23 (8,6)	NE [NB; NB]	1,31 [0,75; 2,29]	0,3460
Erbrechen	65 (24,5)	NE [NB; NB]	53 (19,8)	NE [NB; NB]	1,17 [0,80; 1,69]	0,4222
Gastroösophageale Refluxerkrankung	13 (4,9)	NE [NB; NB]	4 (1,5)	NE [NB; NB]	2,68 [0,85; 8,38]	0,0795
Hämorrhoiden	25 (9,4)	NE [NB; NB]	20 (7,5)	NE [NB; NB]	1,17 [0,65; 2,13]	0,5950
Mundulzeration	9 (3,4)	NE [NB; NB]	12 (4,5)	NE [NB; NB]	0,69 [0,29; 1,64]	0,4002
Obstipation	56 (21,1)	NE [NB; NB]	69 (25,7)	NE [NB; NB]	0,72 [0,50; 1,03]	0,0727

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Proktalgie	10 (3,8)	NE [NB; NB]	8 (3,0)	NE [NB; NB]	1,22 [0,48; 3,08]	0,6816
Schmerzen Oberbauch	29 (10,9)	NE [NB; NB]	258 (9,3)	NE [NB; NB]	1,08 [0,63; 1,85]	0,7803
Stomatitis	57 (21,5)	NE [NB; NB]	56 (20,9)	NE [NB; NB]	1,02 [0,70; 1,48]	0,9318
Übelkeit	90 (34,0)	NE [14,8; NB]	84 (31,3)	NE [NB; NB]	1,01 [0,75; 1,37]	0,9506
Zahnfleischbluten	14 (5,3)	NE [NB; NB]	13 (4,9)	NE [NB; NB]	1,11 [0,52; 2,37]	0,7841
Zahnschmerzen	9 (3,4)	NE [NB; NB]	11 (4,1)	NE [NB; NB]	0,82 [0,34; 1,99]	0,6555
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamt	71 (26,8)	NE [31,1; NB]	70 (26,1)	NE [35,9; NB]	0,99 [0,71; 1,38]	0,9306
Hypertonie	29 (10,9)	NE [NB; NB]	33 (12,3)	NE [NB; NB]	0,83 [0,50; 1,37]	0,4599
Hypotonie	23 (8,7)	NE [NB; NB]	17 (6,3)	NE [NB; NB]	1,36 [0,72; 2,57]	0,3395
Phlebitis	3 (1,1)	NE [NB; NB]	10 (3,7)	NE [NB; NB]	0,29 [0,08; 1,06]	0,0463
<b>SOC: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>						
Gesamt	36 (13,6)	NE [NB; NB]	23 (8,6)	NE [NB; NB]	1,66 [0,97; 2,84]	0,0606
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamt	152 (57,4)	1,8 [1,3; 2,6]	158 (59,0)	1,6 [1,2; 2,8]	0,96 [0,76; 1,20]	0,7153
Alopezie	18 (6,8 %)	NE [NB; NB]	9 (3,4)	NE [NB; NB]	1,93 [0,86; 4,31]	0,1010
Ausschlag	69 (26,0)	NE [NB; NB]	66 (24,6)	NE [NB; NB]	1,02 [0,73; 1,44]	0,8954
Ausschlag makulopapulös	8 (3,0)	NE [NB; NB]	12 (4,5)	NE [NB; NB]	0,59 [0,23; 1,51]	0,2748
Erythem	17 (6,4)	NE [NB; NB]	14 (5,2)	NE [NB; NB]	1,23 [0,60; 2,55]	0,5717
Erythematöser Hautausschlag	10 (3,8)	NE [NB; NB]	3 (1,1)	NE [NB; NB]	3,05 [0,84; 11,11]	0,0748
Petechien	9 (3,4)	NE [NB; NB]	12 (4,5)	NE [NB; NB]	0,79 [0,33; 1,89]	0,6023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Pruritus	35 (13,2)	NE [NB; NB]	40 (14,9)	NE [NB; NB]	0,91 [0,57; 1,44]	0,6752
Trockene Haut	8 (3,0)	NE [NB; NB]	10 (3,7)	NE [NB; NB]	0,92 [0,36; 2,38]	0,8704
Urtikaria	16 (6,0)	NE [NB; NB]	11 (4,1)	NE [NB; NB]	1,59 [0,73; 3,44]	0,2365
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Gesamt	38 (14,3)	NE [NB; NB]	47 (17,5)	NE [NB; NB]	0,76 [0,49; 1,17]	0,1994
Sinustachykardie	11 (4,2)	NE [NB; NB]	9 (3,4)	NE [NB; NB]	1,66 [0,64; 4,32]	0,2947
Vorhofflimmern	9 (3,4)	NE [NB; NB]	10 (3,7)	NE [NB; NB]	0,89 [0,36; 2,19]	0,8003
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystem</b>						
Gesamt	37 (14,0)	NE [NB; NB]	24 (9,0)	NE [NB; NB]	1,39 [0,81; 2,39]	0,2253
Graft-versus-Host-Syndrom	10 (3,8)	NE [NB; NB]	5 (1,9)	NE [NB; NB]	1,83 [0,60; 5,58]	0,2812
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamt	204 (77,0)	1,4 [0,8; 1,7]	188 (70,1)	1,6 [1,2; 2,2]	1,17 [0,95; 1,43]	0,1414
Bakterämie	16 (6,0)	NE [NB; NB]	6 (2,2)	NE [NB; NB]	2,62 [1,02; 6,71]	0,0384
Follikulitis	14 (5,3)	NE [NB; NB]	4 (1,5)	NE [NB; NB]	3,24 [1,06; 9,90]	0,0289
Harnwegsinfektion	11 (4,2)	NE [NB; NB]	9 (3,4)	NE [NB; NB]	1,25 [0,49; 3,15]	0,6406
Herpes zoster	10 (3,8)	NE [NB; NB]	4 (1,5)	NE [NB; NB]	2,11 [0,66; 6,79]	0,1999
Infektion der oberen Atemwege	21 (7,9)	NE [NB; NB]	15 (5,6)	NE [NB; NB]	1,02 [0,50; 2,08]	0,9539
Konjunktivitis	16 (6,0)	NE [NB; NB]	8 (3,0)	NE [NB; NB]	1,95 [0,83; 4,57]	0,1168
Nasopharyngitis	12 (4,5)	NE [NB; NB]	7 (2,6)	NE [NB; NB]	1,47 [0,57; 3,80]	0,4203
Orale Candidose	11 (4,2)	NE [NB; NB]	9 (3,4)	NE [NB; NB]	1,30 [0,54; 3,16]	0,5556
Oraler Herpes	18 (6,8)	NE [NB; NB]	12 (4,5)	NE [NB; NB]	1,39 [0,67; 2,90]	0,3758

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Pneumonie	39 (14,7)	NE [NB; NB]	41 (15,3)	NE [NB; NB]	0,86 [0,55; 1,35]	0,5107
Sepsis	15 (5,7)	NE [NB; NB]	28 (10,4)	NE [NB; NB]	0,51 [0,27; 0,95]	0,0297
Sepsis durch Staphylokokken	4 (1,5)	NE [NB; NB]	10 (3,7)	NE [NB; NB]	0,38 [0,12; 1,21]	0,0878
Septischer Schock	12 (4,5)	NE [NB; NB]	8 (3,0)	NE [NB; NB]	1,43 [0,58; 3,51]	0,4384
Sinusitis	11 (4,2)	NE [NB; NB]	6 (2,2)	NE [NB; NB]	2,23 [0,77; 6,44]	0,1274
Staphylokokkeninfektion	7 (2,6)	NE [NB; NB]	12 (4,5)	NE [NB; NB]	0,63 [0,25; 1,61]	0,3311
Zellulitis	10 (3,8)	NE [NB; NB]	11 (4,1)	NE [NB; NB]	0,87 [0,37; 2,06]	0,7487
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>						
Gesamt	31 (11,7)	NE [NB; NB]	29 (10,8)	NE [NB; NB]	0,97 [0,58; 1,61]	0,9017
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Gesamt	103 (38,9)	22,4 [5,4; NB]	97 (36,2)	17,0 [8,9; NB]	1,11 [0,83; 1,47]	0,4728
Kopfschmerzen	73 (27,5)	NE [NB; NB]	53 (19,8)	NE [40,8; NB]	1,40 [0,98; 2,00]	0,0634
Schwindelgefühl	16 (6,0)	NE [NB; NB]	19 (7,1)	NE [NB; NB]	0,97 [0,49; 1,94]	0,9397
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Gesamt	49 (18,5)	NE [NB; NB]	41 (15,3)	NE [NB; NB]	1,15 [0,75; 1,75]	0,5254
Akute Nierenschädigung	14 (5,3)	NE [NB; NB]	9 (3,4)	NE [NB; NB]	1,73 [0,72; 4,15]	0,2124
<b>SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>						
Gesamt	16 (6,0)	NE [NB; NB]	11 (4,1)	NE [NE; NE]	1,64 [0,74; 3,63]	0,2156
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>						
Gesamt	57 (21,5)	NE [NB; NB]	50 (18,7)	NE [NB; NB]	1,16 [0,79; 1,71]	0,4501
Angst	15 (5,7)	NE [NB; NB]	12 (4,5)	NE [NB; NB]	1,27 [0,59; 2,72]	0,5599



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Schlaflosigkeit	37 (14,0)	NE [NB; NB]	30 (11,2)	NE [NB; NB]	1,26 [0,77; 2,06]	0,3495
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamt	91 (34,3)	22,0 [13,0; 34,3]	108 (40,3)	6,6 [5,4; 23,5]	0,74 [0,56; 0,98]	0,0359
Arthralgie	29 (10,9)	NE [NB; NB]	35 (13,1)	NE [NB; NB]	0,70 [0,42; 1,17]	0,1736
Myalgie	16 (6,0)	NE [43,0; NB]	17 (6,3)	NE [NB; NB]	0,87 [0,43; 1,78]	0,7097
Muskelspasmen	10 (3,8)	NE [NB; NB]	9 (3,4)	NE [NB; NB]	1,01 [0,39; 2,63]	0,9781
Nackenschmerzen	6 (2,3)	NE [NB; NB]	11 (4,1)	NE [NB; NB]	0,44 [0,16; 1,23]	0,1082
Rückenschmerzen	19 (7,2)	NE [NB; NB]	28 (10,4)	NE [NB; NB]	0,66 [0,36; 1,19]	0,1614
Schmerz in einer Extremität	17 (6,4)	NE [NB; NB]	22 (8,2)	NE [NB; NB]	0,74 [0,39; 1,42]	0,3639
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamt	165 (62,3)	1,9 [1,3; 3,0]	153 (57,1)	1,9 [0,9; 4,9]	1,06 [0,85; 1,32]	0,6122
Appetit vermindert	46 (17,4)	NE [NB; NB]	36 (13,4)	NE [NB; NB]	1,22 [0,78; 1,90]	0,3780
Hypalbuminämie	23 (8,7)	NE [NB; NB]	23 (8,6)	NE [NB; NB]	1,05 [0,58; 1,88]	0,8739
Hyperglykämie	12 (4,5)	NE [NB; NB]	15 (5,6)	NE [NB; NB]	0,89 [0,41; 1,94]	0,7680
Hypokalzämie	26 (9,8)	NE [NB; NB]	29 (10,8)	NE [NB; NB]	0,91 [0,53; 1,54]	0,7172
Hypokaliämie	93 (35,1)	NE [NB; NB]	96 (35,8)	NE [NB; NB]	0,95 [0,72; 1,27]	0,7461
Hypomagnesiämie	30 (11,3)	NE [NB; NB]	30 (11,2)	NE [NB; NB]	0,91 [0,55; 1,52]	0,7213
Hyponatriämie	10 (3,8)	NE [NB; NB]	15 (5,6)	NE [NB; NB]	0,63 [0,28; 1,41]	0,2589
Hypophosphatämie	27 (10,2)	NE [NB; NB]	24 (9,0)	NE [NB; NB]	1,12 [0,64; 1,94]	0,6660
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
Gesamt	140 (52,8)	5,8 [2,7; 8,0]	105 (39,2)	11,2 [6,3; NB]	1,45 [1,12; 1,88]	0,0046

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Alaninaminotransferase erhöht	42 (15,8)	NE [NB; NB]	27 (10,1)	NE [NB; NB]	1,49 [0,91; 2,43]	0,1091
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (4,2)	NE [NB; NB]	13 (4,9)	NE [NB; NB]	0,84 [0,37; 1,88]	0,6642
Aspartataminotransferase erhöht	28 (10,6)	NE [NB; NB]	19 (7,1)	NE [NB; NB]	1,39 [0,77; 2,51]	0,2713
Bilirubin im Blut erhöht	16 (6,0)	NE [NB; NB]	14 (5,2)	NE [NB; NB]	1,15 [0,56; 2,37]	0,7054
Elektrokardiogramm QT verlängert	36 (13,6)	NE [NB; NB]	11 (4,1)	NE [NB; NB]	3,59 [1,82; 7,07]	<0,0001
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	24 (9,1)	NE [NB; NB]	25 (9,3)	NE [NB; NB]	0,96 [0,54; 1,70]	0,8955
Gewicht erniedrigt	11 (4,2)	NE [NB; NB]	12 (4,5)	NE [NB; NB]	0,79 [0,34; 1,83]	0,5761
Neutrophilenzahl erniedrigt	27 (10,2)	NE [NB; NB]	12 (4,5)	NE [NB; NB]	2,43 [1,17; 5,06]	0,0145
Thrombozytenzahl vermindert	18 (6,8)	NE [NB; NB]	8 (3,0)	NE [NB; NB]	2,18 [0,94; 5,04]	0,0624
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
Gesamt	60 (22,6)	NE [NB; NB]	71 (26,5)	NE [25,3; NB]	0,88 [0,62; 1,26]	0,4901
Allergische Transfusionsreaktion	7 (2,6)	NE [NB; NB]	13 (4,9 %)	NE [NB; NB]	0,56 [0,22; 1,42]	0,2174
Transfusionsreaktion	11 (4,2)	NE [NB; NB]	19 (7,1 %)	NE [NB; NB]	0,57 [0,27; 1,21]	0,1381
Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10 <sup>9</sup> /l, ≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l). a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 13.08.2021 Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class nach MedDRA						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bei den UE nach SOC und PT (aufgetreten bei  $\geq 10$  % der Patient\*innen oder bei  $\geq 10$  Patient\*innen und  $\geq 1$  % in einem Studienarm) traten innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei dem PT Neutropenie statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Quizartinib auf. Weitere statistisch signifikante Nachteile von Quizartinib zeigten sich bei den PT Bakteriämie und Follikulitis in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. In dieser SOC konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Quizartinib beim PT Sepsis gezeigt werden. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Quizartinib zeigten sich bei den PT Elektrokardiogramm QT verlängert und Neutrophilenzahl erniedrigt in der SOC Untersuchungen, sowie in der Gesamtrate dieser SOC. Die Gesamtrate der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Quizartinib.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (aufgetreten bei  $\geq 5$  % der Patient\*innen oder bei  $\geq 10$  Patient\*innen und  $\geq 1$  % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamt	14 (5,3 %)	NE [NB; NB]	10 (3,7)	NE [NB; NB]	1,25 [0,55; 2,83]	0,5880
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamt	14 (5,3)	NE [NB; NB]	12 (4,5)	NE [NB; NB]	1,06 [0,48; 2,30]	0,9064
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Gesamt	38 (14,3)	NE [NB; NB]	32 (11,9)	NE [NB; NB]	1,18 [0,73; 1,89]	0,5060
Febrile Neutropenie	29 (10,9)	NE [NB; NB]	22 (8,2)	NE [NB; NB]	1,32 [0,75; 2,30]	0,3337
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamt	22 (8,3)	NE [NB; NB]	15 (5,6)	NE [NB; NB]	1,35 [0,70; 2,62]	0,3754
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Gesamt	7 (2,6)	NE [NB; NB]	10 (3,7)	NE [NB; NB]	0,75 [0,28; 2,04]	0,5779

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamt	76 (28,7)	NE [30,2; NB]	71 (26,5)	NE [NB; NB]	0,94 [0,68; 1,31]	0,7057
Pneumonie	17 (6,4)	NE [NB; NB]	15 (5,6)	NE [NB; NB]	0,99 [0,49; 2,00]	0,9735
Sepsis	10 (3,8)	NE [NB; NB]	14 (5,2)	NE [NB; NB]	0,69 [0,31; 1,56]	0,3709
Septischer Schock	11 (4,2)	NE [NB; NB]	8 (3,0)	NE [NB; NB]	1,31 [0,53; 3,29]	0,5587
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
Gesamt	10 (3,8)	NE [NB; NB]	7 (2,6)	NE [NB; NB]	1,44 [0,55; 3,79]	0,4602
Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< 40 × 10 <sup>9</sup> /l, ≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l). a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test Datenschnitt: 13.08.2021 Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class nach MedDRA						

Die Analysen der SUE nach SOC und PT (aufgetreten bei ≥ 5 % der Patient\*innen oder bei ≥ 10 Patient\*innen und ≥ 1 % in einem Studienarm) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CTCAE-Grad  $\geq 3$ , aufgetreten bei  $\geq 5$  % der Patient\*innen oder bei  $\geq 10$  Patient\*innen und  $\geq 1$  % in einem Studienarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gesamt	22 (8,3)	NE [NB; NB]	28 (10,4)	NE [NB; NB]	0,73 [0,42; 1,28]	0,2669
Fieber	12 (4,5)	NE [NB; NB]	13 (4,9)	NE [NB; NB]	0,92 [0,42; 2,03]	0,8442
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
Gesamt	20 (7,5)	NE [NB; NB]	22 (8,2)	NE [NB; NB]	0,89 [0,48; 1,66]	0,7238
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
Gesamt	155 (58,5)	2,2 [1,8; 5,5]	131 (48,9)	3,1 [1,8; 7,7]	1,09 [0,86; 1,38]	0,4790
Anämie	15 (5,7)	NE [NB; NB]	14 (5,2)	NE [NB; NB]	1,02 [0,49; 2,13]	0,9619
Febrile Neutropenie	116 (43,8)	4,5 [2,5; NB]	110 (41,0)	NE [3,6; NB]	1,02 [0,78; 1,33]	0,8633
Neutropenie	48 (18,1)	NE [28,5; NB]	23 (8,6)	NE [NB; NB]	1,88 [1,14; 3,10]	0,0126
Thrombozytopenie	21 (7,9)	NE [NB; NB]	26 (9,7)	NE [NB; NB]	0,74 [0,41; 1,33]	0,3103
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Gesamt	61 (23,0)	NE [NB; NB]	44 (16,4)	NE [NB; NB]	1,42 [0,96; 2,10]	0,0780
Diarrhö	10 (3,8)	NE [NB; NB]	10 (3,7)	NE [NB; NB]	0,97 [0,40; 2,33]	0,9451
Stomatitis	12 (4,5)	NE [NB; NB]	8 (3,0)	NE [NB; NB]	1,49 [0,61; 3,67]	0,3810
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>						
Gesamt	30 (11,3)	NE [NB; NB]	23 (8,6)	NE [NB; NB]	1,26 [0,73; 2,17]	0,4136
Hypertonie	13 (4,9)	NE [NB; NB]	18 (6,7)	NE [NB; NB]	0,65 [0,32; 1,33]	0,2343

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Gesamt	18 (6,8)	NE [NB; NB]	17 (6,3)	NE [NB; NB]	1,03 [0,53; 2,01]	0,9209
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>						
Gesamt	12 (4,5)	NE [NB; NB]	14 (5,2)	NE [NB; NB]	0,89 [0,41; 1,97]	0,7778
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Gesamt	140 (52,8)	4,0 [2,6; 10,0]	135 (50,4)	4,5 [3,3; 5,5]	0,98 [0,77; 1,25]	0,8983
Bakterämie	10 (3,8)	NE [NB; NB]	6 (2,2)	NE [NB; NB]	1,69 [0,61; 4,68]	0,3094
Pneumonie	31 (11,7)	NE [NB; NB]	34 (12,7)	NE [NB; NB]	0,81 [0,49; 1,32]	0,3969
Sepsis	15 (5,7)	NE [NB; NB]	26 (9,7)	NE [NB; NB]	0,55 [0,29; 1,04]	0,0598
Septischer Schock	12 (4,5)	NE [NB; NB]	8 (3,0)	NE [NB; NB]	1,43 [0,58; 3,51]	0,4384
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>						
Gesamt	11 (4,2)	NE [NB; NB]	8 (3,0)	NE [NB; NB]	1,30 [0,52; 3,25]	0,5688
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Gesamt	15 (5,7)	NE [NB; NB]	15 (5,6)	NE [NB; NB]	1,06 [0,51; 2,20]	0,8830
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Gesamt	15 (5,7)	NE [NB; NB]	4 (1,5)	NE [NB; NB]	3,93 [1,29; 11,96]	0,0097
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Gesamt	9 (3,4)	NE [NB; NB]	11 (4,1)	NE [NB; NB]	0,72 [0,30; 1,74]	0,4612
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Gesamt	84 (31,7)	NE [NB; NB]	71 (26,5)	NE [NB; NB]	1,22 [0,88; 1,67]	0,2238
Appetit vermindert	13 (4,9)	NE [NB; NB]	5 (1,9)	NE [NB; NB]	2,26 [0,80; 6,44]	0,1166

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265		Placebo N = 268		Quizartinib vs. Placebo	
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c</sup>
Hypokaliämie	50 (18,9)	NE [NB; NB]	44 (16,4)	NE [NB; NB]	1,18 [0,79; 1,78]	0,4060
Hypophosphatämie	18 (6,8)	NE [NB; NB]	16 (6,0)	NE [NB; NB]	1,14 [0,58; 2,25]	0,6814
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
Gesamt	70 (26,4)	NE [18,0; NB]	55 (20,5)	NE [NB; NB]	1,19 [0,83; 1,70]	0,3365
Alaninaminotransferase erhöht	12 (4,5)	NE [NB; NB]	13 (4,9)	NE [NB; NB]	0,89 [0,40; 1,97]	0,7778
Bilirubin im Blut erhöht	10 (3,8)	NE [NB; NB]	6 (2,2)	NE [NB; NB]	1,68 [0,61; 4,61]	0,3134
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14 (5,3)	NE [NB; NB]	13 (4,9)	NE [NB; NB]	1,04 [0,48; 2,26]	0,9267
Neutrophilenzahl erniedrigt	23 (8,7)	NE [NB; NB]	9 (3,4)	NE [NB; NB]	2,48 [1,14; 5,42]	0,0188
Thrombozytenzahl vermindert	14 (5,3)	NE [NB; NB]	7 (2,6)	NE [NB; NB]	2,01 [0,81; 5,01]	0,1266
<p>Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; 40 × 10<sup>9</sup>/l, ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l).</p> <p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode</p> <p>b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI</p> <p>c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>Datenschnitt: 13.08.2021</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p>						

Bei den schweren UE nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥ 3, aufgetreten bei ≥ 5 % der Patient\*innen oder bei ≥ 10 Patient\*innen und ≥ 1 % in einem Studienarm) traten innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei dem PT Neutropenie statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Quizartinib auf. Die Gesamtrate der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege und das PT Neutrophilenzahl erniedrigt in der SOC Untersuchungen zeigten ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Quizartinib. Quizartinib kann einen myelosuppressiven Effekt haben, wodurch z. B. die Komplettremission mit inkompletter hämatologischer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Regeneration (CRi) verzögert sein kann (10). Eine Neutropenie ist typisch im Rahmen einer AML und lässt sich im klinischen Alltag gut kontrollieren.



Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265	Placebo N = 268
	n (%)	n (%)
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Gesamt	8 (3,0)	0
Anämie	1 (0,4)	0
Febrile Neutropenie	1 (0,4)	0
Neutropenie	2 (0,8)	0
Panzytopenie	1 (0,4)	0
Thrombozytopenie	3 (1,1)	0
Zytopenie	1 (0,4)	0
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>		
Gesamt	3 (1,1)	2 (0,7)
Herzstillstand	2 (0,8)	0
Kammerflimmern	1 (0,4)	0
Kardiotoxizität	1 (0,4)	0
Myokardinfarkt	0	1 (0,4)
Tachykardie supraventrikulär	0	1 (0,4)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Gesamt	6 (2,3)	0
Diarrhö	1 (0,4)	0
Erbrechen	1 (0,4)	0
Gastrointestinalblutung	1 (0,4)	0
Gastrointestinale Erkrankung	1 (0,4)	0
Neutropene Kolitis	1 (0,4)	0
Übelkeit	2 (0,8)	0
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Gesamt	3 (1,1)	1 (0,4)
Asthenie	1 (0,4)	0
Brustkorbbeschwerden	1 (0,4)	0
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0	1 (0,4)
Kältegefühl	1 (0,4)	0
Tod	1 (0,4)	0
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Gesamt	0	1 (0,4)

<b>QuANTUM-First</b>	<b>Quizartinib</b> N = 265	<b>Placebo</b> N = 268
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Hyperbilirubinämie	0	1 (0,4)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Gesamt	19 (7,2)	11 (4,1)
Candidasepsis	0	1 (0,4)
Enzephalitis	0	1 (0,4)
Grippe	1 (0,4)	0
Klebsiella-Sepsis	2 (0,8)	0
Mukormykose	2 (0,8)	0
Pneumonie	2 (0,8)	3 (1,1)
Pneumonie grippal	0	1 (0,4)
Pulmonale Sepsis	1 (0,4)	0
Sepsis	2 (0,8)	2 (0,7)
Septischer Schock	9 (3,4)	1 (0,4)
Systemmykose	0	1 (0,4)
Varizella-Zoster-Virusinfektion	1 (0,4)	0
Virale Pneumonie	0	1 (0,4)
<b>SOC: Untersuchungen</b>		
Gesamt	5 (1,9)	1 (0,4)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,4)	0
Elektrokardiogramm QT verlängert	2 (0,8)	0
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	1 (0,4)
Leberfunktionstest anomal	1 (0,4)	0
Magnesium im Blut erhöht	1 (0,4)	0
Säure-Basen-Gleichgewicht anomal	1 (0,4)	0
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Gesamt	3 (1,1)	0
Appetit vermindert	2 (0,8)	0
Hyperkaliämie	1 (0,4)	0
Kombinierte Störung des Säure-Basen-Haushalts	1 (0,4)	0
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Gesamt	1 (0,4)	0
Sklerodaktylie	1 (0,4)	0
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Gesamt	1 (0,4)	1 (0,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>QuANTUM-First</b>	<b>Quizartinib</b> N = 265	<b>Placebo</b> N = 268
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Brustkrebs	0	1 (0,4)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,4)	0
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Gesamt	4 (1,5)	3 (1,1)
Apoplektischer Insult	0	1 (0,4)
Hirnblutung	1 (0,4)	0
Hirninfarkt	1 (0,4)	0
Hirnödem	1 (0,4)	0
Intrakranielle Blutung	0	1 (0,4)
Intrakranieller Druck erhöht	0	1 (0,4)
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,4)	0
Verlust des Bewusstseins	1 (0,4)	0
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Gesamt	1 (0,4)	0
Delirium	1 (0,4)	0
Depression	1 (0,4)	0
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Gesamt	1 (0,4)	0
Akute Nierenschädigung	1 (0,4)	0
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Gesamt	6 (2,3)	6 (2,2)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,4)	0
Akutes Atemnotsyndrom	2 (0,8)	0
Atemstörung	1 (0,4)	0
Interstitielle Lungenerkrankung	0	2 (0,7)
Lungenblutung	0	1 (0,4)
Lungenembolie	1 (0,4)	1 (0,4)
Pleuraerguss	0	1 (0,4)
Respiratorische Insuffizienz	2 (0,8)	2 (0,7)
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Gesamt	2 (0,8)	0
Ausschlag	1 (0,4)	0
Pruritus	1 (0,4)	0

QuANTUM-First	Quizartinib N = 265	Placebo N = 268
	n (%)	n (%)
Datenschnitt: 13.08.2021		
Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class nach MedDRA		

#### 4.3.1.3.1.8.4 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse – Fazit

In der Gesamtschau zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Quizartinib und Placebo für das Auftreten von UE jeglichen Schweregrads, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Bezüglich der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich für Quizartinib ein statistisch signifikanter Nachteil.

Die Auswertungen der UE von besonderem Interesse, QTcF-Verlängerung (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin, zeigten sowohl bei jeglichen Schweregraden als auch bei SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auf der Ebene der SOC und PT ließen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Quizartinib beobachten. Bei dem PT Neutropenie der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und der Gesamtrate und dem PT Neutrophilenzahl erniedrigt der SOC Untersuchungen zeigten sich auch bei CTCAE-Grad  $\geq 3$  statistisch signifikante Nachteile von Quizartinib.

Alle unerwünschten Ereignisse können durch Überwachung und Dosisanpassungen gut kontrolliert werden. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt (10–12).

Insgesamt wird das Nebenwirkungsprofil von Quizartinib auch von der EMA als akzeptabel und handhabbar bewertet (37).

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

<sup>16</sup> unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-66 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für QuANTUM-First

QuANTUM-First	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose	Verwendetes Anthrazyklin	AML zytogenetischer Risikostatus	ECOG-PS zu Baseline	Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungszeitpunkt mit zentraler Testung	NPM1-Mutation	Alter in zwei Kategorien
<b>Mortalität</b>											
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
<b>Morbidität</b>											
RFS für Patient*innen, die eine CRc nach Induktion erreichten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
RFS für Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EFS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
Remission (CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster, CR nach Induktion und CRc nach Induktion)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Remission (Dauer der CR bei Patient*innen die eine CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster erreichten, Dauer der CR bei Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten, und Dauer der CRc)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30-Symptomskalen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>											
EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose	Verwendetes Anthrazyklin	AML zytogenetischer Risikostatus	ECOG-PS zu Baseline	Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungszeitpunkt mit zentraler Testung	NPM1-Mutation	Alter in zwei Kategorien
<b>Sicherheit</b>											
Jegliche UE	● <sup>a</sup>	● <sup>a</sup>	● <sup>a</sup>	● <sup>a</sup>	○	○	○	○	○	○	○
UE von besonderem Interesse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT	● <sup>a</sup>	● <sup>a</sup>	● <sup>a</sup>	● <sup>a</sup>	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.                      a: Nur deskriptive Subgruppenanalysen präspezifiziert                      Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FLT3-ITD: Fms-like tyrosine kinase 3 – Internal Tandem Duplication; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NPM1: Nucleophosmin 1; OS: Gesamtüberleben; PT: Preferred Term nach MedDRA; RFS: Rückfallfreies Überleben; SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-67 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen wurden wie im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben berechnet und im Folgenden dargestellt.

Subgruppenanalysen werden gemäß Methodenpapier des IQWiG nur dann dargestellt, wenn mindestens 10 Patient\*innen pro Subgruppe (addiert über die Studienarme) vorliegen und im Falle binärer Daten zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen (addiert über die Studienarme) vorliegen (22). Für die Analyse der UE nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen gemäß Dossievorlage nur dann durchgeführt, wenn der jeweilige Schätzer in der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Entsprechend diesen Vorgaben werden für die folgenden Endpunkte aufgrund geringer Ereigniszahlen keine Subgruppenanalysen dargestellt:

- UE von besonderem Interesse
  - QTcF-Verlängerung (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin (einzelne Subgruppen)
- SUE von besonderem Interesse
  - QTcF-Verlängerung (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin
- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) von besonderem Interesse
  - QTcF-Verlängerung (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin (einzelne Subgruppen)
- UE nach SOC und PT
  - SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Follikulitis (einzelne Subgruppen)
- Schwere UE nach SOC und PT (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (einzelne Subgruppen)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für QuANTUM-First

QuANTUM-First	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose	Verwendetes Anthrazyklin	AML zytogenetischer Risikostatus	ECOG-PS zu Baseline	Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungszeitpunkt mit zentraler	NPM1-Mutation	Alter in zwei Kategorien
<b>Mortalität</b>											
OS	0,4677	0,3364	0,8919	0,7227	0,0756	0,9971	0,1575	0,9929	0,4488	0,0565	0,1770
<b>Morbidität</b>											
RFS für Patient*innen, die eine CRc nach Induktion erreichten	0,2174	0,5668	0,9608	0,5943	0,6709	0,8546	0,3721	0,7491	0,4465	0,2824	0,1043
RFS für Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten	<b>0,0440</b>	0,4249	0,9085	0,6332	0,5014	0,6540	0,3262	0,8819	0,6622	0,6422	<b>0,0215</b>
EFS	0,5877	0,6260	0,9401	0,5136	0,7367	0,3835	0,6492	0,2158	0,7664	0,6445	0,2635
CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster	0,7513	0,6352	0,8457	0,3035	0,6798	0,2547	0,8369	0,2628	0,9842	0,6685	0,6244
CR nach Induktion	0,8790	0,4989	0,8596	0,2607	0,3198	0,8921	0,5777	0,6727	0,4231	0,8394	0,6864
CRc nach Induktion	0,7259	0,3436	0,9908	0,0605	0,3034	0,6284	0,1307	0,9491	0,2545	0,1103	0,5333
Dauer der CR bei Patient*innen, die eine CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster erreichten	0,1065	0,8908	0,8129	0,6812	0,7927	0,8781	0,1913	0,7014	0,4528	0,4723	<b>0,0444</b>
Dauer der CR bei Patient*innen, die eine CR nach Induktion erreichten	<b>0,0445</b>	0,3960	0,9089	0,6476	0,5026	0,6663	0,3355	0,8763	0,7127	0,6459	<b>0,0219</b>
Dauer der CRc nach Induktion	0,2374	0,5275	0,9583	0,5982	0,6688	0,8854	0,3738	0,7598	0,4975	0,2780	0,1138
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung</b>											
EQ-5D-5L VAS	0,8984	0,1274	0,7551	0,5462	0,1399	0,5936	0,8781	0,4735	0,1384	0,3331	0,5293

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>QuANTUM-First</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Region</b>	<b>Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose</b>	<b>Verwendetes Anthrazyklin</b>	<b>AML zytogenetischer Risiko-status</b>	<b>ECOG-PS zu Baseline</b>	<b>Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungsgszeitpunkt mit zentraler</b>	<b>NPM1-Mutation</b>	<b>Alter in zwei Kategorien</b>
<b>EORTC QLQ C30</b>											
Fatigue	0,9289	0,1488	0,1048	0,5972	0,0982	0,0559	0,7876	0,7630	0,4027	0,0615	0,7982
Übelkeit und Erbrechen	0,8283	0,9082	0,1211	0,1144	0,5647	0,3807	0,3406	0,2518	0,5959	0,1501	0,5619
Schmerz	0,1846	0,1168	0,5826	0,6455	0,9001	0,5483	0,5003	0,5993	0,1489	0,3402	0,4269
Dyspnoe	0,6803	0,2595	0,7829	0,7826	0,8470	0,4258	0,7212	0,1573	0,4860	0,4024	0,3429
Schlaflosigkeit	0,1466	0,3329	0,4926	0,3300	0,9583	0,2673	0,7254	0,2399	0,3263	0,5416	0,1121
Appetitlosigkeit	0,3486	0,0813	0,2968	0,9046	0,3056	0,1445	0,5824	0,5081	0,7673	0,5425	0,2313
Verstopfung	0,0839	0,2091	0,3617	0,9640	0,8264	0,7556	0,5342	0,7890	0,5638	0,8472	0,2426
Diarrhö	0,8683	0,9608	0,4476	0,6890	0,4227	0,4378	0,5734	0,6687	0,6096	0,6378	0,9810
Finanzielle Schwierigkeiten	0,6415	0,1338	0,5302	0,8687	0,5768	0,5630	0,7385	0,3075	0,4693	0,5648	0,3708
<b>Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung</b>											
EQ-5D-5L VAS	0,9956	0,4062	0,8272	0,4372	0,2022	0,4456	0,2687	0,2225	0,1301	0,0802	0,8172
<b>EORTC QLQ C30</b>											
Fatigue	0,9208	0,9751	0,0866	0,1733	0,1627	0,4911	0,5074	0,9975	0,7807	0,1846	0,7331
Übelkeit und Erbrechen	0,7205	0,9155	0,5118	0,5180	0,2054	0,7776	0,4367	0,1625	0,9715	0,4215	0,8198
Schmerz	0,0806	0,6862	0,5468	0,5551	0,7630	0,1904	0,3847	0,5440	0,4228	0,6756	0,7561
Dyspnoe	0,7798	0,4496	0,8915	0,9964	0,8593	0,7806	0,7510	0,2319	0,3127	0,3573	0,4426
Schlaflosigkeit	0,0884	0,3142	0,8541	0,7060	0,8015	0,7411	0,9776	0,7051	0,5622	0,8587	0,0907
Appetitlosigkeit	0,2568	0,1047	0,1488	0,3641	0,2563	0,6929	0,5700	0,9410	0,8158	0,7291	0,2318
Verstopfung	0,0792	0,1379	0,9685	0,8461	0,6527	0,6168	0,7172	0,9970	0,7227	0,8241	0,2640

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose	Verwendetes Anthrazyklin	AML zytogenetischer Risiko-status	ECOG-PS zu Baseline	Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungsgszeitpunkt mit zentraler	NPM1-Mutation	Alter in zwei Kategorien
Diarrhö	0,6069	0,7125	0,7250	0,8715	0,4094	0,0936	0,8999	0,4012	0,3573	0,3433	0,9475
Finanzielle Schwierigkeiten	0,5773	0,1678	0,3047	0,6384	0,6230	0,6082	0,7160	0,2948	0,4078	0,5485	0,3418
Zeit bis zur ersten Verbesserung											
EQ-5D-5L VAS	0,8329	0,4951	0,7738	0,9823	0,4030	0,0915	0,2483	0,4088	0,0554	0,5567	0,5586
EORTC QLQ C30											
Fatigue	0,6123	0,9361	0,6137	0,8071	0,4197	0,3736	0,5875	0,7633	0,6795	0,7969	0,9715
Übelkeit und Erbrechen	0,4915	0,1221	0,4373	0,4497	0,2482	0,7456	0,1140	<b>0,0227</b>	0,9166	0,6004	0,2401
Schmerz	0,2157	0,7186	0,7896	0,3483	0,4132	0,4367	0,3413	0,5674	0,7013	0,3266	0,2930
Dyspnoe	0,5392	0,4018	0,0997	0,9081	0,1205	0,2542	0,7039	0,2612	<b>0,0322</b>	0,9405	0,5705
Schlaflosigkeit	0,1540	0,4649	0,9146	0,9622	0,8191	0,8526	0,4106	0,0937	0,1544	0,9184	0,1028
Appetitlosigkeit	0,1349	0,3498	0,9809	0,9666	0,8354	0,2258	<b>0,0013</b>	0,9593	0,7940	0,9938	0,8827
Verstopfung	0,8884	<b>0,0090</b>	0,1625	0,6681	0,0665	0,2917	0,3583	0,8057	0,3176	0,6745	0,8612
Diarrhö	0,7358	0,8312	0,8895	0,5865	0,2229	0,4561	0,6001	0,5324	0,8877	0,7741	0,6470
Finanzielle Schwierigkeiten	0,5845	<b>0,0332</b>	0,2810	0,6394	0,6951	0,6218	0,8575	0,2965	0,8885	0,1671	0,3454
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>											
EORTC QLQ C30											
Zeit bis zur ersten Verschlechterung											
Globaler Gesundheitsstatus	0,7285	0,5113	0,3863	0,4636	0,4742	0,1538	0,1994	0,2775	0,3473	0,3267	0,4828
Körperliche Funktion	0,9889	0,7473	0,9733	0,3774	0,6914	0,5619	0,8470	<b>0,0106</b>	0,2316	0,1035	0,8637
Rollenfunktion	0,4344	0,8327	0,1640	0,3827	0,5338	0,4079	0,3650	0,2968	0,2704	0,7376	0,5187

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose	Verwendetes Anthrazyklin	AML zytogenetischer Risikostatus	ECOG-PS zu Baseline	Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungsgzeitpunkt mit zentraler	NPM1-Mutation	Alter in zwei Kategorien
Emotionale Funktion	0,2382	<b>0,0168</b>	0,8659	0,9568	0,2532	0,6293	0,4812	0,6372	0,2284	0,1052	0,1929
Kognitive Funktion	<b>0,0465</b>	0,4869	0,3736	0,3654	0,8592	0,5688	0,8605	0,7492	0,4694	0,1558	0,0871
Soziale Funktion	0,3786	0,7424	0,3036	0,4994	0,7745	0,3624	0,1624	0,4327	0,9842	0,7570	0,3118
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung											
Globaler Gesundheitsstatus	0,7535	0,5008	0,6646	0,4730	0,1693	0,1894	0,2962	0,3418	0,1267	0,1695	0,4931
Körperliche Funktion	0,4967	0,9740	0,9533	0,5233	0,6199	0,2599	0,9823	<b>0,0281</b>	0,3940	0,2457	0,9559
Rollenfunktion	0,4076	0,7094	0,6261	0,8668	0,3375	0,4028	0,5221	0,4882	0,4898	0,4013	0,5154
Emotionale Funktion	0,3883	<b>0,0121</b>	0,6882	0,9341	0,1284	0,6135	0,5631	0,7411	0,1596	0,0903	0,4133
Kognitive Funktion	<b>0,0104</b>	0,9118	0,7171	0,8027	0,9969	0,7717	0,8469	0,8179	0,1623	0,9916	<b>0,0303</b>
Soziale Funktion	0,6376	0,4564	0,4870	0,4927	0,2708	0,3831	0,3589	0,4292	0,9506	0,4958	0,4233
Zeit bis zur ersten Verbesserung											
Globaler Gesundheitsstatus	0,2556	0,3898	0,2437	0,6457	0,8955	0,1059	0,6800	0,6898	0,1072	0,0808	0,1774
Körperliche Funktion	0,4689	0,9980	0,7377	0,9946	0,4712	0,2690	0,4243	<b>0,0054</b>	0,4371	0,1935	0,4415
Rollenfunktion	0,1716	0,8491	0,2916	0,4797	0,2504	0,7633	0,9393	0,3393	0,7271	0,4456	0,2783
Emotionale Funktion	0,1444	0,1667	0,1960	0,2200	0,1581	0,9083	0,0663	0,3870	0,5011	0,6902	0,6881
Kognitive Funktion	0,3018	0,8184	0,5631	0,2373	0,6984	0,8461	0,4850	0,5595	0,3073	0,8436	0,4893
Soziale Funktion	0,9009	0,1447	0,3026	0,4176	0,5390	<b>0,0111</b>	0,9522	0,8908	0,2746	0,1338	0,8877
<b>Sicherheit</b>											
<i>Jegliche UE</i>											
UE	0,7161	0,3442	0,7942	0,0684	0,9355	0,9396	0,2859	0,7530	0,1962	0,6902	0,9166

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose	Verwendetes Anthrazyklin	AML zytogenetischer Risiko-status	ECOG-PS zu Baseline	Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungsgszeitpunkt mit zentraler	NPM1-Mutation	Alter in zwei Kategorien
SUE	0,4285	0,3236	0,7804	0,6660	0,6220	0,2405	0,8257	0,6678	0,9226	0,6357	0,4054
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	0,6800	0,2303	0,2403	<b>0,0371</b>	0,1489	0,4944	0,1441	0,6216	0,2898	0,3885	0,9181
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,8860	0,7259	0,9181	0,5311	0,2236	0,5359	0,9338	0,8628	0,8833	0,9193	0,8685
<i>UE von besonderem Interesse</i>											
Kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin	0,9999	n.b.	0,7821	0,7731	0,3491	0,9540	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,8893
<i>Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i>											
Kombinierte Erhöhungen von Aminotransferasen und Bilirubin	1,0000	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,9913
<i>UE nach SOC und PT</i>											
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Neutropenie	0,7166	0,1808	0,2806	0,2522	0,6064	0,1740	0,7030	0,1065	0,5419	0,3166	0,4519
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Bakteriämie	0,3644	0,7245	0,3574	0,8259	<b>0,0137</b>	0,9881	1,0000	0,5430	0,7072	0,3647	0,2858
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Follikulitis	1,0000	0,3413	0,5258	0,9359	0,6073	0,9895	1,0000	n.b.	0,9999	0,7868	0,9897
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Sepsis	0,6940	0,7510	0,2822	0,9131	0,1487	0,5015	0,7122	0,5688	0,9426	0,9199	0,6470
SOC: Untersuchungen	0,1506	0,5527	0,9290	0,5876	0,7543	0,1353	0,9865	0,2422	<b>0,0243</b>	0,2605	0,0812

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QuANTUM-First	Alter	Geschlecht	Abstammung	Region	Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose	Verwendetes Anthrazyklin	AML zytogener Risiko-status	ECOG-PS zu Baseline	Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungsgszeitpunkt mit zentraler	NPM1-Mutation	Alter in zwei Kategorien
SOC: Untersuchungen, PT: Elektrokardiogramm QT verlängert	0,3882	0,7067	0,8224	0,5680	0,1282	0,1910	0,7446	0,8054	0,2887	0,6947	0,7406
SOC: Untersuchungen, PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	0,7176	0,6013	0,4315	0,1031	0,5693	0,4590	0,5777	0,6964	0,9826	0,4081	0,6694
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<b>0,0254</b>	0,3062	0,1584	0,5490	0,4173	0,8058	0,4276	0,2017	0,8824	0,4008	<b>0,0186</b>
<i>Schwere UE nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>											
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Neutropenie	0,5303	0,1163	0,4052	0,2667	0,5420	0,3483	0,9521	0,1004	0,5856	0,2883	0,2186
SOC: Untersuchungen, PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	0,9421	0,5943	0,4064	0,3057	0,2181	0,3835	0,8530	0,9455	0,6795	0,7682	0,8343
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,5418	0,4778	0,9883	0,8685	0,6312	0,6976	0,9404	n.b.	0,3899	0,3912	0,2913
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FLT3-ITD: Fms-like tyrosine kinase 3 – Internal Tandem Duplication; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: Nicht berechnet; NPM1: Nucleophosmin 1; OS: Gesamtüberleben; PT: Preferred Term nach MedDRA; RFS: Rückfallfreies Überleben; SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala											

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Im Folgenden werden Subgruppen mit signifikanten Interaktionen dargestellt; Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) werden in Anhang 4-H abgelegt.

#### 4.3.1.3.2.1 Morbidität (Subgruppenanalysen)

##### 4.3.1.3.2.1.1 Morbidität – Rückfallfreies Überleben (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für RFS für Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreichten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
Alter						
< 60 Jahre	26/90 (28,9)	NE [NB; NB]	47/90 (52,2)	17,2 [10,5; NB]	0,43 [0,26; 0,69] 0,0003	0,0440
≥ 60 – < 65 Jahre	12/22 (54,5)	23,3 [11,9; NB]	15/25 (60,0)	9,7 [6,0; NB]	0,66 [0,31; 1,42] 0,2884	
≥ 65 Jahre	27/35 (77,1)	13,9 [6,6; 18,5]	26/35 (74,3)	9,7 [6,0; 27,3]	1,06 [0,62; 1,82] 0,8368	
Alter in zwei Kategorien						
≤ 60 Jahre	27/92 (29,3)	NE [NB; NB]	47/90 (52,2)	17,2 [10,5; NB]	0,43 [0,27; 0,69] 0,0003	0,0215

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
> 60 Jahre	38/55 (69,1)	16,6 [10,5; 25,8]	41/60 (68,3)	9,7 [6,3; 23,7]	0,93 [0,60; 1,45] 0,7583	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode</p> <p>b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als kategoriale Variable</p> <p>Datenschnitt: 13.08.2021</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettremission; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RFS: Rückfallfreies Überleben</p>						

Für den Endpunkt rückfallfreies Überleben für Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreichten, ergab sich eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Alter in zwei Kategorien. Bei Patient\*innen in der Altersgruppe < 60 Jahre bzw. in der Altersgruppe ≤ 60 Jahre konnte mit Quizartinib ein statistisch signifikant verbessertes rückfallfreies Überleben festgestellt werden. Bei Patient\*innen aus anderen Altersgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.1.2 Morbidität – Remission (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Dauer der CR bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster erreichten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Alter in zwei Kategorien</b>						
≤ 60 Jahre	18/72 (25,0)	NE [NB; NB]	39/79 (49,4)	19,0 [8,7; NB]	0,37 [0,21; 0,65] 0,0003	0,0444
> 60 Jahre	27/42 (64,3)	21,9 [11,2; 34,6]	36/53 (67,9)	9,0 [5,4; 26,5]	0,82 [0,50; 1,35] 0,4387	



QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als kategoriale Variable Datenschnitt: 13.08.2021 Abkürzungen: CR: Komplettremission; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Für den Endpunkt Dauer der CR bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster CR erreichten, ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter in zwei Kategorien. Bei Patient\*innen in der Altersgruppe  $\leq 60$  Jahre konnte mit Quizartinib ein statistisch signifikant verbesserte Dauer der CR festgestellt werden. Bei Patient\*innen der anderen Altersgruppe war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gleichgerichtet und statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Dauer der CR bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreichten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Alter</b>						
< 60 Jahre	26/90 (28,9)	NE [NB; NB]	47/90 (52,2)	16,5 [9,4; NB]	0,43 [0,27; 0,70] 0,0004	0,0445
$\geq 60$ – < 65 Jahre	12/22 (54,5)	22,7 [11,2; NB]	15/25 (60,0)	9,1 [5,1; NB]	0,67 [0,31; 1,44] 0,3002	
$\geq 65$ Jahre	27/35 (77,1)	13,4 [5,7; 26,0]	26/35 (74,3)	8,8 [5,0; 26,5]	1,08 [0,63; 1,85] 0,7847	
<b>Alter in zwei Kategorien</b>						
$\leq 60$ Jahre	27/92 (29,3)	NE [NB; NB]	47/90 (52,2)	16,5 [9,4; NB]	0,44 [0,27; 0,70] 0,0005	0,0219
> 60 Jahre	38/55 (69,1)	15,9 [8,9; 26,0]	41/60 (68,3)	9,0 [5,4; 21,6]	0,94 [0,60; 1,46] 0,7807	

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als kategoriale Variable  Datenschnitt: 13.08.2021  Abkürzungen: CR: Komplettremission; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für den Endpunkt Dauer der CR bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreichten, ergab sich eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Alter in zwei Kategorien. Bei Patient\*innen in der Altersgruppe < 60 Jahre bzw. in der Altersgruppe ≤ 60 Jahre konnte mit Quizartinib ein statistisch signifikant verbesserte Dauer der CR festgestellt werden. Bei Patient\*innen aus anderen Altersgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazit-relevant.

#### 4.3.1.3.2.1.3 Morbidität – EORTC QLQ-C30-Symptomskalen (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur ersten Verbesserung der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
<b>ECOG-PS zu Studienbeginn</b>						
0	32/82 (39,0)	12,4 [1,8; NB]	41/92 (44,6)	2,1 [1,6; NB]	0,81 [0,51; 1,29] 0,3763	0,0227
1	49/125 (39,2)	2,6 [1,6; NB]	38/126 (30,2)	NE [2,6; NB]	1,37 [0,90; 2,09] 0,1331	
2	17/44 (38,6)	1,8 [0,8; NB]	22/34 (64,7)	0,7 [0,7; 1,6]	0,48 [0,26; 0,91] 0,0209	

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Dyspnoe</b>						
<b>Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungszeitpunkt mit zentraler Testung</b>						
≥ 3 bis ≤ 25 %	25/88 (28,4)	NE [2,8; NB]	40/92 (43,5)	1,9 [1,0; NB]	0,62 [0,38; 1,02] 0,0538	0,0322
> 25 bis ≤ 50 %	51/135 (37,8)	2,9 [1,6; NB]	39/128 (30,5)	NE [5,7; NB]	1,41 [0,93; 2,14] 0,1125	
> 50 %	10/28 (35,7)	NE [1,3; NB]	13/33 (39,4)	1,7 [0,7; NB]	0,67 [0,29; 1,54] 0,3674	
<b>Appetitlosigkeit</b>						
<b>AML zytogenetischer Risikostatus</b>						
Günstig	7/12 (58,3)	0,7 [0,6; NB]	6/16 (37,5)	8,7 [1,6; NB]	4,88 [1,37; 17,31] 0,0083	0,0013
Intermediär	100/186 (53,8)	1,7 [1,3; 2,5]	100/180 (55,6)	1,3 [0,8; 1,6]	0,82 [0,62; 1,08] 0,1502	
Ungünstig	12/19 (63,2)	0,7 [0,7; 1,5]	12/26 (46,2)	2,1 [0,7; NB]	2,99 [1,30; 6,87] 0,0059	
Unbekannt	16/35 (45,7)	3,0 [1,3; NB]	17/30 (56,7)	2,0 [0,9; NB]	0,84 [0,42; 1,66] 0,5911	
<b>Verstopfung</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	26/120 (21,7)	NE [NB; NB]	28/109 (25,7)	NE [NB; NB]	0,80 [0,47; 1,37] 0,4202	0,0090
Weiblich	47/132 (35,6)	6,1 [2,4; NB]	28/144 (19,4)	NE [NB; NB]	2,05 [1,28; 3,27] 0,0022	
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	36/119 (30,3)	22,0 [4,5; NB]	18/109 (16,5)	NE [NB; NB]	1,99 [1,13; 3,51] 0,0149	0,0332
Weiblich	30/129 (23,3)	NE (17,7; NB)	36/143 (25,2)	NE [28,0; NB]	0,90 [0,55; 1,46] 0,6437	

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als kategoriale Variable  Datenschnitt: 13.08.2021  Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FLT3-ITD: Fms-like tyrosine kinase 3 – Internal Tandem Duplication; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen ergaben sich bei den Skalen Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten Effektmodifikationen.

Bei der Skala Übelkeit und Erbrechen ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Studienbeginn. Bei Patient\*innen mit ECOG-PS = 0 und 1 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Bei Patient\*innen mit ECOG-PS = 2 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Quizartinib festgestellt.

Bei der Skala Dyspnoe ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungszeitpunkt mit zentraler Testung. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren jedoch in den einzelnen Kategorien statistisch nicht signifikant.

Bei der Skala Appetitlosigkeit ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal AML zytogenetischer Risikostatus. Bei Patient\*innen günstigem und ungünstigem Risikostatus konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Quizartinib festgestellt werden. Bei Patient\*innen mit intermediärem und unbekanntem Risikostatus waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Bei der Skala Verstopfung ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei weiblichen Patient\*innen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Quizartinib festgestellt werden. Bei männlichen Patient\*innen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Bei der Skala finanzielle Schwierigkeiten ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei männlichen Patient\*innen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied

zugunsten von Quizartinib festgestellt werden. Bei weiblichen Patient\*innen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Insgesamt waren alle Effektmodifikationen nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Subgruppenanalysen)

##### 4.3.1.3.2.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Körperliche Funktion</b>						
<b>ECOG-PS bei Baseline</b>						
0	37/80 (46,3)	5,1 [1,6; 19,2]	30/92 (32,6)	13,8 [4,3; NB]	1,60 [0,99; 2,59] 0,0536	0,0106
1	42/126 (33,3)	14,3 [4,8; NB]	55/125 (44,0)	3,6 [1,6; 6,9]	0,64 [0,43; 0,96] 0,0294	
2	11/43 (25,6)	NE [2,6; NB]	6/34 (17,6)	NE [4,4; NB]	1,52 [0,56; 4,14] 0,4024	
<b>Emotionale Funktion</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	27/120 (22,5)	NE [22,3; NB]	29/109 (26,6)	NE [4,3; NB]	0,79 [0,47; 1,34] 0,3871	0,0168
Weiblich	37/132 (28,0)	NE [6,3; NB]	22/144 (15,3)	NE [NB; NB]	1,98 [1,17; 3,36] 0,0095	
<b>Kognitive Funktion</b>						
<b>Alter</b>						
< 60 Jahre	53/152 (34,9)	25,0 [4,6; NB]	59/151 (39,1)	4,8 [2,6; 9,8]	0,74 [0,51; 1,08] 0,1146	0,0465
≥ 60 – < 65 Jahre	11/36 (30,6)	18,4 [4,4; NB]	17/43 (39,5)	5,7 [2,0; NB]	0,77 [0,36; 1,64] 0,4836	
≥ 65 Jahre	25/64 (39,1)	2,7 [1,1; 20,1]	18/59 (30,5)	NE [3,0; NB]	1,73 [0,94; 3,18] 0,0724	

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als kategoriale Variable  Datenschnitt: 13.08.2021  Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status;  EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen ergaben sich bei den Skalen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion und Kognitive Funktion Effektmodifikationen.

Bei der Skala Körperliche Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Studienbeginn. Bei Patient\*innen mit ECOG-PS = 1 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Quizartinib festgestellt werden. Bei Patient\*innen mit ECOG-PS = 0 und 2 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant.

Bei der Skala Emotionale Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei männlichen Patient\*innen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Bei weiblichen Patient\*innen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Quizartinib festgestellt.

Bei der Skala Kognitive Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren jedoch in den einzelnen Kategorien statistisch nicht signifikant.

Insgesamt waren alle Effektmodifikationen nicht fazitrelevant.

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Körperliche Funktion</b>						
<b>ECOG-PS bei Baseline</b>						
0	33/80 (41,3)	11,0 [2,6; NB]	25/92 (27,2)	NE [13,8; NB]	1,66 [0,99; 2,80] 0,0524	0,0281
1	31/126 (24,6)	NE [19,2; NB]	42/125 (33,6)	NE [3,6; NB]	0,66 [0,41; 1,05] 0,0765	
2	10/43 (23,3)	NE [2,8; NB]	6/34 (17,6)	NE [4,4; NE]	1,31 [0,47; 3,64] 0,5980	
<b>Emotionale Funktion</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	22/120 (18,3)	NE [NB; NB]	26/109 (23,9)	NE [NB; NB]	0,73 [0,42; 1,30] 0,2871	0,0121
Weiblich	31/132 (23,5)	NE [32,9; NB]	17/144 (11,8)	NE [NB; NB]	2,07 [1,14; 3,73] 0,0141	
<b>Kognitive Funktion</b>						
<b>Alter</b>						
< 60 Jahre	41/152 (27,0)	NE [25,0; NB]	50/151 (33,1)	9,8 [4,7; NB]	0,68 [0,45; 1,03] 0,0626	0,0104
≥ 60 – < 65 Jahre	9/36 (25,0)	18,4 [4,4; NB]	15/43 (34,9)	14,4 [2,6; NB]	0,73 [0,32; 1,66] 0,4407	
≥ 65 Jahre	24/64 (77,1)	4,6 [1,5; 20,1]	15/59 (25,4)	26,3 [5,5; NB]	2,28 [1,17; 4,42] 0,0120	
<b>Alter in zwei Kategorien</b>						
≤ 60 Jahre	42/157 (26,8)	NE [25,0; NB]	50/154 (32,5)	9,8 [4,7; NB]	0,69 [0,46; 1,04] 0,0725	0,0303
> 60 Jahre	32/95 (33,7)	15,5 [3,5; 25,6]	30/99 (30,3)	26,3 [5,5; NB]	1,41 [0,86; 2,33] 0,1743	

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als kategoriale Variable  Datenschnitt: 13.08.2021  Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status;  EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen ergaben sich bei den Skalen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion und Kognitive Funktion Effektmodifikationen.

Bei der Skala Körperliche Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Studienbeginn. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren jedoch in den einzelnen Kategorien statistisch nicht signifikant.

Bei der Skala Emotionale Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Bei männlichen Patient\*innen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Bei weiblichen Patient\*innen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Quizartinib festgestellt.

Bei der Skala Kognitive Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Alter in zwei Kategorien. Bei Patient\*innen in den Altersgruppen < 60 Jahre bzw. ≤ 60 Jahre, ≥ 60 – < 65 Jahre und > 60 Jahre war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Bei Patient\*innen in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Quizartinib festgestellt.

Insgesamt waren alle Effektmodifikationen nicht fazitrelevant.



Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zur ersten Verbesserung der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>Körperliche Funktion</b>						
<b>ECOG-PS bei Baseline</b>						
0	29/80 (36,3)	28,0 [5,0; NB]	46/92 (50,0)	2,5 [1,6; 7,7]	0,61 [0,38; 0,97] 0,0320	0,0054
1	63/126 (50,0)	1,8 [1,3; 2,9]	47/125 (37,6)	5,5 [2,2; NB]	1,50 [1,03; 2,19] 0,0372	
2	18/43 (41,9)	1,3 [0,7; NB]	20/34 (58,8)	1,5 [0,7; 2,6]	0,68 [0,35; 1,30] 0,2008	
<b>Soziale Funktion</b>						
<b>Verwendetes Anthrazyklin</b>						
Daunorubicin	55/116 (47,4)	5,6 [1,1; 8,2]	53/90 (58,9)	1,5 [0,8; 1,7]	0,63 [0,43; 0,93] 0,0170	0,0111
Idarubicin	70/135 (51,9)	1,7 [1,4; 2,6]	75/161 (46,6)	2,6 [1,7; 6,1]	1,26 [0,91; 1,75] 0,1705	
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als kategoriale Variable  Datenschnitt: 13.08.2021  Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status;  EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung der EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen ergaben sich bei den Skalen Körperliche Funktion und Soziale Funktion Effektmodifikationen.

Bei der Skala Körperliche Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Studienbeginn. Bei Patient\*innen mit ECOG-PS = 2 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Bei Patient\*innen mit ECOG-PS = 1 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Quizartinib festgestellt werden. Bei Patient\*innen mit ECOG-PS = 0 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Quizartinib festgestellt.

Bei der Skala Soziale Funktion ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Verwendetes Anthrazyklin. Bei Patient\*innen mit Verwendung von Idarubicin war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch nicht signifikant. Bei Patient\*innen mit Verwendung von Daunorubicin wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Quizartinib festgestellt.

Insgesamt waren alle Effektmodifikationen nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.3 Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse (Subgruppenanalysen)

##### 4.3.1.3.2.3.1 Sicherheit –Jegliche unerwünschte Ereignisse (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Region</b>						
Nordamerika	14/16 (87,5)	0,2 [0,1; 1,3]	18/18 (100,0)	0,1 [0,0; 0,2]	0,41 [0,19; 0,85] 0,0143	0,0371
Europa	148/161 (91,9)	0,3 [0,2; 0,4]	146/161 (90,7)	0,3 [0,2; 0,4]	0,92 [0,73; 1,16] 0,4534	
Asien/andere Regionen	82/88 (93,2)	0,4 [0,3; 0,8]	76/89 (85,4)	0,3 [0,2; 1,1]	1,03 [0,75; 1,41] 0,8298	
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als kategoriale Variable Datenschnitt: 13.08.2021 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Bei Patient\*innen aus Nordamerika konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Quizartinib festgestellt werden. Bei Patient\*innen aus Europa sowie aus Asien/anderen Regionen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.3.2 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Subgruppenanalysen)

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheitspopulation)

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Bakteriämie</b>						
<b>Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose</b>						
< 40 × 10 <sup>9</sup> /l	1/132 (0,8)	NE [NB; NB]	4/133 (3,0)	NE [NB; NB]	0,26 [0,03; 2,30] 0,1900	0,0137
≥ 40 × 10 <sup>9</sup> /l	15/133 (11,3)	NE [NB; NB]	2/135 (1,5)	NE [NB; NB]	7,24 [1,65; 31,68] 0,0021	
<b>SOC: Untersuchungen</b>						
<b>Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungszeitpunkt mit zentraler Testung</b>						
≥ 3 % bis ≤ 25 %	51/94 (54,3)	3,0 [1,8; 11,0]	37/98 (37,8)	11,2 [6,1; NB]	1,76 [1,15; 2,68] 0,0086	0,0243
> 25 % bis ≤ 50 %	78/141 (55,3)	3,6 [1,9; 7,6]	52/136 (38,2)	17,0 [6,0; NB]	1,52 [1,07; 2,16] 0,0179	
> 50 %	11/29 (37,9)	10,3 [4,3; NB]	16/34 (47,1)	1,8 [0,7; NB]	0,51 [0,23; 1,12] 0,0870	
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
<b>Alter</b>						
< 60 Jahre	63/159 (39,6)	13,4 [8,0; NB]	61/160 (38,1)	11,0 [4,9; NB]	0,99 [0,70; 1,41] 0,9546	0,0254
≥ 60 Jahre bis < 65 Jahre	7/37 (18,9)	34,3 [23,2; NB]	19/43 (44,2)	5,8 [4,5; NB]	0,18 [0,07; 0,51] 0,0003	
≥ 65 Jahre	21/69 (30,4)	13,0 [8,9; NB]	28/65 (43,1)	5,5 [3,4; 9,4]	0,58 [0,33; 1,03] 0,0598	
<b>Alter in zwei Kategorien</b>						
≤ 60 Jahre	64/164 (39,0)	19,4 [8,0; NB]	61/163 (37,4)	11,0 [4,9; NB]	0,98 [0,69; 1,40] 0,9280	0,0186
> 60 Jahre	27/101 (26,7)	31,4 [13,0; NB]	47/105 (44,8)	5,6 [4,5; 7,9]	0,41 [0,25; 0,68] 0,0003	

QuANTUM-First	Quizartinib		Placebo		Quizartinib vs. Placebo	Interaktion
	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup> in Monaten	HR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
<p>a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  b: Berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI  c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test  d: p-Wert des Interaktionsterms eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als kategoriale Variable  Datenschnitt: 13.08.2021  Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; FLT3-ITD: FMS-like tyrosine kinase 3 - Internal Tandem Duplication; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patient*innen in der Subgruppe im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class nach MedDRA</p>						

Für jegliche UE nach SOC und PT ergab sich beim PT Bakteriämie in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen eine Effektmodifikation durch das Merkmal Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose. Bei Patient\*innen mit einer Leukozytenzahl von  $\geq 40 \times 10^9/l$  konnte ein statistisch signifikanter Nachteil von Quizartinib gleichgerichtet zum Haupteffekt festgestellt werden. Bei Patient\*innen mit einer Leukozytenzahl von  $< 40 \times 10^9/l$  war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

Des Weiteren ergab sich bei der SOC Untersuchungen eine Effektmodifikation durch das Merkmal Allelhäufigkeit der FLT3-ITD Variante zum Randomisierungszeitpunkt mit zentraler Testung. Bei Patient\*innen mit den Allelhäufigkeiten von  $\geq 3 \%$  bis  $\leq 25 \%$  und  $> 25 \%$  bis  $\leq 50 \%$  konnte ein statistisch signifikanter Nachteil von Quizartinib gleichgerichtet zum Haupteffekt festgestellt werden. Bei Patient\*innen mit einer Allelhäufigkeit von  $> 50 \%$  war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

Bei der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und Alter in zwei Kategorien. Beim Merkmal Alter konnte bei Patient\*innen von  $\geq 60$  Jahre bis  $< 65$  Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Quizartinib gleichgerichtet zum Haupteffekt festgestellt werden. Bei Patient\*innen im Alter von  $< 60$  Jahre und  $\geq 65$  Jahre waren der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant. Bei Merkmal Alter in zwei Kategorien konnte bei Patient\*innen von  $> 60$  Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Quizartinib gleichgerichtet zum Haupteffekt festgestellt werden. Bei Patient\*innen im Alter von  $\leq 60$  Jahre war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hingegen statistisch nicht signifikant. Die Effektmodifikation war daher nicht fazitrelevant.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu allen statistisch signifikanten Subgruppenanalysen der UE nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT (QuANTUM-First) vorliegt.

#### 4.3.1.3.2.4 Fazit Subgruppenanalysen

Zusammenfassend lässt sich über alle Endpunkte und Subgruppen hinweg kein systematisches Muster erkennen, sodass kein klarer Einfluss der betrachteten Subgruppen auf den Therapieeffekt erkennbar ist. Die signifikanten Effekte in den Subgruppen mit statistisch signifikanten Interaktionstermen waren alle konsistent zu den in der Gesamtpopulation beobachteten Effekten. Die beobachteten Effektmodifikationen sind demnach nicht fazitrelevant und haben keinerlei Auswirkungen auf die Zusatznutzenableitung.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-77: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Quellen
QuANTUM-First	Publikationen (10, 28) Klinischer Studienbericht (33) Studienregistereinträge (29–32)

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer**

**Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*



- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Quizartinib wird auf Grundlage der Zulassungsstudie QuANTUM-First vorgenommen. Die Studie QuANTUM-First ist eine randomisierte, doppelblinde, parallele multizentrische Phase III-Studie. Sie entspricht daher der Evidenzstufe Ib. RCT und systematische Übersichten von

RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (8). Es handelt sich bei der Studie QuANTUM-First um eine doppelblinde Studie mit hoher Aussagesicherheit.

Die in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind im Anwendungsgebiet etabliert und wurden in der Studie standardisiert erfasst und ausgewertet. Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 begründet. Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf alle Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie QuANTUM-First als hoch einzustufen. Die Studie erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Quizartinib, somit lässt sich auf Basis der Studie QuANTUM-First ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Quizartinib ableiten.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*



- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Patient\*innen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-ITD-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, befinden sich in einer potenziell kurativen Behandlungssituation. Ziel der medikamentösen Therapie ist eine Verlängerung der Überlebenszeit, das Erreichen einer Remission und die Vermeidung eines Rückfalls bei möglichst guter Erhaltung der Lebensqualität.

Das mediane OS liegt bei Patient\*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit den Standardtherapien liegt bisher bei weniger als zwei Jahren (vgl. Modul 3A; Abschnitt 3.2.2 des vorliegenden Dossiers). Daraus erschließt sich ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen für diese Patient\*innen, insbesondere solchen, die einen relevanten Überlebensvorteil erzielen können.

Neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens ist besonders in der hier vorliegenden potenziell kurativen Therapiesituation das Erreichen eines Therapieansprechens und einer möglichst langen Zeit in Remission, d. h. eine möglichst lange Zeit bis zum Krankheitsrückfall, von erheblicher Bedeutung für Patient\*innen. Die Erhebung des rückfallfreien Überlebens (RFS) wird bei Patient\*innen mit einer Remission in der Induktionsphase durchgeführt. Die Remission in der Induktionsphase geht mit einer Verbesserung und Stabilisierung der Krankheits-symptomatik und einer Verlängerung der Zeit bis zur Progression einher. Deshalb führt ein Rückfall zu einer für die Patient\*innen spürbaren Verschlechterung der Symptomatik. Zusätzlich bedeutet ein Rückfall für diese Patient\*innen eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose und weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen (1). Die Patient\*innen müssen sich nun mit der abermals verschlechterten Prognose und kürzerem Überleben auseinandersetzen, was mit starken seelischen Folgen einhergeht (2). In der Gesamtheit führt ein Rückfall nach einer Remission zu einer schlechteren Prognose und einem verkürzten Überleben dieser Patient\*innen. Außerdem kann ein Rückfall schwerwiegende körperliche und seelische Folgen haben und sich potenziell negativ auf die Lebensqualität auswirken (1, 2). Deshalb ist der Endpunkt RFS patientenrelevant.

Die ereignisfreie Zeit ist für Patient\*innen aufgrund verringerter Morbidität positiv erlebbar und ein wichtiges Kriterium in der Bewertung des Therapieerfolgs. Durch die Einbeziehung des Therapieversagens oder Entstehung eines Rezidivs ermöglicht das EFS die Beurteilung des Therapieerfolgs über das reine Überleben hinaus, welches möglicherweise durch supportive Therapien verlängert wird, obwohl keine Remission erreicht wurde (2). Daher ist das EFS auch ein bedeutender Faktor in der Therapieentscheidung. Auch die EMA erkennt eine Verlängerung des EFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens im Anwendungsgebiet an (3).

Das Ansprechen wird durch verschiedene morphologische Kriterien beschrieben, wie zum Beispiel die Reduktion der Blasten im Knochenmark. Tritt diese Remission ein, kann die Zeit bis zur Progression verlängert und die bestehende Symptomatik verbessert oder stabilisiert werden. Die Bestimmung des Ansprechens basiert bei Patient\*innen mit AML primär auf dem Erreichen der Komplettremission (CR) sowie der morphologischen kompletten Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi) nach der Induktion.

Der Zusammenhang zwischen Auftreten einer Komplettremission während der Induktionstherapie und einer positiven Fünfjahresüberlebensrate bei neudiagnostizierten AML-Patient\*innen konnte in einer Studie gezeigt werden (4). Tritt während des ersten Induktionszyklus durch eine Behandlung mit konventioneller Chemotherapie keine Remission auf, haben die Patient\*innen nahezu keine Aussicht auf Heilung (5). Die Wahrscheinlichkeit für die Durchführbarkeit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT), welche einen weiteren kurativen Ansatz im Anwendungsgebiet darstellt, kann durch ein langes und dauerhaftes Auftreten einer Komplettremission erhöht werden (6). Wenn durch die Induktionstherapie keine Komplettremission erreicht wird und deshalb keine allo-HSZT durchgeführt wird, gibt es für die Patient\*innen nur noch wenige Therapieoptionen, welche meist kein kuratives Therapieziel mehr verfolgen (5).

Zusätzlich begünstigt das Auftreten einer Komplettremission während der Induktionstherapie ein langes rückfallfreies Überleben, da ein Rezidiv in der Regel in den ersten ein bis zwei Jahren auftritt (7). Somit sinkt mit zunehmender Dauer der CR das Risiko für ein Rezidiv.

Ziel der Therapie ist nicht nur die Verbesserung krankheitsassoziierter Symptome, sondern in der Onkologie besonders der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die in den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen) und EQ-5D-5L VAS erfassten Aspekte der Symptome, zum Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind direkt für die Patient\*innen erfahrbar und deshalb von unmittelbarer Patientenrelevanz. Vor diesem Hintergrund stellt eine Stabilisierung der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel dar und ist entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bzw. VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel unmittelbar patientenrelevant (8, 9). Auch die Vermeidung von Nebenwirkungen ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV bzw. VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel unmittelbar patientenrelevant (8, 9).

Die neu diagnostizierte AML mit FLT3-ITD-Mutation, für die eine Standard-Induktionstherapie in Frage kommt, ist eine seltene Erkrankung mit schlechter Prognose. Die wenigen Therapieoptionen, die bisher verfügbar sind, sind nicht zielgerichtet für eine FLT3-ITD-Mutation. Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die eine gute Wirksamkeit mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil und einer Erhaltung der Lebensqualität verknüpfen. Quizartinib trägt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei. Dies wird im vorliegenden Dossier durch die Ermittlung des medizinischen Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der Studie QuANTUM-First gezeigt. Die im Vergleichsarm der Studie gegebene Standardchemotherapie ist in der Versorgung nach wie

vor relevant. Die Studie ist somit geeignet, den Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der in Modul 3A, Abschnitt 3.1, hergeleiteten zVT direkt abzubilden.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Quizartinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie QuANTUM-First (Datenschnitt: 13. August 2021). Eine Übersicht der Ergebnisse für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowie die resultierende Wahrscheinlichkeit und das resultierende Ausmaß des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-89 dargestellt. Die Ergebnisse der Studie QuANTUM-First sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Im Einzelnen begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt:

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo als patientenrelevanter Endpunkt (8). Eine Verlängerung des Überlebens ist für erkrankte Patient\*innen von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

In der Studie QuANTUM-First betrug das mediane OS der Patient\*innen unter Quizartinib 31,9 Monate und war damit 16,8 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 15,1 Monaten (Hazard Ratio [HR] [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98],  $p = 0,0324$ ). Damit war das Risiko zu versterben, mit Quizartinib + CTX um 22 % gegenüber Placebo + CTX reduziert. Darüber hinaus ist die Wahrscheinlichkeit, 48-Monate zu überleben unter Quizartinib 48,4 % und damit 11,4 %-Punkte höher als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit 37,0 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war 1,3-mal so hoch.

Die in der Studie QuANTUM-First unter Behandlung mit Quizartinib gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des OS um im Median 16,8 Monate und die deutliche Verbesserung für das 48-Monate-Überleben stellen eine nachhaltige und bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer für die Patient\*innen dar.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Quizartinib gegenüber der zVT.

### **Morbidität**

#### ***Rückfallfreies Überleben***

Der dokumentierte Rückfall der AML bedeutet eine deutliche Verschlechterung der Chance auf Heilung und der Prognose. Dies hat auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität von Patient\*innen. Damit ist eine Verlängerung der Zeit bis zum Rückfall unmittelbar patientenrelevant und als Verbesserung des Gesundheitszustands

und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt (8).

In der Studie QuANTUM-First führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX bei Patient\*innen, die in der Induktionsphase eine CRc erreicht haben, im Vergleich zur zVT zu einer 28 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,54; 0,95],  $p = 0,0213$ ). Das mediane RFS war im Quizartinib-Arm 28,5 Monate und war damit 15,9 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,6 Monaten. Dies entspricht einer Verdopplung der Zeit bis zum Rückfall.

In einer Sensitivitätsanalyse, bei der das RFS für Patient\*innen, die in der Induktionsphase eine CR erreichten, untersucht wurde, führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT zu sogar zu einer 39 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,44; 0,85],  $p = 0,0028$ ). Das mediane RFS war im Quizartinib-Arm 39,3 Monate und damit 25,7 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 13,6 Monaten. Dies entspricht einer Verdreifachung der Zeit bis zum Rückfall.

Die in der Studie QuANTUM-First unter Behandlung mit Quizartinib gegenüber der zVT erzielte Verlängerung des RFS lässt sich als eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegenden Endpunkt innerhalb der Morbidität eingestuften Endpunkt RFS resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Quizartinib gegenüber der zVT.

### ***Ereignisfreies Überleben***

In der Studie QuANTUM-First führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX zu einer Verringerung des Risikos für ein EFS-Ereignis (Therapieversagen, Rückfall oder Tod) im Vergleich zu Placebo + CTX. In der primären EFS-Analyse, die durch ein Nichterreichen einer CR innerhalb von 42 Tagen nach dem Beginn des letzten Induktionszyklus definiert ist, haben 198 Patient\*innen (73,9 %) im Quizartinib-Arm ein EFS-Ereignis, wobei das mediane EFS bei 0,03 Monaten lag. Im Vergleichsarm traten insgesamt 213 EFS-Ereignisse auf (78,6 %) mit einer medianen Ereigniszeit von 0,71 Monaten. Die geringe mediane Zeit bis zum Ereignis ist für diese strenge Definition mit einer Bewertung des Therapieversagens zu Studienbeginn zu erwarten. Das Risiko für ein EFS-Ereignis ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,75; 1,11],  $p = 0,2371$ ). In Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) konnte ein verbessertes EFS durch Quizartinib + CTX gezeigt werden.

Für den als schwerwiegend eingestuften Morbiditätspunkt ereignisfreies Überleben ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### **Remission**

In der hier vorliegenden, potenziell kurativen Behandlungssituation ist das Erreichen einer Remission und eine möglichst lange Dauer der Remission von erheblicher Bedeutung für die Patienten, da dies die Möglichkeit der Heilung aufrechterhält. Dies hat auch einen erheblichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden und die Lebensqualität von Patient\*innen. Damit ist eine Verlängerung der Zeit in Remission unmittelbar patientenrelevant und als Verbesserung des Gesundheitszustands und Verkürzung der Krankheitsdauer entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV sowie des § 3 des Kapitel 5 der VerfO ein patientenrelevanter Endpunkt (8).

In der Studie QuANTUM-First führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX gegenüber der zVT zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden beim Erreichen einer Remission (CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster, CR nach Induktion und CRc nach Induktion).

Bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster erreicht haben, führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT jedoch zu einer 46 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben und damit einer länger anhaltenden CR (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,37; 0,78]). Die mediane Dauer der CR war im Quizartinib-Arm 47,7 Monate und damit 35,3 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,4 Monaten. Dies entspricht einer Vervierfachung der Zeit in Remission. Dies ist vor dem Hintergrund der potenziell kurativen Therapiesituation von besonderer Bedeutung.

Auch bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreicht haben, führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT zu einer 38 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben und damit einer länger anhaltenden CR (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]). Die mediane Dauer der CR war im Quizartinib-Arm 38,6 Monate und war damit 26,2 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,4 Monaten. Dies entspricht einer Verdreifachung der Zeit in Remission. Die Analyse der Dauer der CRc bei Patient\*innen, die eine CRc nach Induktion erreicht haben, bestätigt dieses Ergebnis. So führte die Behandlung mit Quizartinib + CTX im Vergleich zur zVT zu einer 26 %-igen Verringerung des Risikos eines Rückfalls oder zu versterben und damit einer länger anhaltenden CRc (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,56; 0,98]). Die mediane Dauer der CRc war im Quizartinib-Arm 27,2 Monate und war damit 14,8 Monate länger als bei Patient\*innen im Vergleichsarm mit einem Median von 12,4 Monaten. Dies entspricht einer Verdopplung der Zeit in CRc.

Die in der Studie QuANTUM-First unter Behandlung mit Quizartinib gegenüber der zVT erzielte Verlängerung der Dauer der Remission lässt sich als eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und somit als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens werten.

Für den als schwerwiegenden Endpunkt innerhalb der Morbidität eingestufteten Endpunkt Dauer der CR und CRc resultiert aus den Ergebnissen folglich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Quizartinib gegenüber der zVT.

### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS***

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich unter Quizartinib + CTX im Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Placebo + CTX. Dass sich der Gesundheitszustand unter Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L VAS ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### ***Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Als weiteres Instrument zur Erhebung der patientenberichteten Symptomatik bei onkologischen Patient\*innen diene in der Studie QuANTUM-First der validierte Fragebogen QLQ-C30 (Items und Symptomskalen). Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatient\*innen und einer der am häufigsten zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient\*innen verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien.

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich unter Quizartinib + CTX im Endpunkt patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 für keines der Items oder Symptomskalen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Placebo + CTX. Dass sich die Symptomatik unter Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für die patientenberichtete Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)***

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich unter Quizartinib + CTX im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 weder für den Globalen Gesundheitsstatus noch für eine der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Placebo + CTX. Dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX bei einer deutlich verbesserten Wirksamkeit nicht verschlechtert, kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ist ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zVT **nicht belegt**.

### ***Sicherheit***

In der Studie QuANTUM-First zeigte sich in der Analyse der Endpunkte zu Sicherheit für die Kategorie UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) weder ein geringerer noch höherer Schaden durch die Behandlung mit Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX. Dies ist vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Erfolg anzusehen. In der Kategorie UE, die

zum Therapieabbruch führten, ergab sich für eine Behandlung mit Quizartinib + CTX ein statistisch signifikanter Nachteil von Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX, der jedoch vor dem Hintergrund des Erhalts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht als Nachteil für die Patient\*innen bewertet wird.

Hinsichtlich der UE nach SOC und PT ließen sich sowohl Vor- als auch Nachteile Quizartinib + CTX gegenüber der zVT beobachten, siehe Tabelle 4-62 in Abschnitt 4.3.1.3.1.8.3. Wichtig ist daher insbesondere die Bewertung der Hauptkategorien „schwere UE“ und „schwerwiegende UE“. Für schwerwiegende UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Sicherheitsprofil. Bei schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT zeigten sich statistisch signifikante Nachteile bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Neutropenie, SOC Untersuchungen, PT Neutrophilenzahl erniedrigt und SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Quizartinib kann aufgrund seines Wirkmechanismus einen myelosuppressiven Effekt haben, wodurch z. B. die Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi) verzögert sein kann (10). Eine Neutropenie ist typisch im Rahmen einer AML und im klinischen Alltag gut handhabbar.

Zudem zeigten sich in der Studie QuANTUM-First in den Fragebögen EQ-5D-5L VAS sowie EORTC QLQ-C30 keine Nachteile für Quizartinib + CTX gegenüber Placebo + CTX. Dies spricht dafür, dass sich potenzielle Nebenwirkungen einer Therapie mit Quizartinib im Allgemeinen nicht negativ auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient\*innen auswirken.

Alle unerwünschten Ereignisse können durch Überwachung und Dosisanpassungen gut kontrolliert werden. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt (10–12).

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV **kein geringerer oder höherer Schaden** für Quizartinib + CTX gegenüber der zVT.

Tabelle 4-89: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Quizartinib auf Endpunktebene

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Quizartinib	Placebo		
<b>Mortalität</b>				
OS	133/268 (49,6) 31,9 [21,0; NB] Überleben bei 48 Monaten (KM- Schätzer): 48,4 %	158/271 (58,3) 15,1 [13,2; 26,2] Überleben bei 48 Monaten (KM- Schätzer): 37,0 %	HR: 0,78 [0,62; 0,98] 0,0324 Differenz im Überleben bei 48 Monaten: 11,4 [1,8; 21,0] Prozentpunkte	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>				
RFS (für Patienten, die eine CR erreicht haben)	65/147 (44,2) 39,3 [22,6; NB]	88/150 (58,7) 13,6 [9,7; 23,7]	HR: 0,61 [0,44; 0,85] 0,0028	

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Quizartinib	Placebo		
RFS (für Patienten, die eine CRc erreicht haben)	95/192 (49,5) 28,5 [18,5; NB]	102/176 (58,0) 12,6 [9,7; 23,7]	HR: 0,72 [0,54; 0,95] 0,0213	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EFS	198/268 (73,9) 0,03 [0,03; 0,95]	213/271 (78,6) 0,71 [0,03; 3,42]	HR: 0,92 [0,75; 1,11] 0,2371	Kein Zusatznutzen belegt
CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster	114/268 (42,5) –	132/271 (48,7) –	RR: 0,87 [0,73; 1,05] 0,1612	Kein Zusatznutzen belegt
CR nach Induktion	147/268 (54,9) –	150/271 (55,4) –	RR: 0,99 [0,85; 1,15] 0,9124	
CRc nach Induktion	192/268 (71,6) –	176/271 (64,9) –	RR: 1,10 [0,98; 1,24] 0,0912	
Dauer der CR (bei Erreichen einer CR nach Induktion mit 42-Tage Fenster)	45/114 (39,5) 47,7 [27,9; NB]	75/132 (56,8) 12,4 [8,0; 29,5]	HR <sup>d</sup> : 0,54 [0,37; 0,78] –	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer der CR (bei Erreichen einer CR nach Induktion)	65/147 (44,2) 38,6 [21,9; NB]	88/150 (58,7) 12,4 [8,8; 22,7]	HR <sup>d</sup> : 0,62 [0,45; 0,86] –	
Dauer der CRc (bei Erreichen einer CRc nach Induktion)	95/192 (49,5) 27,2 [17,7; NB]	102/176 (58,0) 12,4 [8,7; 22,7]	HR <sup>d</sup> : 0,74 [0,56; 0,98] –	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<b>Patientenberichtete Morbidität – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>				
<i>EQ-5D-5L VAS</i>				
EQ-5D-5L VAS	43/251 (17,1) NE [NB; NB]	33/252 (13,1) NE [NB; NB]	HR: 1,43 [0,89; 2,29] 0,1343	Kein Zusatznutzen belegt
<i>Symptomskalen und Items des EORTC QLQ-C30</i>				
Fatigue	85/251 (33,9) 18,9 [6,2; NB]	78/252 (31,0) NE [6,7; NB]	HR: 1,12 [0,82; 1,53] 0,5007	Kein Zusatznutzen belegt
Übelkeit und Erbrechen	91/251 (36,3) 10,5 [5,5; 22,6]	92/253 (36,4) 4,9 [3,2; NB]	HR: 0,94 [0,70; 1,26] 0,6435	
Schmerz	96/252 (38,1) 7,6 [4,6; 16,1]	84/253 (33,2) 11,5 [5,3; 38,0]	HR: 1,28 [0,95; 1,73] 0,1058	
Dyspnoe	71/252 (28,2) 30,3 [8,8; NB]	58/253 (22,9) NE [12,6; NB]	HR: 1,24 [0,87; 1,77] 0,2263	
Schlaflosigkeit	79/252 (31,3) NE [8,8; NB]	78/253 (30,8) 25,8 [9,9; NB]	HR: 1,04 [0,75; 1,43] 0,8308	
Appetitlosigkeit	73/252 (29,0) NE [14,1; NB]	74/253 (29,2) NE [7,1; NB]	HR: <1,00 [0,71; 1,39] 0,9627	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Quizartinib	Placebo		
Verstopfung	71/252 (28,2) NE [10,4; NB]	79/253 (31,2) 19,3 [5,7; NB]	HR: 0,89 [0,64; 1,23] 0,4876	
Diarrhö	57/252 (22,6) NE [22,3; NB]	54/253 (21,3) NE [32,5; NB]	HR: 1,01 [0,69; 1,47] 0,9837	
Finanzielle Schwierigkeiten	82/248 (33,1) 13,6 [6,6; NB]	78/252 (31,0) 13,3 [5,6; NB]	HR: 1,04 [0,75; 1,42] 0,8407	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>				
<i>EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus</i>				
Globaler Gesundheitsstatus	54/252 (21,4) NE [NB; NB]	60/253 (23,7) NE [NB; NB]	HR: 0,86 [0,59; 1,25] 0,4151	Kein Zusatznutzen belegt
Körperliche Funktion	90/249 (36,1) 11,0 [4,8; NB]	91/252 (36,1) 7,1 [4,1; NB]	HR: 0,99 [0,73; 1,33] 0,9609	
Rollenfunktion	84/251 (33,5) 22,3 [5,1; NB]	80/251 (31,9) NE [4,7; NB]	HR: 1,06 [0,78; 1,45] 0,7173	
Emotionale Funktion	64/252 (25,4) NE [25,3; NB]	51/253 (20,2) NE [NB; NB]	HR: 1,30 [0,89; 1,88] 0,1670	
Kognitive Funktion	89/252 (35,3) 13,1 [4,6; NB]	94/253 (37,2) 4,9 [3,6; 13,6]	HR: 0,94 [0,70; 1,27] 0,6752	
Soziale Funktion	83/251 (33,1) NE [6,6; NB]	86/253 (34,0) NE [4,3; NB]	HR: 0,95 [0,70; 1,29] 0,7276	
<b>Sicherheit</b>				
UE	264/265 (99,6) 0,3 [0,3; 0,4]	265/268 (98,9) 0,3 [0,3; 0,4]	HR: 1,00 [0,84; 1,20] 0,8817	Kein geringerer oder höherer Schaden
SUE	143/265 (54,0) 5,9 [3,3; 12,0]	123/268 (45,9) 6,9 [4,6; 10,7]	HR: 1,08 [0,85; 1,39] 0,5264	
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	244/265 (92,1) 0,3 [0,2; 0,4]	240/268 (89,6) 0,3 [0,2; 0,3]	HR: 0,89 [0,74; 1,07] 0,2037	
UE, die zum Therapieabbruch führten	54/265 (20,4) NE [NB; NB]	23/268 (8,6) NE [NB; NB]	HR: 2,14 [1,31; 3,50] 0,0019	
Analysen stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen), Alter (< 60 Jahre, $\geq 60$ Jahre) und Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (< $40 \times 10^9/l$ , $\geq 40 \times 10^9/l$ ).				
a: KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode				
b: Berechnet mittels stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI				
c: p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test				
d: Berechnet mittels nicht-stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Wald-KI				
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free				

Endpunkt	Patient*innen mit Ereignis n/N (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI] <sup>a</sup>		Effektschätzer [95 %-KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Quizartinib	Placebo		
Survival); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patient*innen mit Ereignis; NB: Nicht bestimmbar; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RFS: Rückfallfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala				

### Zusatznutzen in der Gesamtschau

Die AML ist eine aggressive und schnell voranschreitende Erkrankung, die unbehandelt innerhalb von wenigen Monaten zum Tod führt. Prognosen und Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich je nach Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand sowie Mutationstyp. Aufgrund der schlechten Prognose und der begrenzten Therapieoptionen für Patient\*innen in der vorliegenden Therapiesituation besteht derzeit ein dringender Bedarf an neuen, wirksamen und zielgerichteten Therapieoptionen.

Die Behandlung neudiagnostizierter AML-Patient\*innen mit einer FLT3-ITD-Mutation, die mit einer Standard-Induktionstherapie behandelt werden können, erfolgt mit einem potenziell kurativen Ansatz. Bisher gibt es keine alternative Therapieoption, die zielgerichtet bei Patient\*innen mit einer FLT3-ITD-Mutation wirkt. Quizartinib stellt die einzige zugelassene und wirksame FLT3-ITD-Mutations-spezifische Therapieoption zur zielgerichteten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Mit der Studie QuANTUM-First konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Quizartinib in der Zielpopulation gegenüber der zVT folgende statistisch signifikante, klinisch hochrelevante und patientenrelevante Vorteile bietet:

- Erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens um 16,8 Monate und statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 22 % sowie deutlichen Verbesserung des 48-Monate-Überlebens um 11,4 %-Punkte. Dies ist vor dem Hintergrund des potenziell kurativen Therapieansatzes besonders bedeutsam.
- Deutliche Verbesserung des Therapieansprechens mit einer Verlängerung der rückfallfreien Zeit um 25,7 Monate und der Dauer der Komplettremission um 26,2 Monate bei Patient\*innen, die eine CR nach Induktion erreichten. Bei Patient\*innen mit Komplettremission nach Induktion mit 42-Tage Fenster zeigt sich mit einer um 35,3 Monate längeren Dauer der CR ebenfalls eine deutliche Verbesserung. Auch bei Patient\*innen mit einer zusammengesetzten Komplettremission zeigt sich mit einer um 15,9 Monate längeren rückfallfreien Zeit und einer um 14,8 Monate längeren Dauer der CR ebenfalls eine deutliche Verbesserung.

Für die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dies kann vor dem Hintergrund einer Add-on Therapie bereits als Therapieerfolg gewertet werden. In der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und handhabbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Gesamtschau ergibt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens für Quizartinib im Vergleich zur zVT und ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patient*innen mit neu diagnostizierter AML mit einer FLT3-ITD-Mutation.	Hinweis auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; FLT3-ITD: FMS-like tyrosine kinase 3 Internal Tandem Duplication	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Kell J. Considerations and challenges for patients with refractory and relapsed acute myeloid leukaemia, *Leukemia research* 2016; 47: 149–160.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien H-F, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022

---

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN, *Blood* 2022; 140: 1345–1377.
3. European Medicines Agency (EMA). Draft guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6. Stand: 16.11.2020, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf), 21.12.2023.
  4. Ferguson P, Hills RK, Grech A, Betteridge S, Kjeldsen L, Dennis M, Vyas P, Goldstone AH, Milligan D, Clark RE, Russell NH, Craddock C. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation, *Haematologica* 2016; 101: 1351–1358.
  5. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willems R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Löwenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21: 4642–4649.
  6. Heinicke T, Krahl R, Kahl C, Cross M, Scholl S, Wolf H-H, Hähling D, Hegenbart U, Peter N, Schulze A, Florschütz A, Schmidt V, Reifenrath K, Zojer N, Junghans C, Sayer HG, Maschmeyer G, Späth C, Hochhaus A, Fischer T, Al-Ali HK, Niederwieser D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves long-term outcome for relapsed AML patients across all ages: results from two East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO) trials, *Annals of hematology* 2021; 100: 2387–2398.
  7. Yilmaz M, Wang F, Loghavi S, Bueso-Ramos C, Gumbs C, Little L, Song X, Zhang J, Kadia T, Borthakur G, Jabbour E, Pemmaraju N, Short N, Garcia-Manero G, Estrov Z, Kantarjian H, Futreal A, Takahashi K, Ravandi F. Late relapse in acute myeloid leukemia (AML): clonal evolution or therapy-related leukemia?, *Blood cancer journal* 2019; 9: 7.
  8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023, [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO\\_2023-07-20\\_iK\\_2023-11-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf), 21.12.2023.
  9. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist", <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, 01.09.2023.
  10. Erba HP, Montesinos P, Kim H-J, Patkowska E, Vrhovac R, Žák P, Wang P-N, Mitov T, Hanyok J, Kamel YM, Rohrbach JEC, Liu L, Benzohra A, Lesegretain A, Cortes J, Perl AE, Sekeres MA, Dombret H, Amadori S, Wang J, Levis MJ, Schlenk RF. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-

- positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet* (London, England) 2023; 401: 1571–1583.
11. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, Krämer A, Dombret H, Hogge D, Jonas BA, Leung AY-H, Mehta P, Montesinos P, Radsak M, Sica S, Arunachalam M, Holmes M, Kobayashi K, Namuyinga R, Ge N, Yver A, Zhang Y, Levis MJ. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, *The Lancet. Oncology* 2019; 20: 984–997.
  12. Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, Ghirdaladze D, Zodelava M, Borthakur G, Gammon G, Trone D, Armstrong RC, James J, Levis M. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 3681–3687.
  13. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation VANFLYTA (Stand November 2023) 2023.
  14. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE, *Journal of the Medical Library Association : JMLA* 2006; 94: 451–455.
  15. Food and Drug Administration (FDA). Acute Myeloid Leukemia: Developing Drugs and Biological Products for Treatment. Guidance for Industry, <https://www.fda.gov/media/140821/download>, 11.08.2023.
  16. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer, *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 365–384.
  17. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population, *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* 2005; 6: 124–130.
  18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie). Vom 2. Dezember 2021, [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-696\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG.pdf), 27.06.2023.
  19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation). Vom 14. Mai 2020, [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6563/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Gilteritinib\\_D-503\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6563/2020-05-14_AM-RL-XII_Gilteritinib_D-503_TrG.pdf), 24.07.2023.
  20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie,

- [https://www.iqwig.de/download/a10-05\\_rapid\\_report\\_version\\_1-1\\_surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf), 27.07.2023.
21. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition), <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>, 27.06.2023.
  22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023, [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf), 18.12.2023.
  23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes JC de. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology, *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 365–376.
  24. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 16: 139–144.
  25. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29: 89–96.
  26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG im Dialog 2021: Methodische Aspekte bei der Analyse von Daten zur Lebensqualität in Nutzenbewertungen, [https://www.iqwig.de/veranstaltungen/2021\\_iqwig\\_im\\_dialog\\_christoph\\_schuermann.pdf](https://www.iqwig.de/veranstaltungen/2021_iqwig_im_dialog_christoph_schuermann.pdf), 27.06.2023.
  27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. Fragen pharmazeutischer Unternehmen, <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>, 27.06.2023.
  28. Department of Error, *Lancet* (London, England) 2023; 402: 1328.
  29. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old With Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM First). NCT02668653 / 2015-004856-24, <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668653>, 13.12.2023.
  30. EU-CTR. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 t(...). 2015-004856-24, [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004856-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004856-24), 13.12.2023.
  31. WHO ICTRP. Phase 3 study of quizartinib. NCT02668653 / JPRN-jRCT2080223611, <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173667>, 13.12.2023.



32. WHO ICTRP. Quizartinib With Standard of Care Chemotherapy and as Continuation Therapy in Patients With Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (AML). NCT02668653 / 2015-004856-24, <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668653>, 13.12.2023.
33. Daiichi Sankyo, Inc. Clinical Study Report: A Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination with Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old with Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM-First) 2022.
34. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, Kindler T, Krauter J, Brossart P, Kündgen A, Salih HR, Westermann J, Wulf G, Hertenstein B, Wattad M, Götze K, Kraemer D, Heinicke T, Girschikofsky M, Derigs HG, Horst HA, Rudolph C, Heuser M, Göhring G, Teleanu V, Bullinger L, Thol F, Gaidzik VI, Paschka P, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO), *Annals of hematology* 2017; 96: 1993–2003.
35. Juliusson G, Jädersten M, Deneberg S, Lehmann S, Möllgård L, Wennström L, Antunovic P, Cammenga J, Lorenz F, Ölander E, Lazarevic VL, Höglund M. The prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutation in adult AML is age-dependent in the population-based setting, *Blood advances* 2020; 4: 1094–1101.
36. Food and Drug Administration (FDA). NDA APPROVAL Quizartinib. NDA 216993, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2023/216993Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2023/216993Orig1s000ltr.pdf), 21.08.2023.
37. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Vanflyta. International non-proprietary name: quizartinib, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf), 21.11.2023.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-91: Embase-Datenbanken

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	13.12.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 12.12.2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (14)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acute myeloid leukemia/	70278
2	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 (myeloid or myelogenous or nonlymphocytic or non-lymphocytic or myeloblastic or myelocytic or nonlymphoblastic or nonlymphoblastic or monoblastic or monocytic or erythroid or erythroblastic or eosinophilic or basophilic or myelomonocytic or megakaryoblastic or megakaryocytic)).af.	194321
3	acute.af.	2390015
4	2 and 3	135901
5	(AML or ANLL).af.	90807
6	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 (schilling or granulocytic)).af.	52833
7	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 mast cell\$).af.	2571
8	(erythroleukemia\$ or erythroleukaemia\$ or di guglielmo\$ or diguglielmo\$ or erythremic myelos\$).af.	8425
9	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 pure erythroid).af.	175
10	exp granulocytic sarcoma/	3349
11	(myeloid adj3 (sarcoma\$ or cell tumor\$ or cell tumour\$ or neoplasm\$)).af.	7138
12	((acute panmyelosis and myelofibrosis) or APMF).af.	66
13	(chloroma\$ or granulocytic sarcoma\$).af.	4191
14	(blastic plasmacytoid dendritic cell\$ or BPDCN or natural killer cell leukemia\$ or natural killer cell leukaemia\$ or natural killer lymphoma\$).af.	1533
15	exp secondary acute myeloid leukemia/	1892
16	(sAML or AML-MRC or tAML).af.	1809
17	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	194325
18	exp CD135 antigen/ or exp Flt3 ligand/	15768
19	(cd135 or flt3 or flt 3 or fms like tyrosine kinase 3).af.	22694
20	18 or 19	22694
21	quizartinib/	1595
22	(quizartinib or "ac 010220" or ac 220 or ac010220 or ac220 or vanflyta or 1132827-21-4 or 950769-58-1).af.	1692
23	21 or 22	1692
24	(random\$ or double-blind\$).tw.	2060215

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

25	placebo\$.mp.	529871
26	24 or 25	2288574
27	17 and 20 and 23 and 26	162
28	remove duplicates from 27	150

Tabelle 4-92: Medline-Datenbanken

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	13.12.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 07.12.2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (14)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp leukemia, myeloid, acute/	65328
2	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 (myeloid or myelogenous or nonlymphocytic or non-lymphocytic or myeloblastic or myelocytic or nonlymphoblastic or nonlymphoblastic or monoblastic or monocytic or erythroid or erythroblastic or eosinophilic or basophilic or myelomonocytic or megakaryoblastic or megakaryocytic)).af.	137908
3	acute.af.	1590539
4	2 and 3	92631
5	(AML or ANLL).af.	44158
6	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 (schilling or granulocytic)).af.	1673
7	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 mast cell\$).af.	1259
8	(erythroleukemia\$ or erythroleukaemia\$ or di guglielmo\$ or diguglielmo\$ or erythremic myelos\$).af.	5998
9	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 pure erythroid).af.	103
10	exp Sarcoma, Myeloid/	1350
11	(myeloid adj3 (sarcoma\$ or cell tumor\$ or cell tumour\$ or neoplasm\$)).af.	4729
12	((acute panmyelosis and myelofibrosis) or APMF).af.	39
13	(chloroma\$ or granulocytic sarcoma\$).af.	1915
14	(blastic plasmacytoid dendritic cell\$ or BPDCN or natural killer cell leukemia\$ or natural killer cell leukaemia\$ or natural killer lymphoma\$).af.	841
15	(sAML or AML-MRC or tAML).af.	603
16	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	112688
17	exp fms-Like Tyrosine Kinase 3/	3512
18	(cd135 or flt3 or flt 3 or fms like tyrosine kinase 3).af.	8450
19	17 or 18	8450

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

20	(quizartinib or "ac 010220" or ac 220 or ac010220 or ac220 or vanflyta or 1132827-21-4 or 950769-58-1).af.	333
21	randomi#ed controlled trial.pt.	604439
22	randomi#ed.mp.	1093735
23	placebo.mp.	251748
24	21 or 22 or 23	1159806
25	16 and 19 and 20 and 24	20
26	remove duplicates from 25	20

Tabelle 4-93: Cochrane-Datenbanken

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <April 2023	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	13.12.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis November 2023	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp leukemia, myeloid, acute/	1999
2	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 (myeloid or myelogenous or nonlymphocytic or nonlymphocytic or myeloblastic or myelocytic or nonlymphoblastic or nonlymphoblastic or monoblastic or monocytic or erythroid or erythroblastic or eosinophilic or basophilic or myelomonocytic or megakaryoblastic or megakaryocytic)).af.	7535
3	acute.af.	169815
4	2 and 3	5962
5	(AML or ANLL).af.	5093
6	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 (schilling or granulocytic)).af.	293
7	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 mast cell\$).af.	10
8	(erythroleukemia\$ or erythroleukaemia\$ or di guglielmo\$ or diguglielmo\$ or erythremic myelos\$).af.	19
9	((leukemia\$ or leukaemia\$) adj3 pure erythroid).af.	0
10	exp Sarcoma, Myeloid/	1
11	(myeloid adj3 (sarcoma\$ or cell tumor\$ or cell tumour\$ or neoplasm\$)).af.	112
12	((acute panmyelosis and myelofibrosis) or APMF).af.	1
13	(chloroma\$ or granulocytic sarcoma\$).af.	24
14	(blastic plasmacytoid dendritic cell\$ or BPDCN or natural killer cell leukemia\$ or natural killer cell leukaemia\$ or natural killer lymphoma\$).af.	11
15	(sAML or AML-MRC or tAML).af.	119
16	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	7540
17	exp fms-Like Tyrosine Kinase 3/	74

18	(cd135 or flt3 or flt 3 or fms like tyrosine kinase 3).af.	759
19	17 or 18	759
20	(quizartinib or "ac 010220" or ac 220 or ac010220 or ac220 or vanflyta or 1132827-21-4 or 950769-58-1).af.	87
21	16 and 19 and 20	80
22	remove duplicates from 21	77

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-94: Clinicaltrials Datenbank – Suche nach RCT

<b>Studienregister/ Studiener- gebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.12.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	quizartinib OR "ac 010220" OR ac 220 OR ac010220 OR ac220 OR vanflyta
<b>Treffer</b>	40

Tabelle 4-95: EU Clinical Trials Register – Suche nach RCT

<b>Studienregister/ Stu- dienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.12.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	quizartinib OR "ac 010220" OR "ac 220" OR ac010220 OR ac220 OR vanflyta
<b>Treffer</b>	12

Tabelle 4-96: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) – Suche nach RCT

<b>Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	13.12.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	quizartinib OR "ac 010220" OR "ac 220" OR ac010220 ORac220 OR vanflyta
<b>Treffer</b>	84 Einträge zu 44 Studien

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Keine

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)**

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-97: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1	NCT01236144	An NCRI Acute Myeloid Leukaemia Working Group Pilot Trial Under the Auspices of the Cardiff Experimental Cancer Medicine Centre to Establish the Feasibility of Combining Either the Tyrosine Kinase Inhibitor AC220, CXCR4 Inhibitor Plerixafor or HSP90 Inhibitor Ganetespib With Chemotherapy in Older Patients With Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01236144">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01236144</a>	A2 andere Intervention
2	NCT01576185	Development of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Xenograft Models for the Testing of Targeted Therapeutic Agents. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01576185">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01576185</a>	A1 andere Population
3	NCT02829840	Phase I/II, Dose-Escalation Study of Ponatinib, a FLT3 Inhibitor, With and Without Combination of 5-Azacytidine, in Patients With FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02829840">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02829840</a>	A2 andere Intervention
4	NCT01049893	A Phase 1 Open-Label, Dose Finding, Safety and Tolerability Study of AC220 Administered Daily to Patients With Advanced Solid Tumors ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023]	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01049893">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01049893</a>	
5	NCT01390337	A Phase 1 Study of AC220 (ASP2689) in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01390337">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01390337</a>	A1 andere Population
6	NCT01468467	A Phase 1 Study of AC220 (ASP2689) as Maintenance Therapy in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Have Been Treated With an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01468467">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01468467</a>	A1 andere Population
7	NCT02675478	A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of Quizartinib, An Oral FLT3 Inhibitor, in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02675478">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02675478</a>	A1 andere Population
8	NCT01565668	A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of the Safety and Efficacy of Two Doses of Quizartinib (AC220; ASP2689) in Subjects With FLT3-ITD Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01565668">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01565668</a>	A1 andere Population
9	NCT00989261	Phase 2 Open-Label, AC220 Monotherapy Efficacy (ACE) Study in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) With and Without FLT3-ITD Activating Mutations ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00989261">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00989261</a>	A1 andere Population
10	NCT03135054	A Phase II Single-arm Open-labeled Study Evaluating Combination of Quizartinib and Omacetaxine Mepesuccinate (QUIZOM) in Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory AML Carrying FLT3-ITD ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03135054">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03135054</a>	A2 andere Intervention
11	NCT02272478	A Trial for Older Patients With Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02272478">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02272478</a>	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
12	NCT03746912	An Open-Label, Multi-Center, Expanded Treatment Protocol of Quizartinib in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) With FLT3-ITD Mutations ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03746912">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03746912</a>	A1 andere Population
13	NCT02984995	Phase 2 Open-label, Single-arm Study of Quizartinib (AC220) Monotherapy in Japanese Patients With FLT3-ITD Positive Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02984995">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02984995</a>	A1 andere Population
14	NCT00462761	Phase I Open-Label, Sequential Dose Escalation Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AC220 When Administered Daily to Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00462761">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00462761</a>	A1 andere Population
15	NCT04459585	A Phase 1, Open-Label, Fixed Sequence Drug Interaction Study to Evaluate the Potential Intestinal Inhibitory Effect of Quizartinib on the Pharmacokinetics of a Pgp Substrate Dabigatran Etextilate in Healthy Subjects ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04459585">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04459585</a>	A1 andere Population
16	NCT02039726	A Phase 3 Open-label Randomized Study of Quizartinib (AC220) Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy in Subjects With Tyrosine Kinase 3 - Internal Tandem Duplication (FLT3-ITD) Positive Acute Myeloid Leukemia (AML) Refractory to or Relapsed After First-line Treatment With or Without Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Consolidation ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02039726">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02039726</a>	A1 andere Population
17	NCT04734600	EFFECT OF AEROBIC TRAINING VERSUS MYOFACIAL RELEASE ON CLAUDICATION AMONG PREPHERAIL ARTERAIL INSUFFIECENCY PATIENTS ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04734600">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04734600</a>	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
18	NCT02834390	Phase 1b, Open-label, Dose Escalation Study of Quizartinib in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy in Japanese Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02834390">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02834390</a>	A1 andere Population
19	NCT04107727	A 2:1 Randomized Phase II Trial to Compare the Efficacy and Safety of Standard Chemotherapy Plus Quizartinib Versus Standard Chemotherapy Plus Placebo in Adult Patients With Newly Diagnosed FLT3 Wild-type AML ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04107727">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04107727</a>	A1 andere Population
20	NCT04112589	A Multicenter, Prospective, Non-randomized, Phase I-II Trial to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Oral Quizartinib and the FLAG-IDA Chemotherapy Regimen in First Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML) Patients ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04112589">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04112589</a>	A1 andere Population
21	NCT03552029	A Phase 1 Study of Milademetan in Combination With Quizartinib in Subjects With FLT3-ITD Mutant Acute Myeloid Leukemia That Are Relapsed/Refractory, or Newly Diagnosed and Unfit for Intensive Chemotherapy ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03552029">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03552029</a>	A1 andere Population
22	NCT01411267	A Phase I Study of AC220 for Children With Relapsed or Refractory ALL or AML ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01411267">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01411267</a>	A1 andere Population
23	NCT04687761	A Phase I-II, Multicentre, Open Label Clinical Trial to Assess the Safety and Tolerability of the Combination of Low-dose Cytarabine or Azacitidine, Plus Venetoclax and Quizartinib in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Aged Equal or More Than 60 Years Old Ineligible for Standard Induction Chemotherapy ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04687761">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04687761</a>	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
24	NCT03723681	A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Quizartinib in Combination With Standard Induction Therapy and Consolidation Therapy in Chinese Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03723681">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03723681</a>	A1 andere Population
25	NCT04459598	An Open-label, Parallel Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of a CYP3A Moderate Inducer Efavirenz on the Pharmacokinetics of Quizartinib in Healthy Subjects ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04459598">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04459598</a>	A1 andere Population
26	NCT03989713	Quizartinib and High-dose Ara-C Plus Mitoxantrone in Relapsed/Refractory AML With FLT3-ITD ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989713">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989713</a>	A1 andere Population
27	NCT04676243	Randomized Study in Newly Diagnosed AML With FLT3-ITD Comparing Daunorubicin/ Cytarabine or Idarubicin/Cytarabine and Quizartinib to Physician's Choice ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04676243">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04676243</a>	A7 anderer Publikationstyp
28	NCT04047641	A Combination of Cladribine, Idarubicin, Cytarabine (CLIA) and Quizartinib for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) and High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)) ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04047641">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04047641</a>	A1 andere Population
29	NCT03793478	A Phase 1/2, Multicenter, Dose-Escalating Study To Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy Of Quizartinib Administered in Combination With Re-Induction Chemotherapy, and as a Single-Agent Continuation Therapy, in Pediatric Relapsed/Refractory AML Subjects Aged 1 Month to <18 Years (and Young Adults Aged up to 21 Years) With FLT3-ITD Mutations ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03793478">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03793478</a>	A1 andere Population
30	NCT04477291	A Phase 1a/b Trial of CG-806 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04477291">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04477291</a>	
31	NCT03661307	A Phase I/II Study of Quizartinib in Combination With Decitabine and Venetoclax for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03661307">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03661307</a>	A1 andere Population
32	NCT04128748	A Phase I/II Study of Liposomal Cytarabine and Daunorubicin (CPX-351) in Combination With Quizartinib in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and High Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04128748">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04128748</a>	A1 andere Population
33	NCT03735875	A Phase Ib/II Study of Venetoclax in Combination With Quizartinib in FLT3-Mutated Acute Myelogenous Leukemia (AML) ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03735875">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03735875</a>	A1 andere Population
34	NCT04209725	A Phase II Study Assessing CPX-351 (Vyxeos <sup>®</sup> ) With Quizartinib for the Treatment of Relapsed or Refractory FLT3-ITD Mutation-Positive AML ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209725">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209725</a>	A1 andere Population
35	NCT04796831	An Open Label Study to Determine the Absolute Oral Bioavailability of Quizartinib Using a Radiolabeled Microtracer in Healthy Subjects ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796831">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796831</a>	A1 andere Population
36	NCT04473664	An Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Quizartinib in Subjects With Moderate Impaired Hepatic Function as Defined by NCI-ODWG Criteria ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04473664">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04473664</a>	A1 andere Population
37	NCT01892371	Phase I/II Study of the Combination of Quizartinib (AC220) With 5-Azacytidine or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS)	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01892371">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01892371</a>	
38	NCT04493138	Phase I/II Study of Azacitidine in Combination With Quizartinib for Patients With Myelodysplastic Syndromes and Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms With FLT3 or CBL Mutations ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493138">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493138</a>	A1 andere Population
39	NCT05849701	Shock Wave Versus Vacuum-assisted Closure on Chronic Diabetic Foot Ulcer ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849701">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849701</a>	A1 andere Population
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
40	2009-013093-41	A PHASE 2 OPEN-LABEL, AC220 MONOTHERAPY EFFICACY (ACE) STUDY IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) WITH FLT3-ITD ACTIVATING MUTATIONS CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013093-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013093-41</a>	A1 andere Population
41	2010-021444-18	TO ESTABLISH THE FEASIBILITY OF COMBINING EITHER THE TYROSINE KINASE INHIBITOR AC220 OR THE CXCR4 INHIBITOR PLERIXAFOR OR THE HSP90 INHIBITOR, GANETESPIB, WITH CHEMOTHERAPY IN OLDER PATIENTS WITH A CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021444-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021444-18</a>	A2 andere Intervention
42	2011-000749-19	Bloodwise and NCRI Working Group Pick a Winner Programme (LI-1) Trial CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000749-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000749-19</a>	A2 andere Intervention
43	2011-005408-13	A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of the Safety and Efficacy of Two Doses of Quizartinib (AC220; ASP2689) in Subjects with FLT3-ITD Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 13.12.2023]	A1 andere Population



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005408-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005408-13</a>	
44	2013-002730-21	A Trial for Older Patients with Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002730-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002730-21</a>	A1 andere Population
45	2013-004890-28	A Phase 3 Open-Label Randomized Study of Quizartinib Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy in Subjects with FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia (AML) Refractory To or Relapsed After First-li CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004890-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004890-28</a>	A1 andere Population
46	2018-002675-17	Quizartinib and High-dose Ara-C plus Mitoxantrone in Relapsed/Refractory AML with FLT3-ITD CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002675-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002675-17</a>	A1 andere Population
47	2018-002851-14	A 2:1 randomized phase II trial to compare the efficacy and safety of standard chemotherapy plus quizartinib versus standard chemotherapy plus placebo in adult patients with newly diagnosed FLT3 wi CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002851-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002851-14</a>	A1 andere Population
48	2019-001976-12	A multicenter, prospective, non-randomized, Phase I-II trial to assess the efficacy and safety of the combination of oral quizartinib and the FLAG-IDA chemotherapy regimen in first relapsed/refract CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001976-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001976-12</a>	A1 andere Population
49	2022-002885-34	CHIP-AML22 Master protocol: An open label complex clinical trial in newly diagnosed pediatric de novo AML patients - a study by the NOPHO-DB-SHIP consortium CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002885-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002885-34</a>	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50	2016-002919-18	A Phase 1/2, Multicenter, Dose-Escalating Study To Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy Of Quizartinib Administered in Combination with Re-Induction Chemotherapy, a CTR. 0000. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002919-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002919-18</a>	A1 andere Population
<b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b>			
51	NCT01576185	Developing and Treating a Mouse Model of Acute Myeloid Leukemia Using Tissue Samples From Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576185">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576185</a>	A1 andere Population
52	EUCTR2016-002919-18-FR	A Phase 1/2 clinical trial of the drug Quizartinib (AC220) to investigate the safety and efficacy in paediatric patients (aged 1 month to <18 years) and young adults (aged up to 21 years) with Acute Myeloid Leukemia (AML), a cancer of the blood ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002919-18-FR">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002919-18-FR</a>	A1 andere Population
53	EUCTR2019-001976-12-ES	A clinical trial to assess the efficacy and safety of the combination of a drug call quizartinib with chemotherapy (FLAG-IDA) in patients with acute myeloid leukemia that has not responded to the first treatment or that has returned after the first treatment ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001976-12-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001976-12-ES</a>	A1 andere Population
54	EUCTR2016-002919-18-IE	A Phase 1/2 clinical trial of the drug Quizartinib (AC220) to investigate the safety and efficacy in paediatric patients (aged 1 month to <18 years) and young adults (aged up to 21 years) with Acute Myeloid Leukemia (AML), a cancer of the blood ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002919-18-IE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002919-18-IE</a>	A1 andere Population
55	EUCTR2018-002851-14-ES	Clinical trial to compare the efficacy and safety of chemotherapy plus quizartinib versus chemotherapy plus placebo in patients with acute myeloid leukemia without FLT3 mutation ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002851-14-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002851-14-ES</a>	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
56	ACTRN12612000848808	A programme of development for older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000848808">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000848808</a>	A2 andere Intervention
57	EUCTR2018-002851-14-PT	Clinical trial to compare the efficacy and safety of chemotherapy plus quizartinib versus chemotherapy plus placebo in patients with acute myeloid leukemia without FLT3 mutation: ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002851-14-PT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002851-14-PT</a>	A1 andere Population
58	NCT00989261	Efficacy Study for AC220 to Treat Acute Myeloid Leukemia (AML) ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989261">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989261</a>	A1 andere Population
59	NCT03746912	Expanded Treatment Protocol for Adults With FLT3-ITD Mutated Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) to Receive Quizartinib ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03746912">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03746912</a>	A1 andere Population
60	NCT01565668	Open Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of 2 Doses of Quizartinib in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565668">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565668</a>	A1 andere Population
61	NCT02039726	(QuANTUM-R): An Open-label Study of Quizartinib Monotherapy vs. Salvage Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia (AML) Subjects Who Are FLT3-ITD Positive ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039726">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039726</a>	A1 andere Population
62	NCT02834390	Study of Quizartinib in Japanese Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834390">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834390</a>	A1 andere Population
63	EUCTR2013-002730-21-GB	The AML18 Trial is an intensive chemotherapy trial for patients primarily over the age of 60 with AML and High Risk Myelodysplastic disease. This randomised, up to 2000 patient trial will evaluate the effect of adding novel treatment combinations to standard chemotherapy	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002730-21-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002730-21-GB</a>	
64	NCT04473664	A Study of Quizartinib Pharmacokinetics in Participants With Moderate Hepatic Impairment ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04473664">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04473664</a>	A1 andere Population
65	NCT04459585	A Study of the Effect of Quizartinib on the Pharmacokinetics of the P-gp Substrate Dabigatran Etexilate in Healthy Participants ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04459585">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04459585</a>	A1 andere Population
66	NCT04459598	A Study of the Effect of a Moderate CYP3A Inducer Efavirenz on Quizartinib Pharmacokinetics in Healthy Participants ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04459598">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04459598</a>	A1 andere Population
67	NCT04796831	A Study to Determine the Absolute Oral Bioavailability of Quizartinib Using a Radiolabeled Microtracer in Healthy Subjects ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04796831">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04796831</a>	A1 andere Population
68	NCT03135054	Combination of Quizartinib and Omacetaxine Mepesuccinate for AML Carrying FLT3-ITD ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135054">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03135054</a>	A2 andere Intervention
69	ISRCTN40571019	Leukaemia Lymphoma Research and NCRI Working Group Pick a Winner Programme (LI-1) Trial ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN40571019">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN40571019</a>	A2 andere Intervention
70	NCT03552029	Milademetan Plus Quizartinib Combination Study in FLT3-ITD Mutant Acute Myeloid Leukemia (AML) ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552029">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03552029</a>	A1 andere Population
71	EUCTR2018-002675-17-DE	Treatment with Quizartinib and High-dose Ara-C plus Mitoxantrone for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002675-17-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002675-17-DE</a>	
72	NCT04112589	A Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of a Drug Call Quizartinib With Chemotherapy (FLAG-IDA) in Patients With Acute Myeloid Leukemia That Has Not Responded to the First Treatment or That Has Returned After the First Treatment ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04112589">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04112589</a>	A1 andere Population
73	NCT04687761	Clinical Trial to Assess the Safety and Tolerability of the Combination of Low-dose Cytarabine or Azacitidine Plus Venetoclax and Quizartinib in Newly Diagnosed AML Patients Aged Equal or More Than 60 Years Old ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04687761">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04687761</a>	A1 andere Population
74	NCT04676243	Daunorubicin or Idarubicin With Cytarabine Plus Quizartinib vs Physician's Choice in Newly Diagnosed FLT3-ITD+ AML ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04676243">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04676243</a>	A7 anderer Publikationstyp
75	NCT03989713	Quizartinib and High-dose Ara-C Plus Mitoxantrone in Relapsed/Refractory AML With FLT3-ITD ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989713">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989713</a>	A1 andere Population
76	NCT03723681	Study of Quizartinib in Combination With Standard Therapies in Chinese Participants With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723681">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723681</a>	A1 andere Population
77	NCT04107727	Trial to Compare Efficacy and Safety of Chemotherapy/Quizartinib vs Chemotherapy/Placebo in Adults FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Wild-type Acute Myeloid Leukemia (AML) ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107727">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107727</a>	A1 andere Population
78	NCT04209725	A Study of CPX-351 (Vyxeos(tm)) With Quizartinib for the Treatment of FLT3-ITD Mutation-Positive Acute Myeloid Leukemia	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209725">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209725</a>	
79	NCT04493138	Azacitidine and Quizartinib for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome or Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasm With FLT3 or CBL Mutations ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04493138">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04493138</a>	A1 andere Population
80	JPRN-jRCTs071200015	Biomarker study of Quizartinib resistance mechanisms and outcomes in patients with FLT3-ITD positive relapsed or refractory acute myeloid leukemia ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200015">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200015</a>	A1 andere Population
81	NCT04047641	Cladribine, Idarubicin, Cytarabine, and Quizartinib in Treating Patients With Newly Diagnosed, Relapsed, or Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04047641">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04047641</a>	A1 andere Population
82	NCT04128748	Liposomal Cytarabine and Daunorubicin (CPX-351) and Quizartinib for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128748">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04128748</a>	A1 andere Population
83	JPRN-UMIN000043659	Multicenter prospective observational study of hematopoietic stem cell transplantation after quizartinib in patients with FLT3-ITD positive relapsed or refractory acute myeloid leukemia ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043659">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043659</a>	A1 andere Population
84	JPRN-jRCT2080223088	Phase 1 study of quizartinib ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223088">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223088</a>	A1 andere Population
85	JPRN-jRCT2080223254	Phase 1b study of quizartinib ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223254">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223254</a>	A1 andere Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86	JPRN-jRCT2080223386	Phase 2 study of quizartinib ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223386">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223386</a>	A1 andere Population
87	NL8916	QPAML 2020 study ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL8916">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL8916</a>	A1 andere Population
88	NCT03661307	Quizartinib, Decitabine, and Venetoclax in Treating Participants With Untreated or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or High Risk Myelodysplastic Syndrome ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661307">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03661307</a>	A1 andere Population
89	NCT01892371	Quizartinib With Azacitidine or Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892371">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892371</a>	A1 andere Population
90	NCT03793478	Safety and Efficacy of Quizartinib in Children and Young Adults With Acute Myeloid Leukemia (AML), a Cancer of the Blood ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793478">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793478</a>	A1 andere Population
91	JPRN-jRCT1080224910	VANFLYTA Tablet Post-marketing Surveillance Study ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1080224910">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1080224910</a>	A1 andere Population
92	NCT03735875	Venetoclax and Quizartinib in Treating Patients With FLT3-mutated Recurrent or Refractory Acute Myeloid Leukemia ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 13.12.2023] Verfügbar unter: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735875">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735875</a>	A1 andere Population

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QuANTUM-First

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Quizartinib mit einer Behandlung mit Placebo (jeweils verabreicht mit Standard-Induktions- und Konsolidierungschemotherapie, dann als Erhaltungstherapie für bis zu 36 Zyklen) bei Patienten 18 bis 75 Jahre alt mit neu diagnostizierter FLT3-ITD (+) akuter myeloischer Leukämie.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie mit zwei parallelen Armen (Quizartinib vs. Placebo [jeweils verabreicht mit Standard-Induktions- und Konsolidierungschemotherapie, dann als Erhaltungstherapie für bis zu 36 Zyklen], Zuteilungsverhältnis 1 : 1)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Protokollamendment 1 (Protokollversion 2.0, 6. April 2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Chemie-, Herstellungs- und Qualitätskontrolle-Information sowie die Dosierungsanweisungen für Quizartinib wurden aktualisiert, um eine Verabreichung unabhängig von Mahlzeiten zu gewährleisten.</li> <li>Die Dosierung von Cytarabin wurde dahingehend geändert, dass eine Darreichung von 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag in der Induktionsphase ermöglicht wurde.</li> <li>Für Patient*innen in der Induktionsphase, die nach dem ersten Zyklus <math>\geq 5\%</math> Blasten aufwiesen, wurde hinzugefügt, dass diese einen zweiten Zyklus erhalten können, falls es erforderlich ist.</li> <li>Die Höchstdauer der Induktions- bzw. Konsolidierungsphase wurde auf 60 Tage erhöht, sofern dies für die Genesung erforderlich ist.</li> <li>Der Zeitrahmen für die Entnahme einer Knochenmarkspunktion in der Induktionsphase wurde geändert und das Zeitfenster für die Knochenmarkspunktion in der Konsolidierungsphase wurde vergrößert, um mehr Zeit für die Wiederherstellung der Blutwerte zu gewährleisten.</li> <li>Die Einschlusskriterien wurden aktualisiert, um die Aufnahme von Patient*innen mit sekundärer AML infolge einer myeloproliferativen Neoplasie und von Patient*innen ohne akute myeloproliferative Neoplasie, die sich einer diagnostischen Abklärung dieser unterzogen und eine Behandlung mit all-trans-Retinsäure erhalten hatten, zu ermöglichen.</li> <li>Die Terminologie zu Kontrazeption, Schwangerschaft und Gebärfähigkeit wurden aktualisiert.</li> <li>Eine Textpassage wurde hinzugefügt, die eine Dosisanpassung der Chemotherapie bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion ermöglicht.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden Hinweise ergänzt, dass eine übermäßige Exposition gegenüber Sonnenlicht und anderen Quellen von ultraviolettem Licht zu vermeiden ist.</li> <li>• Das Verbot zur gleichzeitigen Anwendung von Protonenpumpenhemmern und P-Glykoprotein-Inhibitoren oder -Induktoren wurde entfernt.</li> <li>• Ergänzung der zusätzlichen Anforderung, dass das QTcF-Intervall (Mittelwert aus drei Messungen) <math>\leq 450</math> ms betragen muss, um mit der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation fortzufahren.</li> <li>• Der Zeitrahmen für die Bewertung der minimalen oder messbaren Resterkrankung in der Erhaltungsphase wurde um den 3-Monats-Zeitpunkt erweitert und die Zeitpunkte für die Bewertung von Mutationen wurden hinzugefügt.</li> <li>• Es wurde hinzugefügt, dass die EFS-Analyse auf der Beurteilung des Ansprechens durch das Clinical Events Committee unter Verwendung der Ergebnisse der lokalen Morphologie beruht und dass eine Sensitivitätsanalyse des EFS auf der Grundlage der Beurteilung des Ansprechens durch die Prüfärzt*innen durchgeführt wird.</li> <li>• Der Endpunkt CRp wurde entfernt und die Definition der anderen Responsekriterien wurde aktualisiert.</li> </ul> <p><b>Protokollamendment 2 (Protokollversion 3.0, 20. November 2018)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Dauer der doppelblinden Therapie in der Erhaltungsphase wurde von bis zu 12 auf bis zu 36 Zyklen verlängert.</li> <li>• Patient*innen, die 12 Zyklen der Erhaltungstherapie abgeschlossen haben und daher die Studienmedikation abgesetzt haben (wie in den Protokollversionen 1.0 und 2.0 vorgeschrieben), wurde ermöglicht, die Erhaltungstherapie nach Ermessen der Prüfärzt*innen und nach Rücksprache mit den medizinischen Monitor*innen wieder aufzunehmen.</li> <li>• Die Erhebung von Daten aus der Gesundheitsökonomie und Ergebnisforschung im Abstand von drei Zyklen bis zum Ende der Erhaltungsphase (Zyklus 36) wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Protokollamendment 3 (Protokollversion 4.0, 26. Juni 2019)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifizierung der Beispiele für die zu bewertenden Mutationen.</li> <li>• Für die IRC-Bewertung wurden zusätzliche explorative Ziele für die CRh-Rate und morphologisch leukämiefreier Zustand (MLFS) nach der Induktionsphase und entsprechende Endpunkte hinzugefügt.</li> <li>• Unter bestimmten Umständen wurde die Durchführung einer HSZT zur Stabilisierung innerhalb der ersten drei Monate der Erhaltungsphase erlaubt.</li> <li>• Das Einschlusskriterium für das Gesamtbilirubin wurde geändert, um die Aufnahme von Patient*innen zu ermöglichen,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bei denen das erhöhte Gesamtbilirubin mit einem dokumentierten Gilbert-Syndrom oder erhöhtem unkonjugierten (indirekten) Bilirubin aufgrund einer Hämolyse zusammenhängt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde klargestellt, dass der in den Einschlusskriterien genannte Normalbereich der Serum-Elektrolyte dem Normalbereich des jeweiligen Studienzentrums entspricht.</li> <li>• Die Durchführung eines Echokardiogramms oder eines Multi-Gate-Acquisitions-Scans während des Screenings wurde für alle Patient*innen hinzugefügt, um die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu beurteilen, auch wenn die Untersuchung in dem jeweiligen Studienzentrum nicht routinemäßig durchgeführt wird.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass Patient*innen, die die Erhaltungstherapie abgebrochen haben, weil sie 12 Zyklen (nach Protokollversion 1.0 oder 2.0) abgeschlossen haben, und dann die Erhaltungstherapie unter Protokollversion 3.0 oder einer späteren Version wieder aufgenommen haben, eine doppelblinde Therapie in demselben Behandlungsarm (Quizartinib oder Placebo) erhalten, in den sie randomisiert wurden.</li> <li>• Es wurde ergänzt, dass bei wiederkehrendem Auftreten von QTcF-Intervallen &gt; 500 ms die Studienmedikation dauerhaft abgesetzt wird.</li> <li>• Text zur Behandlung von Elektrolytanomalien, zur Überwachung des Serumkaliums mindestens dreimal pro Woche in der Induktions- und Konsolidierungsphase und zur Überwachung des Serummagnesiums und Kalziums wurde hinzugefügt.</li> <li>• Die Anweisungen zur Dosisreduzierung der Studienmedikation im Falle einer Myelosuppression wurden geändert, um separate Anweisungen für Patient*innen bereitzustellen, die mit oder ohne hämatologische Regeneration in die Erhaltungstherapie eintreten.</li> <li>• Bei der Krankheitsgeschichte wurde das Wort „Target“ in „AML“ geändert; die zytogenetische Risikoklassifizierung und die Referenz, für die in der Studie verwendete zytogenetische Risikoklassifizierung, wurden hinzugefügt.</li> <li>• Der Hinweis, dass keine Notwendigkeit für eine Wiederholung des dreifachen 12-Kanal Elektrokardiogramms, das vor der Randomisierung durchgeführt wird, zwischen -0,5 und 0 Stunden vor Verabreichung der Studienmedikation besteht, wenn das QTcF-Intervall des lokalen Elektrokardiogramm-Geräts &gt; 450 ms beträgt, jedoch das vom Elektrokardiogramm-Gerät des Zentrallabors ≤ 450 ms beträgt, wurde hinzugefügt.</li> <li>• Text bezüglich Aktivitäten, die von Tag 21 bis Tag 56 ± 3 Tage in den Zyklen 1 und 2 der Induktionsphase bei</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patient*innen durchgeführt werden sollen, bei denen eine erneute Knochenmarkspunktion aufgrund von Regeneration der Blutwerte oder am Tag <math>56 \pm 3</math> Tage geplant ist, wurde hinzugefügt: Überprüfung und Dokumentation aller begleitenden Medikamente und Transfusionen, Aufzeichnung aller unerwünschten Nebenwirkungen und Entnahme und Versand von Blutproben für die Hämatologie (ab Tag 21 und danach wöchentlich bis zur Regeneration der Blutwerte). Bei fehlenden Laborwerten sind diese zu ergänzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die zusätzlichen Verfahren, die durchgeführt werden müssen, wenn es sich um den letzten Konsolidierungszyklus handelt, wurden hinzugefügt.</li> <li>• Für Patient*innen, die das Studienmedikament dauerhaft abgesetzt haben, weil sie 12 Zyklen nach Protokollversion 1.0 oder 2.0 abgeschlossen haben, dann wieder mit dem Studienmedikament begonnen haben und 36 Zyklen abgeschlossen haben, wurde eine zusätzliche Untersuchung bei endgültigem, dauerhaftem Absetzen der Studienmedikation hinzugefügt.</li> <li>• Der Text wurde dahingehend überarbeitet, dass die Prüfarzt*innen die automatischen QTcF-Werte des von der Studie bereitgestellten Elektrokardiogramm-Geräts als Grundlage für eine Dosisreduzierung, -eskalation oder -unterbrechung verwenden sollte, bis der durchschnittliche QTcF-Wert des Zentrallabors verfügbar ist. Sobald der QTcF-Wert des Elektrokardiogramm-Gerätes des Zentrallabors vorliegt, sollte er als Grundlage für die Dosierungsentscheidungen verwendet werden.</li> <li>• Die Formel zur Korrektur des Serumkalziums bei Hypoalbuminämie wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Protokollamendment 4 (Protokollversion 5.0, 7. April 2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das primäre Ziel bzw. der primäre Endpunkt wurde von EFS zu zwei primären Endpunkten EFS und OS geändert. Es wurde klargestellt, dass EFS und OS nach den drei bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren (Region, Alter und Leukozytenzahl bei Diagnose der AML) stratifiziert werden.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass das Studienziel als erreicht gilt, wenn entweder die EFS- oder die OS-Analyse statistisch signifikant ist.</li> <li>• Der Endpunkt leukämiefreies Überleben wurde zu RFS geändert.</li> <li>• Der Endpunkt Dauer der CRc wurde entfernt.</li> <li>• Der Endpunkt RFS bei Patient*innen, die nach Erreichen von CRc in der Induktionsphase in die Erhaltungsphase eintreten, der genauso wie der Endpunkt RFS analysiert wird, wurde hinzugefügt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studiendauer wurde dahingehend überarbeitet, dass nach der Randomisierung des/der letzten Patient*in eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten bis maximal 30 Monaten vorgesehen ist.</li> <li>• Es wurde hinzugefügt, dass das primäre Studienende als Zeitpunkt der finalen OS-Analyse definiert wurde.</li> <li>• Die Anzahl der erforderlichen EFS-Ereignisse wurde von 331 auf 410 erhöht.</li> <li>• Es wurde hinzugefügt, dass die OS-Analyse durchgeführt wird, wenn 287 OS-Ereignisse beobachtet wurden.</li> <li>• Der Log-Rank-Tests wurde von 1-seitig auf 2-seitig geändert und die dazugehörige Formulierung wurde angepasst.</li> <li>• Die Zeitpunkte der Knochenmarksuntersuchung wurden auf alle 12 Wochen bis zur Woche 48 und anschließend alle 24 Wochen bis Woche 96 korrigiert.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass sich der Begriff „Abbruch durch Patient*in“ im Abschnitt 5.9.1 des Studienprotokolls auf Patient*innen bezieht, die das Studienmedikament aufgrund ihrer eigenen Entscheidung absetzen.</li> <li>• Die Erhebung des Karnofsky-Performance Status vor Beginn der Konditionierungstherapie wurde hinzugefügt.</li> <li>• Es wurden zusätzliche Zeitpunkte für die Erhebung von Informationen über die Graft-versus-Host-Reaktion hinzugefügt, die zusätzlich zu der Erhebung, die während der Transplantationszeit alle vier Wochen erfolgen muss, stattfinden.</li> <li>• Das Per-Protokoll-Analyseset wurde korrigiert und ist definiert als alle Patient*innen der ITT-Population, die keine wesentlichen Protokollabweichungen aufweisen, die die Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte beeinflussen würden.</li> <li>• Der Endpunkte unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse wurde zu den darzustellenden Verträglichkeitsdaten hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Protokollamendment 5 (Protokollversion 6.0, 28. Oktober 2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das EFS wurde inklusive dessen Subgruppenanalysen zu den sekundären Zielen/Endpunkten verschoben, was dazu führte, dass OS das einzige primäre Ziel/Endpunkt ist.</li> <li>• Eine serielle, hierarchisch geordnete Gatekeeping-Strategie wurde hinzugefügt, um die Fehler 1. Art für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu kontrollieren.</li> <li>• Die Definition des Endpunktes RFS wurde aktualisiert, so dass es für Patient*innen, die in der Induktionsphase CR oder CRi erreichten, ab dem Zeitpunkt der Randomisierung beginnt, und es wurde „je nachdem, was zuerst eintritt“ hinzugefügt.</li> <li>• Die Definition des Endpunktes CR wurde um den Zusatz „oder Tod aufgrund jeglicher Ursache“ ergänzt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde hinzugefügt, dass die lokalen Pathologieberichte der Knochenmarkspunktion/Biopsie identifiziert und zur Vorlage beim IRC gesammelt werden.</li> <li>• Die Anforderungen zur Erhebung von Informationen über die Graft-versus-Host-Reaktion nach 100 Tagen, sowie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten nach einer allogenen HSZT wurden aktualisiert.</li> <li>• Es wurde hinzugefügt, dass die Ergebnisse und der Remissionsstatus nach nachfolgenden antileukämischen Behandlungen aufgezeichnet werden, sofern verfügbar.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass das IRC das Ansprechen für jede Knochenmarkspunktion (oder Biopsie, falls diese während der Induktionsphase entnommen wurde) bewerten wird.</li> <li>• Es wurde hinzugefügt, dass EFS basierend auf der Bewertung des Ansprechens durch die Prüfärzt*innen ebenfalls analysiert wird.</li> <li>• Die Definition von CR, die vom IRC für die Bewertung des Ansprechens verwendet wird, wurde hinzugefügt.</li> <li>• Es wurde ein neuer Abschnitt und neue Tabellen für die Einstufung und Stadieneinteilung der akuten Graft-versus-Host-Reaktion, die prozentuale Körperoberfläche und die Organbewertung der chronischen Graft-versus-Host-Reaktion hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Protokollamendment 6 (Protokollversion 7.0, 26. Mai 2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Reihenfolge der statistischen Tests für die sekundären Endpunkte wurde geändert und es wurde klargestellt, dass die EFS-Analyse, bei der die ICR-Bewertung verwendet wird, auf der EFS-Definition in den jüngsten AML-Leitlinien der Gesundheitsbehörden basiert.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p><u>Einschlusskriterien – Randomisierung</u></p> <p>Die Patient*innen mussten alle folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie randomisiert zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Müssen in der Lage sein, eine von der Ethikkommission oder dem Institutional Review Board genehmigte Einwilligungserklärung vor der Durchführung studienspezifischen Verfahren oder Tests zu verstehen, zu unterschreiben und zu datieren;</li> <li>2. <math>\geq 18</math> Jahre oder das gesetzliche Mindestalter (je nachdem, welcher Wert höher ist) und <math>\leq 75</math> Jahre (beim Screening);</li> <li>3. Neu diagnostizierte, morphologisch dokumentierte primäre AML oder eine sekundäre AML nach einem myelodysplastischen Syndrom oder einem myeloproliferativen Neoplasma, basierend auf der Klassifikation der WHO von 2008 (beim Screening);</li> <li>4. ECOG Performance Status 0-2 (zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung);</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Vorhandensein einer FLT3- aktivierenden Mutation (FLT3-ITD) im Knochenmark (Allel-Verhältnis von <math>\geq 3\%</math> FLT3-ITD/Gesamt-FLT3);</p> <p>6. Patient*in erhält eine Standard-"7+3"-Induktionstherapie wie im Studienprotokoll angegeben;</p> <p>7. Angemessene Nierenfunktion, definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Kreatinin-Clearance <math>&gt; 50</math> mL/min, berechnet nach der modifizierten Cockcroft-Gault-Formel;</li> </ol> <p>8. Angemessene Leberfunktion, definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Gesamtbilirubin innerhalb des <math>\leq 1,5</math>-fachen des oberen Normwertes, es sei denn, der Patient/die Patientin hat ein dokumentiertes Gilbert-Syndrom oder der Anstieg ist auf ein erhöhtes unkonjugiertes (indirektes) Bilirubin aufgrund einer Hämolyse zurückzuführen;</li> <li>b. Alkalische Phosphatase, Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase innerhalb des <math>\leq 2,5</math>-fachen des oberen Normwertes;</li> </ol> <p>9. Serum-Elektrolyte innerhalb des Normbereichs des jeweiligen Studienzentrums: Kalium, Kalzium (Gesamtkalzium, Kalzium korrigiert um Serumalbumin im Falle einer Hypoalbuminämie, oder ionisiertes Kalzium) und Magnesium. Liegt der Wert außerhalb des Normbereichs des jeweiligen Studienzentrums, ist der/die Patient*in teilnahmeberechtigt, wenn die Elektrolyte korrigiert sind;</p> <p>10. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei Eintritt in die Studie einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorweisen und bereit sein, bei Aufnahme in die Studie, während des Behandlungszeitraums und bis zu sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder von Cytarabin, je nachdem, was später eintritt, hochwirksame Verhütungsmethoden anzuwenden. Eine Frau gilt nach der Menarche und bis zum Eintritt in die postmenopausale Phase (Ausbleiben der Regelblutung für mindestens 12 Monate) als gebärfähig, es sei denn, sie ist dauerhaft nicht gebärfähig (nach einer Hysterektomie, einer bilateralen Salpingektomie oder einer bilateralen Oophorektomie);</p> <p>11. Männer müssen bei Eintritt in die Studie, während des Behandlungszeitraums und bis zu sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder von Cytarabin, je nachdem, was später eintritt, chirurgisch steril sein oder bereit sein, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.</p> <p><u>Einschlusskriterien – Konsolidierungsphase</u></p> <p>Die Patient*innen mussten alle folgenden Kriterien erfüllen, um die Konsolidierungsphase zu beginnen und eine Konsolidierungstherapie zu erhalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erreichen von CR oder CRi am Ende der Induktionsphase, basierend auf den lokalen Laborergebnissen;</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Möglichkeit, die Konsolidierungsphase innerhalb von 60 Tagen nach Tag 1 des letzten Induktionszyklus zu beginnen.</p> <p><u>Einschlusskriterien – Erhaltungstherapie</u></p> <p>Die Patient*innen mussten alle folgenden Kriterien erfüllen, um die Erhaltungstherapie zu beginnen und die Erhaltungstherapie zu erhalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient*innen hat keine aktive akute oder <math>\geq</math> Grad 3 Graft-versus-Host-Reaktion;</li> <li>2. Patient*innen hat keine Therapie gegen eine aktive Graft-versus-Host-Reaktion innerhalb der letzten 21 Tage (Prophylaxe ist erlaubt) begonnen;</li> <li>3. Nachweis von <math>&lt; 5\%</math> Blasten bei der letzten Knochenmarkspunktion, basierend auf den lokalen Laborergebnissen, durchgeführt innerhalb der letzten 28 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 der Erhaltungstherapie;</li> <li>4. Absolute Neutrophilenzahl <math>&gt; 500 /\text{mm}^3</math> und Thrombozytenzahl <math>&gt; 50.000 /\text{mm}^3</math> ohne Thrombozytentransfusion innerhalb der letzten 24 Stunden vor Zyklus 1 Tag 1 der Erhaltungstherapie;</li> <li>5. Möglichkeit, die Erhaltungstherapie innerhalb von 60 Tagen nach Tag 1 des letzten erhaltenen Konsolidierungszyklus oder innerhalb von 180 Tagen nach einer allogener HSZT (d. h. stabil nach Transplantation) zu beginnen.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Die Patient*innen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Randomisierung aufgenommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnose einer akuten promyelozytären Leukämie (APL), anhand der französisch-amerikanisch-britischen M3-Klassifikation oder der WHO-Klassifikation der APL mit Translokation, t(15;17)(q22;q12) oder BCR-ABL-positiver Leukämie (d. h. chronisch-myeloische Leukämie in akuter Phase); Patient*innen, die sich einer diagnostischen Abklärung für APL und einer Behandlung mit All-trans-Retinsäure unterziehen, bei denen jedoch keine APL festgestellt wurde, sind teilnahmeberechtigt (die Behandlung mit All-trans-Retinsäure muss vor Beginn der Induktionschemotherapie abgesetzt worden sein).</li> <li>2. Diagnose einer AML infolge einer vorherigen Chemotherapie oder Strahlentherapie aufgrund anderer Neoplasmen;</li> <li>3. Vorherige Behandlung einer AML mit Ausnahme der folgenden: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Leukozytapherese;</li> <li>b. Behandlung von Hyperleukozytose mit Hydroxyharnstoff;</li> <li>c. Kraniale Strahlentherapie bei Leukostase des Zentralnervensystems;</li> <li>d. Prophylaktische intrathekale Chemotherapie;</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>e. Wachstumsfaktoren und Zytokine;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Vorherige Behandlung mit Quizartinib oder anderen FLT3-ITD-Inhibitoren;</li> <li>5. Vorherige Behandlung mit einem anderen Studienmedikament oder -medizinprodukt innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung (innerhalb von 2 Wochen bei experimenteller oder zugelassener Immuntherapie) oder derzeitige Teilnahme an anderen Studien;</li> <li>6. Bekannte Leukämie des Zentralnervensystems in der Vorgeschichte, einschließlich positiver Marker für AML-Blasten in der Zerebrospinalflüssigkeit; bei Patient*innen mit Symptomen einer Leukämie im Zentralnervensystem wird eine Lumbalpunktion empfohlen, um eine extramedulläre Beteiligung des zentralen Nervensystems auszuschließen;</li> <li>7. Andere maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte, ausgenommen adäquat behandelte nicht-melanotische Hautkrebsform, kurativ behandelte in situ Erkrankung oder sonstige solide Tumore, die kurativ behandelt wurden und seit mindestens 2 Jahren keine Krankheitsanzeichen mehr aufweisen;</li> <li>8. Unkontrollierte oder schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich einer der folgenden Erkrankungen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Bradykardie mit weniger als 50 Herzschlägen pro Minute, es sei denn, die Person hat einen Herzschrittmacher;</li> <li>b. QTcF-Intervall &gt; 450 ms;</li> <li>c. Diagnose oder Verdacht auf ein Long-QT-Syndrom (einschließlich familiärer Anamnese des Long-QT-Syndroms);</li> <li>d. Systolischer Blutdruck <math>\geq</math> 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>\geq</math> 110 mmHg;</li> <li>e. Klinisch relevante ventrikuläre Arrhythmien in der Vorgeschichte (z. B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsade de Pointes);</li> <li>f. Vorgeschichte eines Herzblocks zweiten (Mobitz II) oder dritten Grades (Patient*innen mit Herzschrittmachern sind geeignet, wenn bei ihnen keine Ohnmachtsanfälle oder klinisch relevante Arrhythmien während der Verwendung des Herzschrittmachers aufgetreten sind);</li> <li>g. Vorgeschichte einer unkontrollierten Angina pectoris oder eines Myokardinfarkts innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening;</li> <li>h. Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 gemäß der New York Heart Association;</li> <li>i. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <math>\leq</math> 45 % oder weniger als die institutionelle Untergrenze des Normalwerts per Multi-Gated-Acquisition-Scan oder Echokardiogramm, das innerhalb von</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>30 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt wurde;</p> <p>j. Vollständiger Linksschenkelblock;</p> <p>9. Aktive oder chronische systemische Pilz-, bakterielle oder virale Infektion, die nicht ausreichend durch eine antimykotische, antibakterielle oder antivirale Therapie kontrolliert wird;</p> <p>10. Bekannte aktive klinisch relevante Lebererkrankung (z. B. aktive Hepatitis B oder aktive Hepatitis C);</p> <p>11. Bekannte Anamnese des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Patient*innen sollten vor der Randomisierung auf HIV getestet werden, falls die lokalen Vorschriften oder die Ethikkommission dies vorschreiben;</p> <p>12. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe in den Quizartinib/Placebo-Tabletten;</p> <p>13. Stillende sowie schwangere Frauen;</p> <p>14. Patient*innen, die durch die Prüfer*innen aus anderen Gründen als ungeeignet befunden wurden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie mit 193 Zentren in den folgenden Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Serbien, Singapur, Spanien, Südkorea, Rumänien, Russland, Taiwan, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, Polen, Portugal, Vereinigte Staaten von Amerika.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patient*innen wurden im Verhältnis 1 : 1 in den Behandlungsarm (Quizartinib) oder in dem Kontrollarm (Placebo) randomisiert.</p> <p><b>Induktionsphase (bis zu zwei Zyklen):</b></p> <p><u>Zyklus 1:</u></p> <p>Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytarabin (100 mg/m<sup>2</sup>/Tag [200 mg/m<sup>2</sup>/Tag zulässig, wenn institutioneller oder lokaler Standard]) verabreicht durch eine kontinuierliche intravenöse (i.v.) Infusion für insgesamt 7 Tage, beginnend an Tag 1 und endend an Tag 7.</li> <li>• Eins der folgenden Anthrazykline (nach Wahl der Prüfer*innen), verabreicht für insgesamt 3 Tage nach Beendigung der Cytarabin-Infusion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag als i.v. Infusion an den Tagen 1, 2 und 3 oder</li> <li>○ Idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup>/Tag als i.v. Infusion an den Tagen 1, 2 und 3.</li> </ul> </li> </ul> <p>Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quizartinib 40 mg oder Placebo, verabreicht einmal täglich oral für 14 Tage nach Beendigung der Cytarabin-Infusion (Tag 8-21). Für Patient*innen, die gleichzeitig einen starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Inhibitor erhalten, wurde die Dosis auf 20 mg/Tag reduziert.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Zyklus 2:</u></p> <p>Nach Ermessen der Prüffärzt*innen konnte ein zweiter Induktionszyklus unter Auswahl folgender Optionen bis zu 60 Tage nach dem 1. Induktionszyklus begonnen werden.</p> <p>Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „7+3“-Chemotherapieschema: 7 Tage kontinuierliche i.v. Infusionen mit Cytarabin (Standarddosis), gefolgt von drei Tagen Anthrazyklin (das gleiche Anthrazyklin, welches während der gesamten Induktionsphase verabreicht wurde)</li> <li>• „5+2“-Chemotherapieschema: 5 Tage kontinuierliche i.v. Infusionen mit Cytarabin (Standarddosis), gefolgt von zwei Tagen Anthrazyklin (das gleiche Anthrazyklin, welches während der gesamten Induktionsphase verabreicht wurde)</li> </ul> <p>Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quizartinib 40 mg oder Placebo, verabreicht nach Beendigung der Cytarabin-Infusionen, entweder am achten Tag des Zyklus 2 oder am sechsten Tag des Zyklus 2, abhängig von dem von Prüffärzt*innen ausgewählten Chemotherapieschema (d. h. „7+3“ bzw. „5+2“). Die Intervention wurde einmal täglich für 14 Tage oral verabreicht. Für Patient*innen, die gleichzeitig einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten, wurde die Dosis auf 20 mg/Tag reduziert.</li> </ul> <p><b>Konsolidierungsphase:</b></p> <p>Während der Konsolidierung gab es drei Behandlungsmöglichkeiten: 1) Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von Quizartinib für 14 Tage oder 2) allogene HSZT oder 3) Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von Quizartinib für 14 Tage, gefolgt von allogener HSZT.</p> <p>Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytarabin wurde an den Tagen 1, 3 und 5 in folgender Dosierung verabreicht: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für Patient*innen &lt; 60 Jahre: Cytarabin 3,0 g/m<sup>2</sup> als i.v. Infusion alle 12 Stunden für insgesamt sechs Dosen</li> <li>○ Für Patient*innen ≥ 60 Jahre: Cytarabin 1,5 g/m<sup>2</sup> als i.v. Infusion alle 12 Stunden für insgesamt sechs Dosen</li> </ul> </li> <li>• Patient*innen konnten bis zu vier Zyklen der Konsolidierungs-Chemotherapie erhalten. Patient*innen waren nicht verpflichtet, einen vollständigen Zyklus abzuschließen, wenn sie einen Zyklus während der Konsolidierungsphase nicht vertragen haben.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quizartinib (40 mg) oder Placebo wurden einmal täglich über 14 Tage oral verabreicht, beginnend am Tag 6. Für Patient*innen, die gleichzeitig einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten, wurde die Dosis auf 20 mg/Tag reduziert.</li> </ul> <p><b>Erhaltungsphase:</b></p> <p>Dauer:</p> <p>Die Erhaltungstherapie mit Quizartinib/Placebo erfolgte nach der Induktions- und Konsolidierungstherapie (einschließlich allogene HSZT) nach Erholung des Blutbildes (ANC &gt; 500/mm<sup>3</sup> und Thrombozytenzahl &gt; 50.000/mm<sup>3</sup> ohne Thrombozytentransfusion innerhalb von 24 Stunden nach der Blutentnahme). Bei Patient*innen, die sich einer allogenen HSZT unterzogen, begann die Erhaltungstherapie zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen 30 und 180 Tagen nach der Transplantation. Das Studienmedikament wurde ab Tag 1 einmal täglich oral verabreicht, ohne dass zwischen den Zyklen eine Pause eingelegt wurde. Wurde die Einnahme des Studienmedikaments unterbrochen, durften die versäumten Dosen nicht nachgeholt werden. Die Therapie mit dem Studienmedikament wurde bis zu 36 Zyklen nach der Induktion oder Konsolidierung fortgeführt, bis ein Rückfall, eine nicht im Protokoll vorgesehene AML-Behandlung, der Tod, eine inakzeptable Toxizität, der Studienabschluss oder das Absetzen des Studienmedikaments eintrat, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Dosierung:</p> <p>Die Dosis des Studienmedikaments betrug an den Tagen 1 bis 15 des Zyklus 1 30 mg, oral einmal täglich. Am 16. Tag des Zyklus 1 wurde die Dosis auf 60 mg/Tag erhöht, wenn im Elektrokardiogramm das durchschnittliche QTcF-Intervall der Dreifachmessung am Tag 15 des Zyklus 1 <math>\leq 450</math> ms betrug. Nach Erhöhung der Dosis auf 60 mg/Tag, durfte die Dosis so lange beibehalten werden, wie keine Dosisreduktion erforderlich war.</p> <p>Bei Patient*innen, die gleichzeitig einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten, betrug die Dosis des Studienmedikaments an den Tagen 1 bis 15 des Zyklus 1 auf 20 mg/Tag. Am Tag 16 des Zyklus 1 wurde die Dosis auf 30 mg/Tag erhöht, wenn im Elektrokardiogramm das durchschnittliche QTcF-Intervall der Dreifachmessung am Tag 15 des Zyklus 1 <math>\leq 450</math> ms betrug.</p> <p>Wenn die Dosis des Studienmedikaments am Tag 16 des Zyklus 1 nicht erhöht werden konnte, konnte die Dosis am Tag 2 des Zyklus 2 erhöht werden, wenn im Elektrokardiogramm das durchschnittliche QTcF-Intervall der Dreifachmessung am Tag 15 des Zyklus 1 <math>\leq 450</math> ms betrug.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Allogene HSZT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient*innen durften sich einer allogenen HSZT unterziehen, nachdem eine CR oder CRi erreicht worden war. Eine allogene HSZT zur Konsolidierung konnte nach der Induktionsphase, zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Konsolidierungsphase oder, wenn bestimmte Kriterien erfüllt waren, innerhalb der ersten drei Monate der Erhaltungsphase, durchgeführt werden. Die Studienmedikation musste mindestens sieben Tage vor Beginn einer Konditionierung abgesetzt werden.</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <p>OS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben oder Lost to Follow-up waren, wurden zum Zeitpunkt zensiert, an dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFS gemäß einem IRC</li> <li>• CRc-Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patient*innen, die nach der Induktionsphase eine CR oder CRi erreichten</li> <li>• Prozentualer Anteil der Patient*innen, die eine CRc mit einer FLT3-ITD-MRD-Negativität nach der Induktionsphase erreichten, die unter einem bestimmten Grenzwert war</li> <li>• CR-Rate, definiert als prozentualer Anteil der Patient*innen, die nach der Induktionsphase eine CR erreichten</li> <li>• Prozentualer Anteil der Patient*innen, die eine CR mit FLT3-ITD-MRD-Negativität nach der Induktionsphase erreichten</li> </ul> <p>Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Quizartinib.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit dem Protokollamendment 4 wurde eine Änderung des primären Ziels/Endpunkts EFS zu zwei separaten primären Endpunkten EFS und OS vorgenommen.</li> <li>• Mit dem Protokollamendment 5 wurde der Endpunkt EFS inklusive dessen Subgruppenanalysen zu den sekundären Zielen/Endpunkten verschoben, was dazu führte, dass OS das einzige primäre Ziel/Endpunkt ist.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit dem Protokollamendment 1 wurde der Endpunkt CRP entfernt.</li> <li>• Mit dem Protokollamendment 4 wurde der Endpunkt unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse zu den sicherheitsrelevanten Endpunkten hinzugefügt.</li> <li>• Mit dem Protokollamendment 5 wurde hinzugefügt, dass der Endpunkt EFS zusätzlich basierend auf der Bewertung des Ansprechens durch die Prüfer*innen analysiert wird.</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Geplant war eine Fallzahl von insgesamt N = 536 Patient*innen. Die Fallzahlen wurden folgendermaßen hergeleitet:</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war OS in der ITT-Population. Zur Prüfung des Behandlungseffekts zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde ein Log-Rank-Test mit einem 2-seitigen <math>\alpha = 0,05</math>-Niveau angewendet.</p> <p>Im Kontrollarm der Midostaurin RATIFY-Studie wurden in der FLT3-ITD-Gruppe Überlebensraten von etwa 42 % nach 30 Monaten und 38 % nach 60 Monaten beobachtet. Dies entspricht einem HR von 0,029 in den ersten 30 Monaten und einem HR von 0,003 danach im Kontrollarm. Basierend auf diesen Informationen wurde in einer Simulation ein HR von 0,029 in den ersten 30 Monaten (ab der Randomisierung) und ein HR von 0,003 danach im Placebo-Arm angenommen. Außerdem wurde jeweils ein HR von 0,7 bzw. 1 vor bzw. nach den ersten 30 Monaten zwischen den beiden Behandlungsarmen angenommen. Dies entspricht einer angenommenen Überlebensrate von 54 % nach 30 Monaten und 50 % nach 60 Monaten im Quizartinib-Arm.</p> <p>Simulationen zeigten, dass 84 % Power und 287 Ereignisse nötig seien, um einen statistisch signifikanten Unterschied bei der OS-Verteilung bei etwa 536 Patient*innen durch einen zweiseitigen Log-Rank-Test auf dem Signifikanzniveau von 0,05 zu erreichen, wenn das OS 24 Monate nach der Randomisierung des/der letzten Patient*in analysiert wird.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es ist keine Zwischenanalyse der Wirksamkeitseindpunkte geplant.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patient*innen wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen Quizartinib + Chemotherapie und Placebo + Chemotherapie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interactive Web/Voice Response System (IXRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Es wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Region (Nordamerika, Europa, Asien/andere Regionen)</li> <li>• Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (<math>&lt; 40 \times 10^9/l</math>, <math>\geq 40 \times 10^9/l</math>)</li> </ul>
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Das Randomisierungsverfahren der Patient*innen erfolgte über das IXRS.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über das IXRS abgerufen wurde. Die Erstellung des Randomisierungsschemas erfolgte durch Biostatistiker*innen, die nicht zum Studienteam des Sponsors gehören.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Diese Studie ist doppelblind. Weder Patient*innen noch Prüfärzt*innen, der Sponsor oder die Auftragsforschungsinstitute hatten Kenntnis von den erhaltenen Behandlungen. Unabhängige Biostatistiker*innen, die nicht zum Studienteam des Sponsors gehören, erstellten das Randomisierungsschema.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Die Studienmedikamente (Quizartinib oder ein entsprechendes Placebo) wurden in etikettierten, vollständig vorbereiteten und einzeln nummerierten Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte geliefert, die 30 Tabletten enthielten. Die Flaschenetiketten enthielten die nach den nationalen und lokalen Vorschriften erforderlichen Informationen.</p> <p>Die Intervention Quizartinib ist eine runde Filmtablette, die in den Dosierungen von 20 mg (weiß) und 30 mg (gelb) an das Studienzentrum geliefert wird. Das Placebo wurde in Form von Tabletten an das Studienzentrum geliefert, die dem Aussehen der 20-mg- und 30-mg-Tabletten von Quizartinib entsprachen.</p>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Analysepopulationen:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT-Population: Die ITT-Population, umfasst alle randomisierten Patient*innen.</li> <li>Sicherheitspopulation: Die Sicherheitspopulation umfasst alle randomisierten Patient*innen, die mindestens eine Dosis Quizartinib/Placebo erhalten haben.</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per-Protokoll Analyse-Set (PPS): Das PPS umfasst alle Patient*innen der ITT-Population, die keine größeren Protokollabweichungen aufweisen, die die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte beeinträchtigen würden. Patient*innen, die randomisiert, aber nicht behandelt wurden, werden aus dem PPS ausgeschlossen.</li> <li>• Pharmakokinetik (PK) Analyse-Set: Das PK-Analyse-Set umfasst alle Patient*inne der ITT-Population, die mindestens eine Dosis Quizartinib erhielten und mindestens eine Bewertung einer PK-Probe haben.</li> <li>• Pharmakodynamik (PD) Analyse-Set: Das PD-Analyse-Set umfasst alle Patient*innen der ITT-Population, die mindestens eine Dosis Quizartinib/Placebo erhielten und bei denen mindestens eine pharmakodynamische Bewertung vor und nach der Verabreichung der Studienmedikation vorliegt.</li> <li>• Biomarker Analyse-Set: Das Biomarker Analyse-Set umfasst alle Patient*innen der ITT-Population, die mindestens eine Dosis Quizartinib/Placebo erhielten und bei denen mindestens eine Bewertung der Biomarker vorliegt.</li> <li>• EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 Analyse-Set: Das EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 Analyse-Set umfasst alle Patient*innen der ITT-Population, die die relevanten EQ-5D-5L- und EORTC QLQ-C30-Bewertungen beim Screening ausfüllten, zumindest teilweise auf einer Weise, die eine Imputation fehlender Antworten nach der Behandlung ermöglicht.</li> </ul> <p><b><u>Analyse des primären Endpunkts:</u></b></p> <p>Der primäre Endpunkt ist das OS. Die Behandlungsarme werden mittels eines stratifizierten 2-seitigen Log-Rank-Test auf Signifikanzniveau <math>\alpha = 0,05</math> verglichen; die Stratifizierungsfaktoren sind die der Randomisierung. Kaplan-Meier-Schätzer, Kaplan-Meier-Kurven und die medianen Ereigniszeiten mit 95 %-KI (nach Brookmeyer-Crowley-Methode) werden für beide Behandlungsarme dargestellt. HR mit 95 %-KI werden mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Darüber hinaus werden die OS-Raten nach 6, 12, 24, 36 und 48 Monaten mit 95 %-KI für beide Behandlungsarme geschätzt.</p> <p><b><u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u></b></p> <p>Die statistische Signifikanz der sekundären Endpunkte sollte nur dann hierarchisch getestet werden, wenn die OS-Ergebnisse statistisch signifikant waren.</p> <p>EFS:</p> <p>Die primäre Analyse des EFS basierte auf der Bewertung des Ansprechens durch das IRC und wird analog zu der Analyse des primären Endpunkts ausgewertet. Darüber hinaus werden die EFS-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Raten nach 2, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten mit 95 %-KI für beide Behandlungsarme geschätzt.</p> <p>CR und CRc-Raten:</p> <p>Die CR- und CRc-Raten sowie die Raten der Patient*innen, die am Ende der Induktionsphase eine CR und CRc mit MRD-Negativität erreichten (basierend auf der IRC-Bewertung), werden mit den zweiseitigen 95 %-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode für beide Behandlungsarme dargestellt. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach den gleichen Faktoren wie die der Randomisierung, wird zum Vergleich der Raten auf einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 verwendet.</p> <p>Die Auswertung der Sicherheit anhand UE-Raten erfolgt deskriptiv in der Sicherheitspopulation.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b><u>Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte:</u></b></p> <p>Für OS und EFS wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 60 Jahre; ≥ 60 bis &lt; 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich; weiblich)</li> <li>• Abstammung (kaukasisch; schwarz oder afroamerikanisch; asiatisch; andere)</li> <li>• Region (Nordamerika; Europa; Asien/andere Regionen)</li> <li>• Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose (&lt; 40 × 10<sup>9</sup>/l; ≥ 40 × 10<sup>9</sup>/l)</li> <li>• Verwendetes Anthrazyklin (Daunorubicin; Idarubicin)</li> <li>• AML zytogenetischer Risikostatus (günstig; intermediär; ungünstig; unbekannt)</li> <li>• ECOG-PS zu Baseline (0; 1; 2)</li> <li>• Allelhäufigkeit der FLT3-ITD-Variante zum Randomisierungszeitpunkt mit zentraler Testung (&lt; 3 %; ≥ 3 % bis ≤ 25 %; &gt; 25 % bis ≤ 50 %, &gt; 50 %)</li> <li>• NPM1-Mutation (ja; nein)</li> </ul> <p>Nur für auffällige Elektrokardiogramm-Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors (ja; nein)</li> <li>• Gleichzeitige Einnahme von QT-verlängernden Medikamenten in der Klassifizierung „bekanntes Risiko“ des Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) (ja; nein)</li> </ul> <p><b><u>Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte:</u></b></p> <p>Für die Endpunkte der Sicherheit wurden folgende Subgruppenanalysen deskriptiv durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 60 Jahre; ≥ 60 bis &lt; 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich; weiblich)</li> <li>• Abstammung (kaukasisch; schwarz oder afroamerikanisch; asiatisch; andere)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendetes Anthrazyklin (Daunorubicin; Idarubicin)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Patientenfluss der QuANTUM-First-Studie (Abbildung 4-80)
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 539 Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert.  a) Quizartinib: 268, Placebo: 271  b) Quizartinib: 265, Placebo: 268  c) Quizartinib: 268, Placebo: 271
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss der QuANTUM-First-Studie (Abbildung 4-80)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der/die erste Patient*in wurde am 27.09.2016 eingeschlossen. Bis zum 13. August 2021 wurden insgesamt 539 Patienten randomisiert. Nach Beendigung der Studienbehandlung wurden Patient*innen, falls bei diesen kein EFS-Ereignis aufgetreten war, alle 4 Wochen nachbeobachtet. Patient*innen, bei denen ein EFS-Ereignis auftrat, wurden alle 12 Wochen nach der Studienbehandlung beobachtet.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend.

**a: nach CONSORT 2010.**

Abkürzungen: 5+2: Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 5 + Anthrazyklin an zwei Tagen; 7+3: Chemotherapieschema Cytarabin an Tag 1 bis 7 + Anthrazyklin an drei Tagen; AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; APL: Akute promyelozytäre Leukämie; AZCERT: Arizona Center for Education and Research on Therapeutics; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplettremission; CRc: Zusammengesetzte Komplettremission (CR + CRi); CRh: Komplettremission mit teilweiser hämatologischer Regeneration; CRi: Komplettremission mit inkompletter hämatologischer Regeneration; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen; FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IRC: Unabhängiges Prüfungskomitee; ITD: Internal Tandem Duplication; ITT: Intention to treat; i.v.: Intravenös; IXRS: Interactive Web/Voice Response System; KI: Konfidenzintervall; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; MRD: Minimale oder messbare Rest-erkrankung; N: Anzahl der Patient\*innen; NPM1: Nucleophosmin; OS: Gesamtüberleben; PD: Pharmakodyna-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
mik; PK: Pharmakokinetik; PPS: Per-Protokoll Analyse-Set; QTcF: QT Intervall nach Friderica; RFS: Rückfallfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

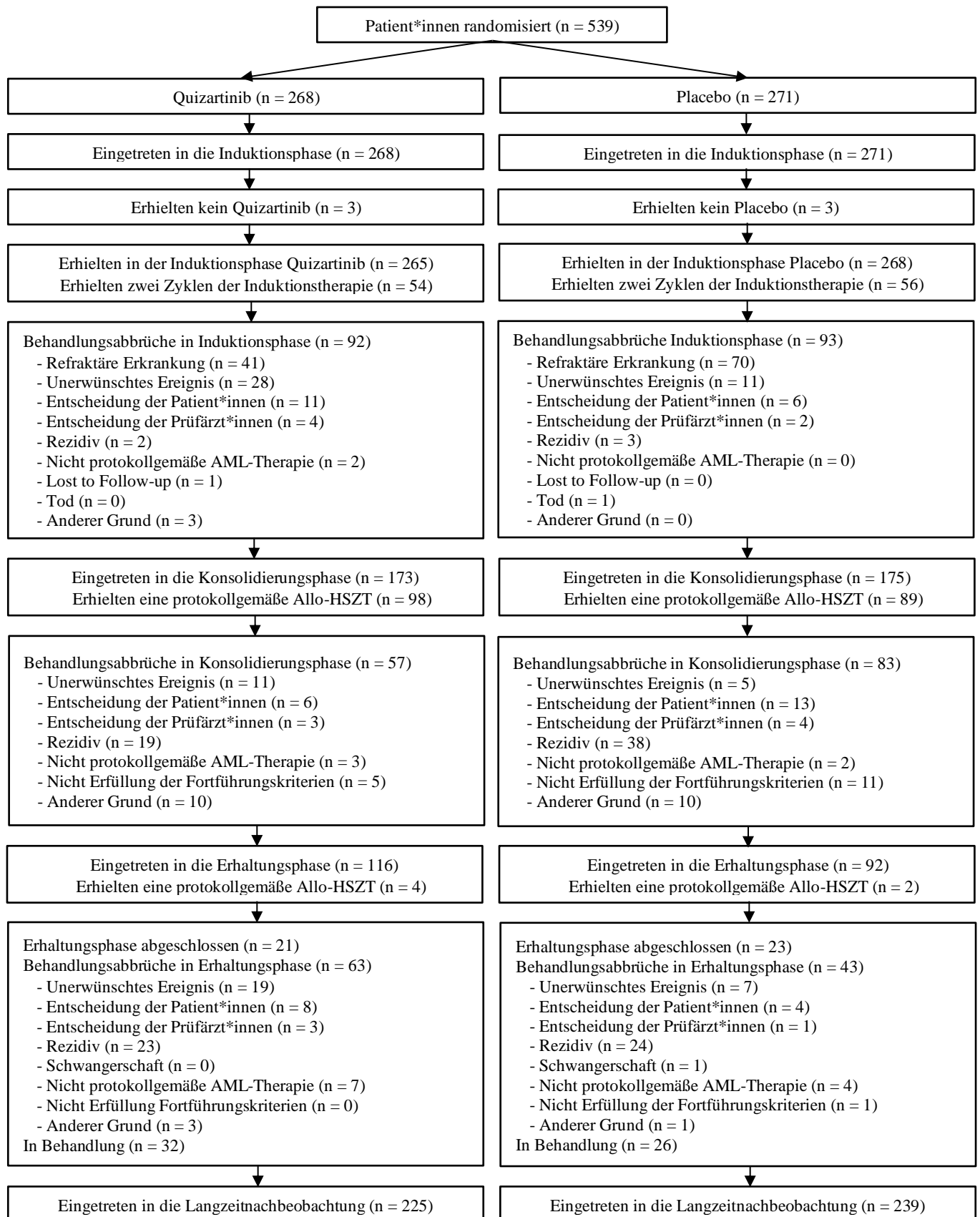


Abbildung 4-80: Flow-Chart der Studie QUANTUM-First, Datenschnitt 13.08.2021

Abkürzungen: Allo-HSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; AML: Akute myeloische Leukämie

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QuANTUM-First

**Studie: QuANTUM-First**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, s. A, B und C

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, s. A, B und C

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:



Die Studie QuANTUM-First ist eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde Phase III-Studie. Diese vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Quizartinib mit einer Behandlung mit Placebo (jeweils verabreicht mit einer Standard-Induktions- und Konsolidierungskemotherapie, dann als Monotherapie in der Erhaltungsphase für bis zu 36 Zyklen) bei Patient\*innen zwischen 18 und 75 Jahre mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-positiver AML. Die Patient\*innen wurden mittels eines Interactive Voice/Web Response System (IXRS) im Verhältnis 1 : 1 in die Behandlungsgruppen Quizartinib oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, Alter und Anzahl der Leukozyten zum Zeitpunkt der AML-Diagnose. Sowohl Patient\*innen als auch die behandelnden Personen waren hinsichtlich der Zuteilung zu den Behandlungsarmen verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B und C

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts OS erfolgte auf der ITT-Population, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Morbidität – Rückfallfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B und C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des Endpunkts erfolgt für die Patienten, die eine Remission gezeigt haben, siehe A, B und C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Komplettremission, welche ein Teil des Endpunktes RFS darstellt, wurde von einem IRC bewertet. Die Auswertung des Endpunktes RFS erfolgte für die Patienten der ITT-Population, die eine Remission gezeigt haben. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RFS als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Morbidität – Ereignisfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B und C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Endpunkt EFS wurde von einem unabhängigen Prüfungskomitee (IRC) bewertet. Die Auswertung des Endpunkts EFS erfolgte auf der ITT-Population, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EFS als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Morbidität – Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B und C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Endpunkt Remission wurde von einem IRC bewertet. Die Auswertung des Endpunkts Remission erfolgte auf der ITT-Population, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Remission als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Morbidität – EQ-5D-5L VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B und C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS erfolgte anhand des EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 Analyse-Sets. Dieses Analyse-Set umfasst alle Personen der ITT-Population, die den EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30-Fragebogen beim Screening ausgefüllt haben oder zumindest teilweise ausgefüllt haben, so dass eine Imputation fehlender Antworten möglich ist. Das Analyse-Set umfasst in beiden Armen mehr als 94 % der ITT-Population, siehe A, B und C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Anzahl der Patienten, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen post-Baseline-Wert aufweisen, liegt in beiden Armen bei  $\geq 80\%$  mit weniger als 15 % Unterschied zwischen den Armen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS erfolgte anhand des EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 Analyse-Sets. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, vor. Die Anzahl der Patienten, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen post-Baseline-Wert aufweisen, liegt in beiden Armen bei  $\geq 80\%$  mit weniger als 15 % Unterschied zwischen den Armen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Skalen des EORTC QLQ-C30**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B und C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte anhand des EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 Analyse-Sets. Dieses Analyse-Set umfasst alle Personen der ITT-Population, die den EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30-Fragebogen beim Screening ausgefüllt haben oder zumindest teilweise ausgefüllt haben, so dass eine Imputation fehlender Antworten möglich ist. Das Analyse-Set umfasst in beiden Armen mehr als 94 % der ITT-Population, siehe A, B und C.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Anzahl der Patienten, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen post-Baseline-Wert aufweisen, liegt in beiden Armen bei  $\geq 80\%$  mit weniger als  $15\%$  Unterschied zwischen den Armen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung des Endpunkts EORTC QLQ-C30, erfolgte anhand des EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 Analyse-Sets. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, vor. Die Anzahl der Patienten, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen post-Baseline-Wert aufweisen, liegt in beiden Armen bei  $\geq 80\%$  mit weniger als  $15\%$  Unterschied zwischen den Armen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B und C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patient\*innen umfasst, die mindestens eine Dosis Quizartinib/Placebo erhalten haben. Diese umfasst in beiden Armen mehr als  $98\%$  der ITT-Population. Deswegen wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, siehe A, B und C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf der Sicherheitspopulation, weswegen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Sicherheitsendpunkte als niedrig bewertet.

---



Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---