

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Quizartinib (Akute Myeloische Leukämie, FLT3-ITD-positiv)

Vom 1. August 2024

## Inhalt

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>A.</b> | <b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>  | <b>3</b>  |
| 1.        | Rechtsgrundlage .....   | 3         |
| 2.        | Eckpunkte der Entscheidung .....  | 3         |
| 3.        | Bürokratiekostenermittlung .....  | 22        |
| 4.        | Verfahrensablauf .....  | 22        |
| 5.        | Beschluss .....   | 24        |
| 6.        | Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....   | 31        |
| <b>B.</b> | <b>Bewertungsverfahren.....</b>   | <b>32</b> |
| 1.        | Bewertungsgrundlagen .....  | 32        |
| 2.        | Bewertungsentscheidung .....  | 32        |
| 2.1       | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....  | 32        |
| 2.2       | Nutzenbewertung .....   | 32        |
| <b>C.</b> | <b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>                     | <b>33</b> |
| 1.        | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....   | 34        |
| 2.        | Ablauf der mündlichen Anhörung .....  | 39        |
| 3.        | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....  | 40        |
| 4.        | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der<br>Offenlegungserklärung ..... | 40        |
| 5.        | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....   | 42        |
| 5.1       | Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....  | 42        |
| 5.2       | Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....  | 60        |
| 5.3       | Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH .....  | 66        |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 5.4 | Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....   | 75  |
| 5.5 | Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....                        | 81  |
| 5.6 | Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie<br>(DGHO) ..... | 86  |
| D.  | Anlagen .....   | 113 |
| 1.  | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....   | 113 |
| 2.  | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                                    | 123 |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Quizartinib am 1. Februar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. Januar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des

pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Quizartinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Quizartinib (Vanflyta) gemäß Fachinformation**

VANFLYTA ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.08.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Quizartinib-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen:

- eine Induktionschemotherapie:  
Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:  
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie:  
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
- Midostaurin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
- Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)

unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Quizartinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Azacitidin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung), Decitabin, Decitabin-Cedazuridin, Doxorubicin, Etoposid, Gemtuzumab Ozogamicin, Glasdegib, Histamindihydrochlorid, Idarubicin, Ivosidenib, Midostaurin, Mitoxantron, Tioguanin und Venetoclax zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Midostaurin (Beschluss vom 02.05.2024)
  - Ivosidenib (Beschluss vom 18.01.2024)
  - Venetoclax (Beschluss vom 02. Dezember 2021)
  - Glasdegib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
  - Daunorubicin / Cytarabin (Beschluss vom 22. März 2019)
  - Gemtuzumab Ozogamicin (Beschluss vom 21. Februar 2019)
  - Decitabin (Beschluss vom 02. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 24.06.2023):

Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

- XIV. Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML).
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen

Da Quizartinib in Verbindung mit einer intensiven Chemotherapie eingesetzt wird, wird für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten grundsätzlich für eine intensive Therapie geeignet sind. Arzneimittel, die ausschließlich für Patientinnen und Patienten

zugelassen sind, für welche eine intensive Therapie nicht infrage kommt, werden daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen.

Für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML ist das Behandlungsziel kurativ. Die Therapie besteht aus einer Induktions- gefolgt von einer Konsolidierungs- und Erhaltungsphase.

### Induktionstherapie

Konkret für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, die FLT3-ITD-positiv ist, steht der Wirkstoff Midostaurin zur Verfügung. In den vorliegenden Leitlinienempfehlungen der American Society of Hematology (ASH) von 2020 und des Alberta Health Services von 2019 wird für Patientinnen und Patienten mit aktivierenden FLT3-Mutationen der Einsatz von Midostaurin zusätzlich zu einer Standardinduktionstherapie bestehend aus Cytarabin und Daunorubicin entsprechend dem 7 + 3 Schema empfohlen. Midostaurin ist entsprechend in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin für die Induktionstherapie zugelassen.

In einer erneute Nutzenbewertung von Midostaurin aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Midostaurin nicht belegt ist, da für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (Beschluss vom 2. Mai 2024).

Insgesamt geht jedoch aus der vorliegenden Leitlinienempfehlung und den vorliegenden Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaft im vorliegenden als auch durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren eindeutig hervor, dass die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit einer Midostaurin-Kombinationstherapie in der vorliegenden Indikation bei Vorliegen einer FLT3-Mutation den aktuellen Therapiestandard darstellt und Midostaurin in der aktuellen klinischen Versorgungssituation ein entsprechend hoher Stellenwert in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und FLT3-Mutation beigemessen wird.

Daher stellt für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, die FLT3-ITD-positiv ist, die Kombinationstherapie aus Cytarabin, Daunorubicin und Midostaurin die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

### Konsolidierungstherapie

Für die Konsolidierungstherapie wird in den vorliegenden Leitlinien einhellig entweder eine Chemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Für Patientinnen und Patienten mit aktivierenden FLT3-Mutationen wird in der vorliegenden Evidenz bezüglich der Chemotherapie eine Midostaurin-Kombinationstherapie empfohlen. Da unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen die Kombinationstherapie aus Midostaurin mit Cytarabin und Daunorubicin als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Induktionstherapie bestimmt wurde, wird bezüglich der Chemotherapie-Komponente der Konsolidierungstherapie alleinig die Kombinationstherapie aus Midostaurin und Cytarabin als zweckmäßig erachtet.

Die Therapieentscheidung für Chemotherapie oder allogene Stammzelltransplantation sollte patientenindividuell insbesondere unter

Einbeziehung der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten getroffen werden.

### Erhaltungstherapie

Hinsichtlich der Erhaltungstherapie ist laut vorliegender Evidenz zunächst zu unterscheiden, ob Patientinnen und Patienten in der vorangehenden Konsolidierungstherapie eine allogene Stammzelltransplantation oder eine Chemotherapie erhalten haben.

Für die Erhaltungstherapie von Patientinnen und Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, stehen die beiden zugelassenen Behandlungsoptionen Midostaurin und Azacitidin zur Verfügung. Auch liegt von der AkdÄ eine schriftliche Äußerung vor, in der ausgeführt wird, dass als Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, bei denen keine allogene Stammzelltransplantation geplant ist, die Behandlungsoptionen Midostaurin und Azacitidin infrage kommen. Hierbei werden beide Therapieoptionen unabhängig von dem Einsatz von Midostaurin in den vorherigen Behandlungsphasen empfohlen. Hintergrund ist bezüglich Azacitidin eine randomisierte vergleichende Studie in der ein Überlebensvorteil auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-positiver AML festgestellt werden konnte.

Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Erhaltungstherapie der AML nach einer Stammzelltransplantation nicht zugelassen.

Im Rahmen von zwei Phase III-Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib gegenüber beobachtendem Abwarten das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden.

Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V kommt Sorafenib unter Verweis auf die benannten Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, infrage.

Bei der abgrenzbaren Gruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation in der Konsolidierung ist der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation zu beauftragen.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung



von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

Im Ergebnis bestimmt der G-BA hinsichtlich der Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, wobei Azacitidin, Midostaurin und Sorafenib unter Berücksichtigung der Klammerzusätze als Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Quizartinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD positiv ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie QuANTUM-First vor. In der abgeschlossenen doppelblinden Phase-III-Studie QuANTUM-First wird Quizartinib mit Placebo in den 3 Phasen der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie verglichen. Die Studie wurde zwischen September 2016 und Juni 2023 in 193 Studienzentren in Amerika, Australien, Asien und Europa durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene bis zum Alter von 75 Jahren mit einer nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2008 diagnostizierten AML und einer dokumentierten FLT3-ITD-Mutation eingeschlossen.

Insgesamt wurden 539 Patientinnen und Patienten randomisiert in den Interventionsarm (N = 268) oder in den Vergleichsarm (N = 271) eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Region, dem Alter und der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der AML-Diagnose.

Die Studienbehandlung erfolgte unterteilt in die Phasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung. Als Induktionstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten in 1 bis 2 Zyklen eine Behandlung mit Quizartinib bzw. Placebo in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin oder Idarubicin. Patientinnen und Patienten mit einer Komplettremission nach der Induktionsphase konnten in der Konsolidierungsphase Quizartinib bzw. Placebo in Kombination mit hochdosiertem Cytarabin und/oder eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Die Konsolidierungschemotherapie bestand aus bis zu 4 Zyklen. Patientinnen und Patienten mit einer Komplettremission nach Abschluss der Konsolidierungstherapie erhielten unabhängig von der Art der Konsolidierungstherapie eine Erhaltungstherapie mit Quizartinib bzw. Placebo über bis zu 36 Zyklen von je 28 Tagen.

Die Behandlung mit Quizartinib erfolgte im Interventionsarm gemäß den Vorgaben in der Fachinformation. Die Dosierungsschemata der chemotherapeutischen Komponenten entsprachen den Vorgaben der Fachinformation und der Leitlinien mit geringen Abweichungen ohne Konsequenz für Nutzenbewertung.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

#### Bewertung

In der Studie QuANTUM-First wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in allen 3 Therapiephasen nicht umgesetzt, insbesondere fand kein Vergleich gegenüber dem Therapiestandard Midostaurin statt. Die Studie QuANTUM-First ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Quizartinib gegenüber Midostaurin vor. Hierfür

wurde die Studienpopulation der Studie QuANTUM-First und die Population der nicht vorthreatierten AML-Patientinnen und Patienten in einem Alter < 60 Jahre mit einer FLT3-ITD-Mutation aus der Studie RATIFY verglichen. Aufgrund fehlender Daten für eine Bewertung der Ähnlichkeitsannahme, der Informationsbeschaffung, der Ähnlichkeit der Operationalisierung und fehlender Angaben zu Charakteristika der Patientenpopulationen konnten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Es liegen daher keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vanflyta mit dem Wirkstoff Quizartinib.

Der Wirkstoff Quizartinib ist zugelassen in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.

Für die Nutzenbewertung von Quizartinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie QuANTUM-First vor.

Die vorgelegten Daten sind für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Ein Zusatznutzen von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist daher nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Midostaurin zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 2. Mai 2024).

Zusätzlich erscheint hinsichtlich bestehender Unsicherheiten für die Untergrenze der Zielpopulation als auch für die Spanne zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie infrage kommt, die Herleitung der Patientenzahlen im Verfahren zu Midostaurin geeigneter.

Da die Behandlung mit Quizartinib beschränkt ist auf Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation wird eine Eingrenzung der Zielpopulation unter Anwendung der im Dossier zu Quizartinib angegebenen Spanne von 18,9 % bis 23,3 % veranschlagt. Dabei ist zu beachten, dass auch diese Spanne hinsichtlich Ober- und Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet ist.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vanflyta (Wirkstoff: Quizartinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/vanflyta-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/vanflyta-epar-medicine-overview_de.pdf)

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zur Verlängerung des QTc-Intervalls.

### **FLT3-Nachweis**

Vor dem Therapiebeginn mit Quizartinib muss bei den Patienten das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML mithilfe eines für den beabsichtigten Zweck vorgesehenen In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung bestätigt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML durch einen alternativen validierten Test bestätigt werden.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für Sorafenib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD Mutation nach Stammzelltransplantation liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung vor. Für die Kostenkalkulation im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Therapie legt der G-BA das Behandlungsschema der NCCN Leitlinie zugrunde.<sup>2</sup>

### Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2024 (4 210,59 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (seit dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist:

### Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie           | Behandlungsmodus                     | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|------------------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b> |                                      |  |                                     |   |
| <b>Induktionstherapie</b>          |                                      |  |                                     |   |
| Quizartinib                        | <u>Tag 8 - 21:</u><br>28-Tage-Zyklus | 1 - 2  | 14                                  | 14 - 28                                       |
| Cytarabin                          | <u>Tag 1 - 7:</u><br>28-Tage-Zyklus  | 1 - 2  | 7                                   | 7 - 14  |
| Daunorubicin                       | <u>Tag 1 - 3:</u><br>28-Tage-Zyklus  | 1 - 2  | 3                                   | 3 - 6   |
| Idarubicin                         | <u>Tag 1 - 3:</u><br>28-Tage-Zyklus  | 1 - 2  | 3                                   | 3 - 6   |
| <b>Konsolidierungstherapie</b>     |                                      |  |                                     |   |
| Quizartinib                        | <u>Tag 6 - 19:</u><br>28-Tage-Zyklus | 1 - 4  | 14                                  | 14 - 56                                       |

<sup>2</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. Version 4.2023 [online]. 2023. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf).

| Bezeichnung der Therapie                                      | Behandlungsmodus                                     | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr        |
|---|--|--|-------------------------------------|--|
| Cytarabin   | <u>2 x täglich an Tag 1, 3, 5:</u><br>28-Tage-Zyklus | 1 - 4  | 3                                   | 3 - 12   |
| <b>Erhaltungstherapie</b>                                     |  |  |                                     |  |
| Quizartinib   | <u>Tag 1-28:</u><br>28-Tage-Zyklus                   | 7 - 11   | 28                                  | 197 - 309  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                |  |  |                                     |  |
| <b>Induktionstherapie</b>                                     |  |  |                                     |  |
| Cytarabin + Daunorubicin + Midostaurin                        |  |  |                                     |  |
| Cytarabin   | <u>Tag 1 - 7:</u><br>28-Tage-Zyklus                  | 1 - 2  | 7                                   | 7 - 14   |
| Daunorubicin  | <u>Tag 1 - 3:</u><br>28-Tage-Zyklus                  | 1 - 2  | 3                                   | 3 - 6  |
| Midostaurin   | <u>2x täglich an Tag 8 - 21:</u><br>28-Tage-Zyklus   | 1 - 2  | 14                                  | 14 - 28  |
| <b>Konsolidierungstherapie</b>                                |  |  |                                     |  |
| Cytarabin + Midostaurin                                       |  |  |                                     |  |
| Midostaurin   | <u>Tag 8 - 21:</u><br>28-Tage-Zyklus                 | 4  | 14                                  | 56   |
| Cytarabin   | <u>2x täglich an Tag 1, 3, 5:</u><br>28-Tage-Zyklus  | 4  | 3                                   | 12   |
| Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation |  |  |                                     |  |
| Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie          | einmalig   | 12,4<br>(mittlere Verweildauer)                  | 12,4                                | Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie |
| allogene Stammzelltransplantation                             | einmalig   | 34,4 - 37,8<br>(mittlere Verweildauer)           | 34,4 - 37,8                         | allogene Stammzelltransplantation                    |
| <b>Erhaltungstherapie</b>                                     |  |  |                                     |  |
| Orales Azacitidin   | <u>Tag 1 - 14:</u><br>28-Tage-Zyklus                 | 7,2 – 8,0  | 14                                  | 100 - 112  |
| Sorafenib <sup>2</sup>  | <u>Tag 1 - 28:</u><br>28-Tage-Zyklus                 | 5,8 - 9,3  | 28                                  | 158 - 260  |
| Midostaurin   | <u>2 x täglich an Tag 1-28:</u><br>28-Tage-Zyklus    | 6,9 – 7,7  | 28                                  | 194 - 218  |

## Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>3</sup>.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

| Bezeichnung der Therapie           | Dosierung/ Anwendung                          | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke                        |
|------------------------------------|---|--|---|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b> |   |  |   |   |   |
| <b>Induktionstherapie</b>          |   |  |   |   |   |
| Quizartinib                        | 17,7 mg                                       | 35,4 mg  | 2 x 17,7 mg                               | 14 - 28                                       | 28 – 56 x 17,7 mg   |
| Cytarabin                          | 100 – 200 mg/m <sup>2</sup><br>= 191 – 382 mg | 191 mg – 382 mg                                | 2 - 4 x 100 mg                            | 7 - 14  | 14 – 56 x 100 mg  |
| Daunorubicin                       | 45 mg/m <sup>2</sup><br>= 86 mg               | 86 mg  | 5 x 20 mg                                 | 3 - 6   | 15 – 30 x 20 mg   |
| Idarubicin                         | 12 mg/m <sup>2</sup><br>= 22,9 mg             | 22,9 mg  | 2 x 10 mg<br>+<br>1 x 5 mg                | 3 - 6   | 6 x 10 mg +<br>3 x 5 mg<br>–<br>12 x 10 mg +<br>6 x 5 mg            |
| <b>Konsolidierungstherapie</b>     |   |  |   |   |   |
| Quizartinib                        | 17,7 mg<br>= 35,4 mg                          | 35,4 mg  | 2 x 17,7 mg                               | 14 - 56                                       | 28 – 112 x 17,4 mg  |
| Cytarabin                          | 3 g/m <sup>2</sup><br>= 5,73 g                | 2 x 5,73 g                                     | 2 x 5000 mg<br>+<br>1 x 2000 mg           | 3 - 12  | 6 x 5000 mg +<br>3 x 2000 mg<br>–<br>24 x 5000 mg +<br>12 x 2000 mg |
| <b>Erhaltungstherapie</b>          |   |  |   |   |   |
| Quizartinib                        | <u>Tag 1 – 14 Zyklus</u><br><u>1:</u>         | 26,5 mg<br>–<br>53 mg                          | 1 - 2 x 26,5 mg                           | 197 - 309                                     | 380 - 604 x 26,5 mg   |

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

| Bezeichnung der Therapie               | Dosierung/ Anwendung  | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|---|--|---|---|--|
|  | 26,5 mg<br><u>ab Tag 15 Zyklus</u><br><u>1:</u><br>53 mg        |  |   |   |  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |  |   |   |  |
| <b>Induktionstherapie</b>              |   |  |   |   |  |
| Midostaurin + Cytarabin + Daunorubicin |   |  |   |   |  |
| Midostaurin                            | 50 mg   | 100 mg   | 4 x 25 mg                                 | 14 - 28                                       | 56 - 112 x 25 mg                             |
| Cytarabin                              | 200 mg/m <sup>2</sup><br>= 382 mg                               | 382 mg   | 4 x 100 mg                                | 7 - 14  | 28 - 56 x 100 mg                             |
| Daunorubicin                           | 60 mg/m <sup>2</sup><br>= 114,6 mg                              | 114,6 mg                                       | 6 x 20 mg                                 | 3 - 6   | 18 - 36 x 20 mg                              |
| <b>Konsolidierungstherapie</b>         |   |  |   |   |  |
| Midostaurin                            | 50 mg   | 100 mg   | 4 x 25 mg                                 | 56  | 224 x 25mg                                   |
| Cytarabin                              | 3 g/m <sup>2</sup><br>= 5,73 g                                  | 2 x 5,73 g                                     | 2 x 5000 mg +<br>1 x 2000 mg              | 12  | 24 x 5000 mg +<br>12 x 2000 mg               |
| <b>Erhaltungstherapie</b>              |   |  |   |   |  |
| Orales Azacitidin                      | 300 mg  | 300 mg   | 1 x 300 mg                                | 100 - 112                                     | 100 - 112 x 300 mg                           |
| Sorafenib <sup>2</sup>                 | <u>Zyklus 1 - 3:</u><br>200 mg<br><u>ab Zyklus 4:</u><br>400 mg | 400 - 800 mg                                   | 2 - 4 x 200 mg                            | 158 - 260                                     | 464 - 872 x 200 mg                           |
| Midostaurin                            | 50 mg   | 100 mg   | 4 x 25 mg                                 | 194 - 218                                     | 776 - 872 x 25 mg                            |

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.



## Stationäre Behandlungen:

| Berechnungs-jahr  | DRG  | Mittlere Verweildauer [d] | DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung) | Bundebasisfallwert | Pflegeerlösbewertungsrelation | Pflegeentgeltwert | Fallpauschalenerlös | Pflegeerlös | Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös |
|---|------|---------------------------|---|--------------------|-------------------------------|-------------------|---------------------|-------------|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                |      |                           |   |                    |                               |                   |                     |             |   |
| Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation |      |                           |   |                    |                               |                   |                     |             |   |
| 2024  | R60D | 12,4                      | 1,835                                   | 4 210,59 €         | 1,0441                        | 250 €             | 7 726,43 €          | 3236,71     | 10 963,14 €                               |
| 2024  | A04D | 37,8                      | 10,265                                  | 4 210,59 €         | 1,7827                        | 250 €             | 43 221,71 €         | 16 846,52   | 60 068,22 €                               |
| 2024  | A04E | 34,4                      | 8,985                                   | 4 210,59 €         | 1,9317                        | 250 €             | 37 832,15 €         | 16 612,62   | 54 444,77 €                               |

## Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie               | Packungsgröße | Kosten (Apothekenaufschlagpreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|----------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel            |               |                                  |                    |                     |   |
| <b>Induktionstherapie</b>              |               |                                  |                    |                     |   |
| Quizartinib 17,7 mg                    | 28 FTA        | 9 219,76 €                       | 2,00 €             | 523,25 €            | 8 694,51 €  |
| Cytarabin 100 mg                       | 10 IIO        | 48,87 €                          | 2,00 €             | 1,78 €              | 45,09 €   |
| Daunorubicin 20 mg                     | 1 PII         | 48,16 €                          | 2,00 €             | 9,16 €              | 37,00 €   |
| Idarubicin 5 mg                        | 1 HKP         | 94,31 €                          | 2,00 €             | 11,85 €             | 80,46 €   |
| Idarubicin 10 mg                       | 1 HKP         | 171,85 €                         | 2,00 €             | 24,45 €             | 145,40 €  |
| <b>Konsolidierungstherapie</b>         |               |                                  |                    |                     |   |
| Quizartinib 17,7 mg                    | 28 FTA        | 9 219,76 €                       | 2,00 €             | 523,25 €            | 8 694,51 €  |
| Cytarabin 5000 mg                      | 1 IIL         | 194,65 €                         | 2,00 €             | 8,70 €              | 183,95 €  |
| Cytarabin 2000 mg                      | 1 IIL         | 77,06 €                          | 2,00 €             | 3,12 €              | 71,94 €   |
| <b>Erhaltungstherapie</b>              |               |                                  |                    |                     |   |
| Quizartinib 26,5 mg                    | 56 FTA        | 18 381,87 €                      | 2,00 €             | 1 046,50 €          | 17 333,37 €   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie         |               |                                  |                    |                     |   |
| <b>Induktionstherapie</b>              |               |                                  |                    |                     |   |
| Cytarabin + Daunorubicin + Midostaurin |               |                                  |                    |                     |   |
| Cytarabin 100 mg                       | 10 IIO        | 48,87 €                          | 2,00 €             | 1,78 €              | 45,09 €   |
| Daunorubicin 20 mg                     | 1 PII         | 48,16 €                          | 2,00 €             | 9,16 €              | 37,00 €   |
| Midostaurin 25 mg                      | 4 x 28 WKA    | 15 991,76 €                      | 2,00 €             | 910,00 €            | 15 079,76 €   |
| <b>Konsolidierungstherapie</b>         |               |                                  |                    |                     |   |
| Hochdosis Cytarabin + Midostaurin      |               |                                  |                    |                     |   |
| Cytarabin 5000 mg                      | 1 IIL         | 194,65 €                         | 2,00 €             | 8,70 €              | 183,95 €  |
| Cytarabin 2000 mg                      | 1 IIL         | 77,06 €                          | 2,00 €             | 3,12 €              | 71,94 €   |
| Midostaurin 25 mg                      | 4 x 28 WKA    | 15 991,76 €                      | 2,00 €             | 910,00 €            | 15 079,76 €   |
| <b>Erhaltungstherapie</b>              |               |                                  |                    |                     |   |

| Bezeichnung der Therapie   | Packungsgröße | Kosten (Apothekenaufgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Orales Azacitidin 300 mg   | 14 FTA        | 18 655,37 €                    | 2,00 €             | 1 062,12 €          | 17 591,25 €   |
| Sorafenib 200 mg   | 112 FTA       | 371,26 €                       | 2,00 €             | 17,08 €             | 352,18 €  |
| Midostaurin 25 mg  | 4 x 28 WKA    | 15 991,76 €                    | 2,00 €             | 910,00 €            | 15 079,76 €   |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IFL = Infusionsflaschen; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; PII = Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; WKA = Weichkapseln |               |                                |                    |                     |   |

Stand Lauer-Tabax: 15. Juli 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

## Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

#### Referenzen:

Fachinformation zu Quizartinib (Vanflyta); Fachinformation für VANFLYTA Filmtabletten; Stand: November 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Quizartinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Quizartinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. April 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juli 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                        | Datum                     | Beratungsgegenstand   |
|--------------------------------|---------------------------|---|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 28. November 2023         | Bestimmung der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie                                       |
| AG § 35a                       | 5. Juni 2024              | Information über eingegangene Stellungnahmen,<br>Vorbereitung der mündlichen Anhörung   |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 10. Juni 2024             | Durchführung der mündlichen Anhörung  |
| AG § 35a                       | 19.06.2024;<br>16.07.2024 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG,<br>Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 23. Juli 2024             | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                         | 1. August 2024            | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL  |

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. Beschluss

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

#### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

#### **Quizartinib (Akute Myeloische Leukämie, FLT3-ITD-positiv)**

Vom 1. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Mai 2024 (BAnz AT 19.08.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Quizartinib wie folgt ergänzt:**



## Quizartinib

Beschluss vom: 1. August 2024

In Kraft getreten am: 1. August 2024

BAnz AT 29.08.2024 B4

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. November 2023):**

VANFLYTA ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. August 2024):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD positiv ist

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- eine Induktionschemotherapie:

Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin

- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes 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 (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
- Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)

unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Quizartinib-Monotherapie zur Erhaltungstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD positiv ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                        |
|------------------------------------|---|--|
| Mortalität                         | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität                         | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen                     | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD positiv ist

ca. 260 bis 820 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vanflyta (Wirkstoff: Quizartinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/vanflyta-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/vanflyta-epar-medicine-overview_de.pdf)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-16) sofern nicht anders indiziert.

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zur Verlängerung des QTc-Intervalls.

#### FLT3-Nachweis

Vor dem Therapiebeginn mit Quizartinib muss bei den Patienten das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML mithilfe eines für den beabsichtigten Zweck vorgesehenen In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung bestätigt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss das Vorliegen einer FLT3-ITD-positiven AML durch einen alternativen validierten Test bestätigt werden.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten<sup>2</sup>:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>  |  |
| <b>Induktionstherapie</b> (Quizartinib + Cytarabin + Daunorubicin oder Idarubicin)       |  |
| Quizartinib  | 8 694,51 € - 17 389,02 €                     |
| Cytarabin  | 90,18 € - 270,54 €                           |
| Daunorubicin   | 555,00 € - 1 110,00 €                        |
| Idarubicin   | 1 113,78 € - 2 227,56 €                      |
| <b>Konsolidierungstherapie</b> (Quizartinib + Cytarabin)                                 |  |
| Quizartinib  | 8 694,51 € - 34 778,04 €                     |
| Cytarabin  | 1 319,52 € - 5 278,08 €                      |
| <i>Gesamt</i>  | <i>10 014,03 € - 40 056,12 €</i>             |
| <b>Erhaltungstherapie</b> (Quizartinib-Monotherapie)                                     |  |
| Quizartinib  | 117 619,30 € - 186 952,78 €                  |
| <b>Gesamtkosten der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie<sup>3</sup></b> |  |
| <i>I: Quizartinib + Cytarabin + Daunorubicin</i>   | 136 973,02 € - 245 778,46 €                  |
| <i>K: Quizartinib + Cytarabin</i>  |  |
| <i>E: Quizartinib</i>  |  |

<sup>2</sup> Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

<sup>3</sup> Bei Patientinnen und Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten, ist Quizartinib 7 Tage vor dem Konditionierungsregime für die HSZT abzusetzen. Die Gesamtkosten sind daher für diese Patientinnen und Patienten abweichend.

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| <i>I: Quizartinib + Cytarabin + Idarubicin</i><br><i>K: Quizartinib + Cytarabin</i><br><i>E: Quizartinib</i>                | 137 531,80 € - 246 896,02 €                  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:   |  |
| <b>Induktionstherapie</b>   |  |
| Cytarabin + Daunorubicin + Midostaurin  |  |
| Cytarabin   | 135,27 € - 270,54 €                          |
| Daunorubicin  | 666,00 € - 1 332,00 €                        |
| Midostaurin   | 7 539,88 € - 15 079,76 €                     |
| <i>Gesamt</i>   | <i>8 313,25 € - 16 626,50 €</i>              |
| <b>Konsolidierungstherapie</b>  |  |
| Cytarabin + Midostaurin   |  |
| Cytarabin   | 5 278,08 €                                   |
| Midostaurin   | 30 159,52 €                                  |
| Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)   |  |
| alloSZT   | 65 407,91 € – 71 031,36 €                    |
| <b>Erhaltungstherapie</b>   |  |
| Orales Azacitidin   |  |
| <b>1.</b> Azacitidin  | 125 651,79 € - 140 730,00 €                  |
| Sorafenib   |  |
| Sorafenib   | 2 440,10 € - 2 741,97 €                      |
| Midostaurin   |  |
| Midostaurin   | 104 481,19 € - 117 406,70 €                  |
| <b>Gesamtkosten der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie</b>  |  |
| <i>I: Cytarabin + Daunorubicin + Midostaurin</i><br><i>K: Cytarabin + Midostaurin</i><br><i>E: <b>orales Azacitidin</b></i> | 169 430,54 € - 192 849,90 €                  |
| <i>I: Cytarabin + Daunorubicin + Midostaurin</i><br><i>K: Cytarabin + Midostaurin</i><br><i>E: <b>Midostaurin</b></i>       | 148 259,94 € - 169 526,60 €                  |
| <i>I: Cytarabin + Daunorubicin + Midostaurin</i><br><i>K: alloSZT</i><br><i>E: <b>Sorafenib</b></i>                         | 76 189,16 € - 90 455,63 €                    |
| I: Induktionstherapie; K: Konsolidierungstherapie; E: Erhaltungstherapie  |  |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie                      | Art der Leistung  | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr |
|---|---|-----------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>            |   |                 |                |                                       |                                       |
| <b>Induktionstherapie</b>                     |   |                 |                |                                       |                                       |
| Cytarabin                                     | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 7              | 7 - 14                                | 700 € - 1 400 €                       |
| Daunorubicin                                  | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 3              | 3 - 6                                 | 300 € - 600 €                         |
| <b>Konsolidierungstherapie</b>                |   |                 |                |                                       |                                       |
| Cytarabin                                     | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 6              | 6 - 24                                | 600 € - 2 400 €                       |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>         |   |                 |                |                                       |                                       |
| <b>Induktionstherapie</b>                     |   |                 |                |                                       |                                       |
| <b>Cytarabin + Daunorubicin + Midostaurin</b> |   |                 |                |                                       |                                       |
| Cytarabin                                     | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 7              | 7 - 14                                | 700 € - 1 400 €                       |
| Daunorubicin                                  | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 3              | 3 - 6                                 | 300 € - 600 €                         |
| <b>Konsolidierungstherapie</b>                |   |                 |                |                                       |                                       |
| <b>Cytarabin + Midostaurin</b>                |   |                 |                |                                       |                                       |
| Cytarabin                                     | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 6              | 24                                    | 2 400 €                               |

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD positiv ist

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. August 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 29.08.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Januar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Quizartinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*



### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Quizartinib (Akute Myeloische Leukämie, FLT3-ITD-positiv)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Quizartinib
- **Handelsname:** Vanflyta
- **Therapeutisches Gebiet:** akute myeloische Leukämie (AML) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1038)

### Modul 1

(PDF 488,61 kB)

### Modul 2

(PDF 424,26 kB)

### Modul 3

(PDF 1,20 MB)

### Modul 4

(PDF 8,15 MB)

### Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 20,40 MB)

### Anhang 4-H zu Modul 4

(PDF 30,33 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Quizartinib (Vanflyta)

VANFLYTA ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist

### Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Quizartinib-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen:

- eine Induktionstherapie:

Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin

- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes 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 (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)
- Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)

unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie

Stand der Information: November 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 773,03 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1053/>

02.05.2024 - Seite 2 von 4

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2024
  - Mündliche Anhörung: 10.06.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(Word 37,34 kB)

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuß (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Quizartinib - 2024-02-01-D-1038*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.06.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuß beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juni 2024 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Quizartinib**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation  | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Daiichi Sankyo Deutschland GmbH   | 22.05.2024    |
| Novartis Pharma GmbH  | 15.05.2024    |
| Astellas Pharma GmbH  | 23.05.2024    |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  | 23.05.2024    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.                                       | 23.05.2024    |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) - <i>verfristet</i> | 24.05.2024    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name   | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Daiichi Sankyo Deutschland GmbH</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Fischer  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Dr. Meyer  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Schmalhofer  | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. Dr. Schwenke   | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    |
| <b>Novartis Pharma GmbH</b>  |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Dr. Docter   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Hr. Höllrich   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| <b>Astellas Pharma GmbH</b>  |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Yah  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. Gross-Langenhoff   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| <b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>                                |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Bazarganipour  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Fr. Lorenz   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| <b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>                   |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Bussilliat   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| <b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</b> |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Dr. Bullinger  | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    |



|                         |      |    |    |    |      |      |
|-------------------------|------|----|----|----|------|------|
| Hr. Prof. Dr.<br>Röllig | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |
|-------------------------|------|----|----|----|------|------|

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| Datum             | 22.05.2024                      |
| Stellungnahme zu  | Quizartinib/VANFLYTA            |
| Stellungnahme von | Daiichi Sankyo Deutschland GmbH |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Im Folgenden nimmt die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Weiteren Daiichi Sankyo genannt) Stellung zur Nutzenbewertung mit der Auftragsnummer A24-16 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1038 zum Wirkstoff Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patient*innen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.</p> <p>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. Die neu diagnostizierte AML mit FLT3-ITD-Mutation, für die eine Standard-Induktionstherapie in Frage kommt, ist eine seltene Erkrankung mit schlechter Prognose, das mediane Gesamtüberleben (OS) liegt bei Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher mit den Standardtherapien bei weniger als zwei Jahren. Die wenigen Therapieoptionen, die bisher verfügbar sind, sind nicht zielgerichtet für eine FLT3-ITD-Mutation. Somit besteht ein hoher therapeutischer</p> | <p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Bewertung</u></p> <p>In der Studie QuANTUM-First wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in allen 3 Therapiephasen nicht umgesetzt, insbesondere fand kein Vergleich gegenüber dem Therapiestandard Midostaurin statt. Die Studie QuANTUM-First ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Quizartinib gegenüber Midostaurin vor. Hierfür wurde die Studienpopulation der Studie QuANTUM-First und die Population der nicht vortherapierten AML-Patientinnen und Patienten in einem Alter &lt; 60 Jahre mit einer FLT3-ITD-Mutation aus der Studie RATIFY verglichen. Aufgrund fehlender Daten für eine Bewertung der Ähnlichkeitsannahme, der Informationsbeschaffung, der Ähnlichkeit der Operationalisierung und fehlender Angaben zu Charakteristika der Patientenpopulationen konnten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Es liegen daher keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> |

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Bedarf nach neuen Therapien, die eine hohe Wirksamkeit mit einer guten Verträglichkeit und einer Erhaltung der Lebensqualität verknüpfen. Quizartinib ist die einzige zugelassene und wirksame Therapieoption, die selektiv gegen die prognostisch extrem ungünstige FLT3-ITD-positive AML wirkt. Quizartinib trägt somit zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet bei, wie die Studie QuANTUM-First gezeigt hat.</p> <p>Die zum Verfahren gehörige Nutzenbewertung A24-16 des IQWiG wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 02.05.2024 auf seiner Website veröffentlicht. Die Stellungnahme von Daiichi Sankyo adressiert die folgenden Aspekte der Nutzenbewertung:</p> <p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. In der Studie QuANTUM-First wurde ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber einer Standard-Chemotherapie gezeigt</li><li>2. Zum Zeitpunkt der Studienplanung und zur Rekrutierung für die Studie QuANTUM-First entsprach der Studienkomparator dem Therapiestandard</li><li>3. Im indirekten Vergleich von Quizartinib gegenüber Midostaurin zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit</li></ol> <p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten:</p> | <p>Ein Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>1. Die Größenordnung von 293 bis 405 Patient*innen in der GKV-Zielpopulation ist plausibel</p> <p>2. Die Arzneimittelkosten sind patientenindividuell unterschiedlich</p> <p>Im Folgenden werden die allgemeinen Aspekte kommentiert.</p> <p><b>1. In der Studie QuANTUM-First wurde ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber einer Standard-Chemotherapie gezeigt.</b></p> <p>In der randomisierten kontrollierten klinischen Studie QuANTUM-First wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Quizartinib mit einer Standardchemotherapie (CTX) im Vergleich mit einer CTX bei der Behandlung einer neu diagnostizierten AML mit einer FLT3-ITD-Mutation untersucht.</p> <p>In der Studie QuANTUM-First zeigte sich ein medianes OS der Patient*innen unter Quizartinib von 31,9 Monaten gegenüber dem Vergleichsarm mit einem medianen OS von 15,1 Monaten und damit eine Verlängerung um 16,8 Monate. Dieses mehr als verdoppelte mediane OS zeigt sich auch in einem statistisch signifikanten Hazard Ratio ([HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,78 [0,62; 0,98], p = 0,0324). Darüber hinaus war die Wahrscheinlichkeit, 48-Monate zu überleben unter Quizartinib 48,4 % und damit 11,4 %-Punkte höher als im Vergleichsarm mit 37,0 %. (siehe Tabelle 1). Gleichzeitig zeigten sich trotz der Tatsache, dass Quizartinib als Add-on-Therapie gegeben wird, aufgrund des positiven Verträglichkeitsprofils keine Nachteile bei der</p> |   |

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung  |   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |  |
|---|---|---|--|
| Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Nutzen von Quizartinib ist damit klar gezeigt.   |   |   |  |
| Tabelle 1: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie QuANTUM-First   |   |   |  |
| Endpunkt  | Quizartinib<br>N=268  | Placebo<br>N=271  | Behandlungseffekt<br>Quizartinib vs. Placebo   |
| OS  | n = 133 (49,6 %)<br>Median (Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup><br>31,9 [21,0; NB]<br>Überleben bei 48<br>Monaten (KM-<br>Schätzer) <sup>d</sup> : 48,4 % | n = 158 (58,3 %)<br>Median (Monate)<br>[95 %-KI] <sup>a</sup><br>15,1 [13,2; 26,2]<br>Überleben bei 48<br>Monaten (KM-<br>Schätzer) <sup>d</sup> : 37,0 % | HR [95 %-KI] <sup>b</sup> :<br>0,78 [0,52; 0,98]<br>p-Wert <sup>c</sup> :<br>0,0324<br>Differenz im Überleben<br>bei 48 Monaten: 11,4<br>[1,8; 21,0] Prozentpunkte |
| <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>d: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. KI berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode</p> <p>Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; 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; OS: Gesamtüberleben</p> |   |   |  |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><b>2. Zum Zeitpunkt der Studienplanung und zur Rekrutierung für die Studie QuANTUM-First entsprach der Studienkomparator dem Therapiestandard</b></p> <p>Die erste Version des Studienprotokolls der Studie QuANTUM-First wurde am 17.12.2015 unterzeichnet (1). Mit dem Patienteneinschluss wurde am 27.09.2016 begonnen (2). Zu diesem Zeitpunkt entsprach die Therapie im Vergleichsarm mit einer Induktion mit Cytarabin und einem Anthrazyklin sowie einer Konsolidierung mit Cytarabin den Empfehlungen der geltenden internationalen Leitlinien für Patient*innen, die für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen (3–5). Der aktuelle Therapiestandard Midostaurin (6–8) kam nicht als Studienkomparator in Frage, da die Zulassung erst nach Beginn der Rekrutierung am 28.04.2017 durch die amerikanische Food and Drug Administration (9) und am 18.09.2017 durch die europäische Arzneimittelagentur (10) erteilt wurde. Die in der Studie gewählte Vergleichstherapie stellt die Standard-Chemotherapie dar, eine Kombinationstherapie war zum Zeitpunkt der Studienplanung und Beginn des Einschlusses von Patient*innen nicht verfügbar.</p> <p><b>3. Im indirekten Vergleich gegenüber Midostaurin zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit</b></p> <p>Wie unter 2. beschrieben, steht keine direkt vergleichende Studie gegenüber dem aktuellen Therapiestandard Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur</p> |   |

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission zur Verfügung.</p> <p>Zur Identifikation möglicher geeigneter Studien für einen indirekten Vergleich wurde daher die G-BA Website durchsucht. Hierbei wurden zwei Midostaurin Verfahren von 2017 (2017-10-15-D-319) und 2023 (2023-11-15-D-991) identifiziert.</p> <p>Für diese Stellungnahme wurde daher ein indirekter Vergleich von Quizartinib gegenüber Midostaurin durchgeführt.</p> <p>Die Daten für Midostaurin basieren auf den im Nutzenbewertungsdossier vom 13.11.2023 vorgelegten Ergebnissen der RCT RATIFY, in der Midostaurin mit einer CTX im Vergleich mit einer CTX bei Patient*innen mit einer FLT3-Mutation untersucht wurde (11). Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen zwischen den Studien sicherzustellen, wurden für den indirekten Vergleich nicht vortherafierte AML-Patient*innen in einem Alter &lt; 60 Jahre mit einer FLT3-ITD-Mutation betrachtet (12).</p> <p>Für die Wirksamkeit konnten die Endpunkte OS, Ereignisfreies Überleben (EFS) und Dauer der Komplettermission (CR) verglichen werden (siehe Tabelle 2). Für keinen dieser Endpunkte zeigten sich im indirekten Vergleich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Quizartinib und Midostaurin.</p> |   |



Tabelle 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit des indirekten Vergleichs von Quizartinib (QuANTUM-First) gegenüber Midostaurin (RATIFY) – ITT-Population der Patienten < 60 Jahre mit FLT3-ITD-Mutation

| Endpunkt     | Quizartinib vs. Placebo<br>N=323 | Midostaurin <sup>a</sup> vs. Placebo<br>N=550 | Quizartinib vs. Midostaurin <sup>b</sup><br>ITC |
|--------------|----------------------------------|---|---|
|              | HR [95 %-KI]                     | HR [95 %-KI]                                  | HR [95 %-KI] <sup>c</sup>                       |
| OS           | 0,684 [0,493; 0,949]             | 0,810 [0,650; 1,000]                          | 0,844 [0,572; 1,246]                            |
| EFS          | 0,732 [0,559; 0,959]             | 0,810 [0,670; 0,980]                          | 0,904 [0,649; 1,258]                            |
| Dauer der CR | 0,432 [0,267; 0,699]             | 0,750 [0,570; 0,990]                          | 0,576 [0,330; 1,004]                            |

Der indirekte Vergleich (ITC) wurde anhand des Bucher-Ansatzes ermittelt, bei dem QuANTUM-First mit RATIFY verglichen wurde. Die QuANTUM-First-Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 13.08.2021. Die RATIFY-Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 26.03.2022.

a: Die Daten stammen aus Modul 4A des beim G-BA eingereichten RATIFY-Dossiers (11).

b: Quizartinib und Midostaurin werden in Kombination mit Induktions- und Konsolidierungstherapie verabreicht.

c: Schätzer und KI basieren auf dem Bucher ITC-Ansatz.

Abkürzungen: CR: Komplettremission; EFS: Ereignisfreies Überleben; FLT3-ITD: FMS-like tyrosine kinase 3 Internal Tandem Duplication; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirekte Vergleich; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient\*innen im jeweiligen Behandlungsarm; OS: Gesamtüberleben

Quelle: (12, 13)

In Bezug auf die Verträglichkeit wurde für die Endpunkte behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE), schwere TEAE, schwerwiegende TEAE und TEAE, die zum Therapieabbruch führten, ein

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |   |   |   |  |              |              |                           |      |                      |                      |                      |  |  |  |
|--|---|---|---|---|--|--------------|--------------|---------------------------|------|----------------------|----------------------|----------------------|--|--|--|
| <p>indirekter Vergleich zwischen Quizartinib und Midostaurin durchgeführt (siehe Tabelle 3). Da in der Studie RATIFY in nordamerikanischen Studienzentren nur schwere unerwünschte Ereignisse vollständig erhoben wurden, wurden für den indirekten Vergleich der Endpunkte TEAE, schwerwiegende TEAE und TEAE, die zum Therapieabbruch führten, die Daten der Studienzentren außerhalb Nordamerikas herangezogen (11). Ein Vergleich auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffe (PT) war nicht möglich, da im Dossier zu Midostaurin keine Daten für nicht vorherapierte AML-Patient*innen in einem Alter &lt; 60 Jahre mit einer FLT3-ITD-Mutation berichtet wurden (11). Für den Endpunkt TEAE zeigte sich im indirekten Vergleich zwischen Quizartinib und Midostaurin eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 38,6 % (HR [95 %- KI]: 0,614 [0,401; 0,941]). Für die weiteren Verträglichkeitsendpunkte zeigten sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Quizartinib und Midostaurin.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zur Sicherheit indirekten Vergleichs von Quizartinib (QuANTUM-First) gegenüber Midostaurin (RATIFY) – Sicherheitspopulation der Patienten &lt; 60 Jahre mit FLT3-ITD-Mutation</p> <table border="1" data-bbox="165 1098 1084 1318"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1098 300 1222">Endpunkt</th> <th data-bbox="300 1098 564 1222">Quizartinib vs. Placebo<br/>N=319</th> <th data-bbox="564 1098 828 1222">Midostaurin <sup>a</sup> vs. Placebo<br/>N=355</th> <th data-bbox="828 1098 1084 1222">Quizartinib vs. Midostaurin <sup>b</sup><br/>ITC</th> </tr> <tr> <td></td> <td>HR [95 %-KI]</td> <td>HR [95 %-KI]</td> <td>HR [95 %-KI] <sup>c</sup></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1273 300 1318">TEAE</td> <td data-bbox="300 1273 564 1318">0,977 [0,783; 1,218]</td> <td data-bbox="564 1273 828 1318">1,590 [1,100; 2,290]</td> <td data-bbox="828 1273 1084 1318">0,614 [0,401; 0,941]</td> </tr> </tbody> </table> | Endpunkt  | Quizartinib vs. Placebo<br>N=319              | Midostaurin <sup>a</sup> vs. Placebo<br>N=355   | Quizartinib vs. Midostaurin <sup>b</sup><br>ITC |  | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] <sup>c</sup> | TEAE | 0,977 [0,783; 1,218] | 1,590 [1,100; 2,290] | 0,614 [0,401; 0,941] |  |  |  |
| Endpunkt   | Quizartinib vs. Placebo<br>N=319                    | Midostaurin <sup>a</sup> vs. Placebo<br>N=355 | Quizartinib vs. Midostaurin <sup>b</sup><br>ITC |   |  |              |              |                           |      |                      |                      |                      |  |  |  |
|  | HR [95 %-KI]  | HR [95 %-KI]                                  | HR [95 %-KI] <sup>c</sup>                       |   |  |              |              |                           |      |                      |                      |                      |  |  |  |
| TEAE   | 0,977 [0,783; 1,218]                                | 1,590 [1,100; 2,290]                          | 0,614 [0,401; 0,941]                            |   |  |              |              |                           |      |                      |                      |                      |  |  |  |

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung  |                      |                      |                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|---|
| Schwere TEAE <sup>d</sup>   | 0,888 [0,703; 1,121] | 1,190 [0,930; 1,530] | 0,746 [0,530; 1,051] |   |
| Schwerwiegende TEAE   | 1,210 [0,873; 1,677] | 0,810 [0,590; 1,100] | 1,494 [0,955; 2,337] |   |
| TEAE, die zum Therapieabbruch führten   | 2,036 [1,004; 4,129] | 1,560 [0,690; 3,520] | 1,305 [0,444; 3,836] |   |
| <p>Der indirekte Vergleich (ITC) wurde anhand des Bucher-Ansatzes ermittelt, bei dem QuANTUM-First mit RATIFY verglichen wurde. Die QuANTUM-First-Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 13.08.2021. Die RATIFY-Daten basieren auf dem Datenschnitt vom 01.04.2015.</p> <p>a: Die Daten stammen aus Modul 4A des beim G-BA eingereichten RATIFY-Dossiers (11).</p> <p>b: Quizartinib und Midostaurin werden in Kombination mit Induktions- und Konsolidierungstherapie verabreicht.</p> <p>c: Schätzer und KI basieren auf dem Bucher ITC-Ansatz.</p> <p>d: Die Ergebnisse für schwere TEAE in der Studie RATIFY basieren auf n=526. Die Ergebnisse für TEAE, schwerwiegende TEAE und TEAE, die mit einem Behandlungsabbruch in der RATIFY-Studie einhergehen, umfassen nicht die Ergebnisse für Nordamerika, da dort die Berichterstattung über Nebenwirkungen unterschiedlich ist.</p> <p>Abkürzungen: FLT3-ITD: FMS-like tyrosine kinase 3 Internal Tandem Duplication; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirekte Vergleich; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der</p> |                      |                      |                      |   |

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |                  |  |
|--|---|------------------|--|
| <table border="1" data-bbox="165 368 1084 480"><tr><td data-bbox="165 368 1084 432">Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; TEAE: Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis</td></tr><tr><td data-bbox="165 432 1084 480">Quelle: (12, 13)</td></tr></table> <p data-bbox="165 496 1084 600">Basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Quizartinib gegenüber dem aktuellen Therapiestandard Midostaurin.</p> <p data-bbox="165 616 517 655">Vorgeschlagene Änderung:</p> <p data-bbox="165 671 1084 772">Daiichi Sankyo bittet den G-BA um Berücksichtigung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber Midostaurin bei der Zusatznutzenbewertung von Quizartinib.</p> | Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; TEAE: Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis | Quelle: (12, 13) |  |
| Patient*innen im jeweiligen Behandlungsarm; TEAE: Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis  |   |                  |  |
| Quelle: (12, 13)   |   |                  |  |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
| II.9 -<br>II.12 | <p><b>1. Die Größenordnung von 293 bis 405 Patient*innen in der GKV-Zielpopulation ist plausibel</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass die Untergrenze der GKV-Zielpopulation aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet ist und die Obergrenze tendenziell unterschätzt ist.</p> <p>Zum Schritt „Inzidenz der AML“ stellt das IQWiG fest, dass „im Verfahren zu Midostaurin aus dem Jahr 2023 neben den Fallzahlen aus der Datenbank des ZfKD zusätzlich auf Basis einer Analyse von GKV-Routinedaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) eine deutlich höhere Fallzahl von 7071 erwachsenen Personen mit AML im Jahresdurchschnitt über die Jahre 2017 bis 2021 ermittelt [wurde]. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patient*innen mit neu diagnostizierter AML auch oberhalb der vom pU angegebenen Spanne liegen kann.“</p> <p>Zum Schritt „Infragekommen einer intensiven Chemotherapie“ merkt das IQWiG an, dass es „fraglich [ist], inwiefern sich die vom pU ausgewiesenen Anteilswerte (58 % bzw. 62 %), die alle Ausprägungen der AML umfassen und damit nicht auf die FLT3-ITD-</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Midostaurin zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 2. Mai 2024).</p> <p>Zusätzlich erscheint hinsichtlich bestehender Unsicherheiten für die Untergrenze der Zielpopulation als auch für die Spanne zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie infrage kommt, die Herleitung der Patientenzahlen im Verfahren zu Midostaurin geeigneter.</p> <p>Da die Behandlung mit Quizartinib beschränkt ist auf Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation wird eine Eingrenzung der</p> |

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>positive AML beschränkt sind, auf die letztgenannte Patientengruppe übertragen lassen.“ Das IQWiG nennt darüber hinaus die AMLSG-BiO-Registerstudie von Nagel et al., der ein Anteilswert von 71,12 % zu entnehmen ist (14). Das IQWiG schreibt dazu „Daher kann der Anteilswert für die Eignung für eine intensive Chemotherapie höher liegen als vom pU veranschlagt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Anteilswert mit Unsicherheit behaftet ist, da – wie zu Schritt 4 beschrieben – ältere Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie eher nicht geeignet ist, unterrepräsentiert waren. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit des Anteilswertes, der nicht auf Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD positiver AML beschränkt ist, auf diese Patientengruppe unklar.“</p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u></p> <p>Daiichi Sankyo vertritt die Position, dass die Größenordnung von 293 bis 405 Patient*innen in der GKV-Zielpopulation plausibel ist, und insbesondere die Obergrenze keine Unterschätzung der GKV-Zielpopulation darstellt. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zum Schritt „Inzidenz der AML“:</p> <p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo sollten die GKV-Routinedaten des InGeF nicht als Quelle für die Inzidenz der erwachsenen Personen</p> | <p>Zielpopulation unter Anwendung der im Dossier zu Quizartinib angegebenen Spanne von 18,9 % bis 23,3 % veranschlagt. Dabei ist zu beachten, dass auch diese Spanne hinsichtlich Ober- und Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet ist.</p> |

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>mit AML herangezogen werden. Die Ermittlung der Inzidenz ist durch die Selektion der Patient*innen über die verwendeten ICD-10-GM-Diagnosecodes in der GKV-Routinedatenanalyse mit großen Unsicherheiten behaftet. Die Analyse schränkt in der 5. Stelle beispielsweise nicht auf den Code 0 ein, so dass neben inzidenten Patient*innen auch Patient*innen in kompletter Remission erfasst werden. Auch das IQWiG führte in seiner Nutzenbewertung zu Midostaurin aus, dass die Daten mit Unsicherheit behaftet sind, da insbesondere auch „weitere Angaben zur Gesamtbeurteilung des methodischen Vorgehens“ fehlen (15). Aus Sicht von Daiichi Sankyo sollte daher, aufgrund der benannten methodischen Limitationen und Unsicherheiten der GKV-Routinedatenanalyse, die Herleitung der Inzidenz, wie bereits in vorangegangenen Verfahren in der AML akzeptiert, auf Basis öffentlich verfügbarer Daten des Robert Koch-Instituts, des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts erfolgen (16).</p> <p>Zum Schritt „Infragekommen einer intensiven Chemotherapie“:</p> <p>Aus Sicht von Daiichi Sankyo sollte die AMLSG-BiO-Registerstudie nicht als Quelle für den Anteil der Patient*innen, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, herangezogen werden. In der Studie liegt der Anteil an inzidenten AML-Patient*innen, die eine intensive Chemotherapie erhalten haben, bei 71,1% (14). Da im AMLSG-BiO-Register Patient*innen höheren Alters, für die eine</p> |   |

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|------------------|--|--|
|                  | <p>intensive Chemotherapie eher nicht geeignet ist, im Vergleich zu anderen bevölkerungsbasierten Krebsregistern unterrepräsentiert sind, ist der Anteil von 71,1% vom IQWiG in vergangenen Verfahren als tendenziell überschätzt eingestuft worden, so dass diese Studie aus Sicht von Daiichi Sankyo nicht herangezogen werden sollte (17).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u><br/>Die Größenordnung der GKV-Zielpopulation von 293 bis 405 Patient*innen ist plausibel. Die Obergrenze stellt keine Unterschätzung dar.</p>   |  |
| II.13 –<br>II.23 | <p><b>2. Die Arzneimittelkosten sind patientenindividuell unterschiedlich</b></p> <p><u>Anmerkung:</u><br/>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass die Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT bei der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie in der Unter- bzw. Obergrenze teils unter- bzw. überschätzt sind.</p> <p><u>Position Daiichi Sankyo:</u><br/>Die Abweichungen in den Arzneimittelkosten basieren auf unterschiedlichen Vorgehen bei der Berechnungsweise. Für die</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Therapiekosten</u><br/>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2024).</p> <p>Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen</p> |



Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>einzelnen Therapiephasen wurde jeweils mit einer Spanne der Anzahl der Behandlungen pro Jahr gerechnet. Insgesamt sind die Unterschiede in den Arzneimittelkosten zu einem überwiegenden Teil auf die patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern zurückzuführen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u><br/>Keine</p> | <p>empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. Daiichi Sankyo, Inc. CLINICAL STUDY PROTOCOL A PHASE 3, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED 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 2021.
2. 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.
3. Fey MF, Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013; 24 Suppl 6: vi138-43.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien H-F, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel, *Blood* 2017; 129: 424–447.
5. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, Bhatt V, Bixby D, Blum W, Coutre SE, Lima M de, Fathi AT, Fiorella M, Foran JM, Gore SD, Hall AC, Kropf P, Lancet J, Maness LJ, Marcucci G, Martin MG, Moore JO, Olin R, Peker D, Pollyea DA, Pratz K, Ravandi F, Shami PJ, Stone RM, Strickland SA, Wang ES, Wieduwilt M, Gregory K, Ogba N. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2017; 15: 926–957.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Akute Myeloide Leukämie (AML) (Stand: 08/2023), [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@_@guideline/html/index.html), 21.05.2024.
7. 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 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN, *Blood* 2022; 140: 1345–1377.
8. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020; 31: 697–712.
9. Food and Drug Administration (FDA). NDA APPROVAL Midostaurin. NDA 207997, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2017/207997Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2017/207997Orig1s000ltr.pdf), 07.05.2024.

10. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 18.9.2017 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Rydapt - Midostaurin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. C(2017)6429 (final), [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138684/dec\\_138684\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138684/dec_138684_de.pdf), 08.05.2024.
11. Novartis Pharma GmbH (Novartis). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Midostaurin (Rydapt®), [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7117/2023\\_11\\_13\\_Modul4A\\_Midostaurin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7117/2023_11_13_Modul4A_Midostaurin.pdf), 08.05.2024.
12. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Indirekter Vergleich zwischen Quizartinib und Midostaurin, QuANTUM-First vs. RATIFY 2024.
13. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Programmcode für den indirekten Vergleich Quizartinib vs. Midostaurin 2024.
14. 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.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Midostaurin (akute myeloische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7119/2023-11-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Midostaurin\\_D-991.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7119/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Midostaurin_D-991.pdf), 21.05.2024.
16. 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 (rezidivierte 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), 21.05.2024.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ivosidenib (akute myeloische Leukämie) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6858/2023-07-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Ivosidenib\\_D-954.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6858/2023-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ivosidenib_D-954.pdf), 21.05.2024.

## 5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

|                   |                             |
|-------------------|-----------------------------|
| Datum             | 15. Mai 2024                |
| Stellungnahme zu  | Quizartinib/VANFLYTA®       |
| Stellungnahme von | <i>Novartis Pharma GmbH</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p><i>Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.</i></p>   | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Stationäre Behandlungen</u></p>   |
| <p><b>Kosten der allogenen Stammzelltransplantation</b></p> <p>In Modul 3 des Dossiers zu Quizartinib wurden bei den Kosten der allogenen Stammzelltransplantation die Kosten für die Spende von Stammzellen oder den Fremdbezug von Stammzellen sowie die Kosten für die Stammzelltransplantation berücksichtigt (1). Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) keinen Betrag für die Stammzellspendersuche ansetzt und der Vergütungssatz je nach Krankenkasse unterschiedlich sei.</p> <p>Novartis möchte hierzu ergänzend anmerken, dass in Modul 3 des Dossiers zu Midostaurin in der Indikation AML für die Suche nach einem geeigneten Spender für die allogene Stammzelltransplantation ein Pauschalbetrag in Höhe von 6.600,00 € angesetzt wurde (2). Novartis ist der Ansicht, dass dieser Kostenpunkt ebenfalls in die Gesamtkosten für die allogene Stammzelltransplantation einfließen sollte. Die Spanne der Gesamtkosten für die allogene Stammzelltransplantation würde somit um 6.600,00 € höher ausfallen als im Dossier zu Quizartinib angegeben (61.775,55 € – 170.472,06 € vs. 55.175,55 € – 163.872,06 €).</p> | <p>Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2024 (4 210,59 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (seit dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p><b>Inzidenz der AML in Deutschland</b></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die Untergrenze der vom pU ermittelten Anzahl an Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet sei und dass die Obergrenze tendenziell unterschätzt sei.</p> <p>Novartis möchte in diesem Kontext darauf hinweisen, dass sich eine genaue Bestimmung der Inzidenz der AML in Deutschland schwierig gestaltet. Pädiatrische Fälle werden im Deutschen Kinderkrebsregister dokumentiert, ein zentrales Register zur Erfassung der Fälle bei Erwachsenen existiert nicht. Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) liegen ausschließlich für die Gesamtheit der Leukämiefälle vor. Weitere Angaben aus der Literatur zur Inzidenz der AML in Deutschland basieren lediglich auf Schätzungen und unterliegen daher einer großen Unsicherheit und Schwankungsbreite.</p> <p>Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen, hat Novartis im Dossier zu Midostaurin eine Spanne für die Inzidenz der AML in Deutschland von 3.035 – 7.071 erwachsenen Patienten angegeben. Die Untergrenze der AML-Inzidenz wurde aus Daten des ZfKD/ Robert Koch Instituts (RKI) entnommen. Es ergibt sich ein AML-Anteil (ICD-10 C92.0) an allen Leukämien (ICD-10 C91-C95) von insgesamt 23 %, davon 27 % bei Frauen und 22 % bei Männern. Diese Daten entsprechen den Angaben zur Untergrenze aus Modul 3 im Dossier von Quizartinib. Für die Ermittlung der Obergrenze wurde zusätzlich eine Analyse von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt, um die Inzidenz der AML abzuschätzen. In dieser Analyse ergab sich eine Inzidenz der AML in Deutschland von 7.071 erwachsenen Patienten (2). Die Angabe zur Obergrenze, welche sich</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Midostaurin zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 2. Mai 2024).</p> <p>Zusätzlich erscheint hinsichtlich bestehender Unsicherheiten für die Untergrenze der Zielpopulation als auch für die Spanne zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie infrage kommt, die Herleitung der Patientenzahlen im Verfahren zu Midostaurin geeigneter.</p> <p>Da die Behandlung mit Quizartinib beschränkt ist auf Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation wird eine Eingrenzung der Zielpopulation unter Anwendung der im Dossier zu Quizartinib angegebenen Spanne von 18,9 % bis 23,3 % veranschlagt. Dabei ist zu beachten, dass auch diese Spanne hinsichtlich Ober- und Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet ist.</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |  |                                     |  |  |                          |                  |  |                                     |  |                                |  |  |  |  |             |                               |   |    |    |
|--|---|--|-------------------------------------|--|--|--------------------------|------------------|--|-------------------------------------|--|--------------------------------|--|--|--|--|-------------|-------------------------------|---|----|----|
| <p>aus der Routinedatenanalyse ergibt, ist höher als die Angabe zur Obergrenze aus Modul 3 zum Quizartinib-Dossier (7.071 vs. 3.205) (1, 2). Es könnte folglich sein, dass die Inzidenz der AML in Wirklichkeit höher ausfällt als im Dossier zu Quizartinib angegeben.</p>  |   |  |                                     |  |  |                          |                  |  |                                     |  |                                |  |  |  |  |             |                               |   |    |    |
| <p><b>Anzahl an Zyklen für die Verabreichung von Midostaurin in der Konsolidierungstherapie</b></p> <p>Der pU setzt im Dossier zu Quizartinib bei Midostaurin 1 – 4 Zyklen in der Konsolidierungstherapie an (1). Im IQWiG-Bericht wird angemerkt, dass der pU für Midostaurin in der Konsolidierungstherapie eine zu niedrige Anzahl an Zyklen für die Untergrenze ansetzt und daher die Arzneimittelkosten der Konsolidierungstherapie für die Untergrenze unterschätzt seien.</p> <p>Novartis möchte hierzu ergänzend auf das Dossier zu Midostaurin und den dazugehörigen G-BA-Beschluss verweisen. Im Dossier zu Midostaurin wurden 4 Zyklen für die Konsolidierungstherapie angesetzt und diese Angabe wurde in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA bestätigt (2, 3).</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Behandlungsdauer:</u></p> <table border="1" data-bbox="1128 786 2063 1165"> <thead> <tr> <th data-bbox="1128 786 1382 999">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1382 786 1550 999">Behandlungsmodus</th> <th data-bbox="1550 786 1749 999">Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th> <th data-bbox="1749 786 1870 999">Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)</th> <th data-bbox="1870 786 2063 999">Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" data-bbox="1128 999 2063 1050"><b>Konsolidierungstherapie</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 1050 1382 1165">Midostaurin</td> <td data-bbox="1382 1050 1550 1165">Tag 8 - 21:<br/>28-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="1550 1050 1749 1165">4</td> <td data-bbox="1749 1050 1870 1165">14</td> <td data-bbox="1870 1050 2063 1165">56</td> </tr> </tbody> </table> |  |                                     |  |  | Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr | <b>Konsolidierungstherapie</b> |  |  |  |  | Midostaurin | Tag 8 - 21:<br>28-Tage-Zyklus | 4 | 14 | 56 |
| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus  | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr |  |                          |                  |  |                                     |  |                                |  |  |  |  |             |                               |   |    |    |
| <b>Konsolidierungstherapie</b>   |   |  |                                     |  |  |                          |                  |  |                                     |  |                                |  |  |  |  |             |                               |   |    |    |
| Midostaurin  | Tag 8 - 21:<br>28-Tage-Zyklus   | 4  | 14                                  | 56   |  |                          |                  |  |                                     |  |                                |  |  |  |  |             |                               |   |    |    |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |



## Literaturverzeichnis

1. Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 3 A. Quizartinib (VANFLYTA) - Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie mit FLT3-ITD-Mutation Stand: 30.01.2024. 2024 [Zugriff am 10.05.2024]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7440/2024\\_01\\_30\\_Modul3A\\_Quizartinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7440/2024_01_30_Modul3A_Quizartinib.pdf).
2. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Midostaurin (Rydapt®) - Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen. 2023 [Zugriff am 10.05.2024]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7116/2023\\_11\\_13\\_Modul3A\\_Midostaurin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7116/2023_11_13_Modul3A_Midostaurin.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze: akute myeloische Leukämie (AML), FLT3-Mutation) vom 2. Mai 2024. 2024 [Zugriff am 14.05.2024]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10458/2024-05-02\\_AM-RL-XII\\_Midostaurin\\_D-991\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10458/2024-05-02_AM-RL-XII_Midostaurin_D-991_TrG.pdf).

### 5.3 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

|                   |                             |
|-------------------|-----------------------------|
| Datum             | 23. Mai 2024                |
| Stellungnahme zu  | Quizartinib/Vanflyta        |
| Stellungnahme von | <i>Astellas Pharma GmbH</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Die Astellas Pharma GmbH nimmt Stellung zu der am 02. Mai 2024 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Quizartinib für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FMS-like-Tyrosine-Kinase(FLT3)-Mutation aufweisen, mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie.</p> <p>Astellas ist Zulassungsinhaber von Gilteritinib (Xospata), was im folgenden Anwendungsgebiet zugelassen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation<br/>A.</li></ul> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u></p> <p>Hinsichtlich der Erhaltungstherapie ist laut vorliegender Evidenz zunächst zu unterscheiden, ob Patientinnen und Patienten in der vorangehenden Konsolidierungstherapie eine allogene Stammzelltransplantation oder eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Für die Erhaltungstherapie von Patientinnen und Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, stehen die beiden zugelassenen Behandlungsoptionen Midostaurin und Azacitidin zur Verfügung. Auch liegt von der AkdÄ eine schriftliche Äußerung vor, in der ausgeführt wird, dass als Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, bei denen keine allogene Stammzelltransplantation geplant ist, die Behandlungsoptionen Midostaurin und Azacitidin infrage kommen. Hierbei werden beide Therapieoptionen unabhängig von dem Einsatz von Midostaurin in den vorherigen Behandlungsphasen empfohlen. Hintergrund ist bezüglich Azacitidin eine randomisierte vergleichende Studie in der ein Überlebensvorteil auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-positiver AML festgestellt werden konnte.</p> |

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | <p>Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Erhaltungstherapie der AML nach einer Stammzelltransplantation nicht zugelassen.</p> <p>Im Rahmen von zwei Phase III-Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib gegenüber beobachtendem Abwarten das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden.</p> <p>Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V kommt Sorafenib unter Verweis auf die benannten Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, infrage.</p> <p>Bei der abgrenzbaren Gruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation in der Konsolidierung ist der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig.</p> |

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation zu beauftragen.</p> <p>Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>Im Ergebnis bestimmt der G-BA hinsichtlich der Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, wobei Azacitidin, Midostaurin und Sorafenib unter Berücksichtigung der Klammerzusätze als Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet werden.</p> |



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| S. I.7          | <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für den Wirkstoff Quizartinib (Vanflyta) im Rahmen des am 01.02.2024 gestarteten frühen Nutzenbewertungsverfahren lautet:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>eine Induktionschemotherapie:</u><ul style="list-style-type: none"><li>• Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin</li></ul></li><br/><li>• <u>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:</u><p>B. eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit von der Subform der AML, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten</p></li><br/><li>• <u>gefolgt von einer Erhaltungstherapie:</u><p>C. eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p><ul style="list-style-type: none"><li>• Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li><li>• Midostaurin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li></ul></li></ul> |   |

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie</li> </ul> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Aus Sicht von Astellas ist die Festlegung der Erhaltungstherapie aus verschiedenen Gründen nicht sachgerecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation)</b></li> </ul> <p>Die Zulassung von Sorafenib (Nexavar) umfasst die Behandlung des Leberzellkarzinoms, des Nierenzellkarzinoms und des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms [1]. Für die Erhaltungstherapie nach einer allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit AML mit FLT3-ITD Mutation in erster kompletter Remission (CR1) ist Sorafenib dagegen nicht zugelassen. Entsprechend des ersten Kriteriums gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO zur Bestimmung der zVT („sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben“) kann Sorafenib somit nicht als zVT in Frage kommen.</p> |   |



- o **Midostaurin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)**

Die Einschränkung, dass Midostaurin in der Erhaltungstherapie nur bei Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, entspricht nicht der zugelassenen Indikation von Midostaurin [2].

Darüber hinaus empfiehlt die ELN-Leitlinie die Anwendung von Midostaurin als die Erhaltungstherapie auch für Patienten nach allogener Stammzelltransplantation, die während der Induktions- und Konsolidierungsphase bereits Midostaurin erhalten haben [2,3].

**Vorgeschlagene Änderung:**

Die Astellas Pharma GmbH befürwortet die Festlegung der zVT in der Erhaltungsphase auf folgenden Wortlaut:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.

Hintergrund sind die oben genannten Gründe im Hinblick auf Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption sowie der Möglichkeit des patientenindividuellen Einsatzes von Midostaurin in der Erhaltungsphase, was sich durch eine Konkretisierung in der Beschreibung der Erhaltungstherapie nicht sachgerecht abbilden lässt.

## Literaturverzeichnis

[1] Bayer Vital GmbH. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/009821>, aufgerufen am 15.05.2024

[2] Novartis Pharma GmbH (Novartis). Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln. Stand: Juli 2023, Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rydapt-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_de.pdf). aufgerufen am: 15.05.2024

[3] 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 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN, Blood 2022; 140: 1345–1377

#### 5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 23. Mai 2024  |
| Stellungnahme zu  | Quizartinib/Vanflyta im Anwendungsgebiet akute myeloische Leukämie, FLT3-ITD-positiv<br>Vorgangsnummer: 2024-02-01-D-1038 |
| Stellungnahme von | <i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>   |

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
|                      |   |
|                      |   |
|                      |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite,<br>Zeile       | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------------|---|--|
| IQWiG<br>Seite<br>I.7 | <p><b>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie</b><br/><u>Anwendungsgebiet</u></p> <p>Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3- ITD-positiv ist, in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie.</p> <p>Der G-BA bestimmt für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eine Induktionschemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin</li> </ul> </li> <li>- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit von der Subform der AML, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten</li> </ul> <p>E.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u></p> <p>Hinsichtlich der Erhaltungstherapie ist laut vorliegender Evidenz zunächst zu unterscheiden, ob Patientinnen und Patienten in der vorangehenden Konsolidierungstherapie eine allogene Stammzelltransplantation oder eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Für die Erhaltungstherapie von Patientinnen und Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, stehen die beiden zugelassenen Behandlungsoptionen Midostaurin und Azacitidin zur Verfügung. Auch liegt von der AkdÄ eine schriftliche Äußerung vor, in der ausgeführt wird, dass als Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, bei denen keine allogene Stammzelltransplantation geplant ist, die Behandlungsoptionen Midostaurin und Azacitidin infrage kommen. Hierbei werden beide Therapieoptionen unabhängig von dem Einsatz von Midostaurin in den vorherigen Behandlungsphasen empfohlen. Hintergrund ist</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>- gefolgt von einer Erhaltungstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li> <li>▪ Midostaurin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist)</li> <li>▪ Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie.</p> <p>BMS weist darauf hin, dass sich die Auswahl von Azacitidin im Rahmen einer Erhaltungstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Zulassungsstatus auf <u>orales</u> Azacitidin (Onureg®) beschränken sollte: <i>„Onureg ist indiziert für die Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine komplette Remission (complete remission, CR) oder eine komplette Remission mit unvollständiger Regeneration des Blutbildes (complete remission with incomplete blood count recovery, CRi) nach einer Induktionstherapie mit oder ohne Konsolidierungstherapie erreicht haben und die nicht für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) geeignet sind, einschließlich derer, die sich dagegen entschieden haben.“</i></p> | <p>bezüglich Azacitidin eine randomisierte vergleichende Studie in der ein Überlebensvorteil auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-positiver AML festgestellt werden konnte.</p> <p>Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Erhaltungstherapie der AML nach einer Stammzelltransplantation nicht zugelassen.</p> <p>Im Rahmen von zwei Phase III-Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib gegenüber beobachtendem Abwarten das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden.</p> <p>Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V kommt Sorafenib unter Verweis auf die benannten Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer</p> |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg Azacitidin einmal täglich oral. Jeder Wiederholungszyklus besteht aus einem Behandlungszeitraum von 14 Tagen, gefolgt von einem behandlungsfreien Zeitraum von 14 Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus). Weiterhin sollte die Behandlung mit oralem Azacitidin fortgesetzt werden, solange nicht mehr als 15 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark beobachtet werden oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt (siehe Hinweise zur Modifizierung des Einnahmeplans bei einem Rezidiv) [1].</p> <p>Dieser Sachverhalt sollte in der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie klargestellt und berücksichtigt werden.</p> | <p>Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, infrage.</p> <p>Bei der abgrenzbaren Gruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation in der Konsolidierung ist der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig.</p> <p>Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation zu beauftragen.</p> <p>Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für</p> |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.<br><br>Im Ergebnis bestimmt der G-BA hinsichtlich der Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, wobei Azacitidin, Midostaurin und Sorafenib unter Berücksichtigung der Klammerzusätze als Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet werden. |

### Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Onureg® 200mg / 300mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 21.05.2024].  
URL: <http://www.fachinfo.de>.



## 5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 23.05.2024   |
| Stellungnahme zu  | Quizartinib (Vanflyta)   |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br/>Hausvogteiplatz 13<br/>10117 Berlin<br/>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                       |
|---|---|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2024 eine Nutzenbewertung zu Quizartinib (Vanflyta) von Daiichi Sankyo Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Quizartinib wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die FLT3- ITD-positiv ist, in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• eine Induktionschemotherapie:<br/>Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin</li><li>• gefolgt von einer Konsolidierungstherapie:<br/>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin in Kombination mit Midostaurin) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten.</li><li>• gefolgt von einer Erhaltungstherapie:<br/>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</li></ul> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                       |
|---|---|
| <p>Azacitidin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)</p> <p>Midostaurin (nur für Personen, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet sind)</p> <p>Sorafenib (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation)</p> <p>unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies unter anderem mit einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens um 16,8 Monate und einer deutlichen Verbesserung des Therapieansprechens mit einer Verlängerung der rückfallfreien Zeit um 25,7 Monate vor dem Hintergrund des potenziell kurativen Therapieansatzes.</p> |   |
| <p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO:</p>   | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden. |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

**Literatur:**

## 5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

|                   |                         |
|-------------------|-------------------------|
| Datum             | 23. Mai 2024            |
| Stellungnahme zu  | Quizartinib (Vanflyta®) |
| Stellungnahme von | <i>DGHO</i>             |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung  |   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                     |              |                     |       |  |              |                     |              |                     |   |   |              |         |              |   |  |  |  |  |
|---|---|---|---------------------|--------------|---------------------|-------|--|--------------|---------------------|--------------|---------------------|---|---|--------------|---------|--------------|---|--|--|--|--|
| <p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Quizartinib ist ein weiteres Verfahren bei der FLT3mut Akuten Myeloischen Leukämie (AML), hier begrenzt auf Pat. mit FLT3-ITD. Quizartinib ist in Kombination mit einer Cytarabin- und Anthrazyklin-haltigen Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie sowie als Mono-Erhaltungstherapie zugelassen bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter, FLT3-ITD-positiver AML. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b><i>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Quizartinib</i></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td> <u>Induktionstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytarabin / Daunorubicin / Midostaurin</li> </ul> <u>Konsolidierungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie / Midostaurin oder</li> <li>• allo SZT</li> </ul> <u>Erhaltungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azaciditin (für allo SZT nicht geeignet)</li> <li>• Midostaurin (für allo SZT nicht geeignet)</li> <li>• Sorafenib (nach allo SZT)</li> </ul> </td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> |   | Subgruppe   | ZVT                 | pU           |                     | IQWiG |  | Zusatznutzen | Ergebnis-Sicherheit | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit | - | <u>Induktionstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytarabin / Daunorubicin / Midostaurin</li> </ul> <u>Konsolidierungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie / Midostaurin oder</li> <li>• allo SZT</li> </ul> <u>Erhaltungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azaciditin (für allo SZT nicht geeignet)</li> <li>• Midostaurin (für allo SZT nicht geeignet)</li> <li>• Sorafenib (nach allo SZT)</li> </ul> | beträchtlich | Hinweis | nicht belegt | - | Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |  |  |  |
| Subgruppe   | ZVT   |   |                     | pU           |                     | IQWiG |  |              |                     |              |                     |   |   |              |         |              |   |  |  |  |  |
|   |   | Zusatznutzen  | Ergebnis-Sicherheit | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit |       |  |              |                     |              |                     |   |   |              |         |              |   |  |  |  |  |
| -   | <u>Induktionstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytarabin / Daunorubicin / Midostaurin</li> </ul> <u>Konsolidierungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie / Midostaurin oder</li> <li>• allo SZT</li> </ul> <u>Erhaltungstherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azaciditin (für allo SZT nicht geeignet)</li> <li>• Midostaurin (für allo SZT nicht geeignet)</li> <li>• Sorafenib (nach allo SZT)</li> </ul> | beträchtlich  | Hinweis             | nicht belegt | -                   |       |  |              |                     |              |                     |   |   |              |         |              |   |  |  |  |  |
| <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>   |   |   |                     |              |                     |       |  |              |                     |              |                     |   |   |              |         |              |   |  |  |  |  |

Stellungnehmer: DGHO

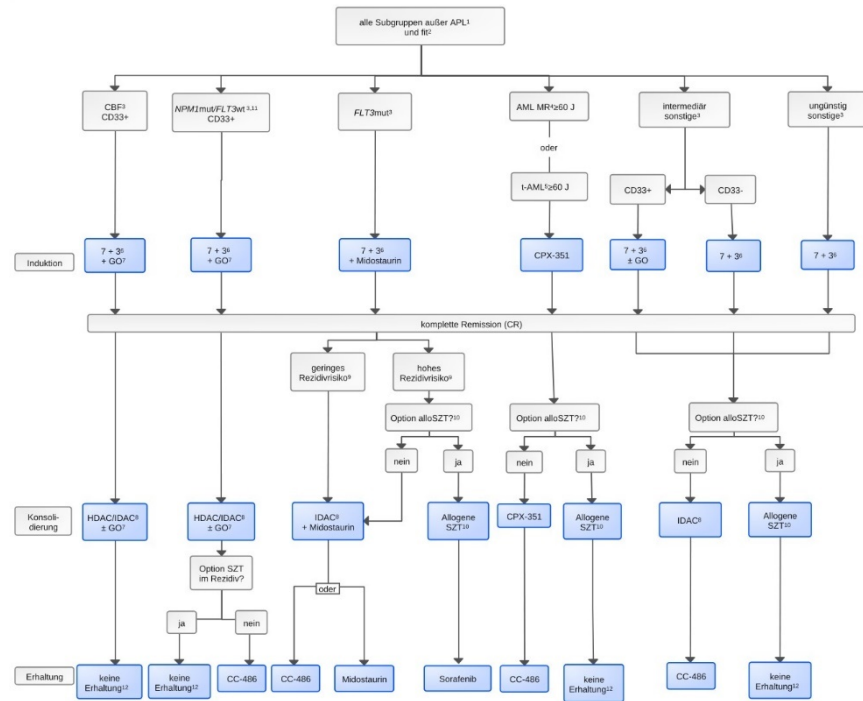
| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |
|---|--|
| <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht in diesem Verfahren dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Fachgesellschaft.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung von Quizartinib bei der AML ist QuANTUM-First, eine multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten im Alter zwischen 18-75 Jahren mit Nachweis einer FLT3-ITD.</li> <li>• In QuANTUM-First führte Quizartinib in Kombination mit Cytarabin/Daunorubicin in der Induktionstherapie, in Kombination mit Hochdosis-Cytarabin in der Konsolidierung und als Einzelsubstanz in einer bis zu dreijährigen Erhaltungstherapie gegenüber Placebo zur Senkung der Rezidivrate sowie zur statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt auf die Überlebenszeit ist nachhaltig mit Steigerung der Überlebensrate nach 48 Monaten.</li> <li>• Fast alle schweren Nebenwirkungen der Kombinationstherapie mit Quizartinib sind auf die intensive Chemotherapie zurückzuführen. Erhöht gegenüber Placebo war die Rate schwerer Neutropenien. Erhöht ist auch die Abbruchrate aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse.</li> </ul> <p>Quizartinib ist jetzt eine weitere Option zur Therapie von Pat. mit FLT3-ITD positiver AML. Daten zum direkten Vergleich gegenüber anderen Optionen, insbesondere gegenüber Midostaurin, liegen nicht vor.</p> |  |
| <p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach den WHO-/ICC-Klassifikationen anhand zytomorphologischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika. Therapieentscheidungen werden nach Krankheitsbiologie, Komorbidität und den Therapiezielen der einzelnen</p>  | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |



Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|--|--|
| Patientinnen und Patienten (Pat.) ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Pat. kurativ [1 - 4].   |  |
| <p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Prognose der AML hat sich seit den 70er Jahren stetig verbessert. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Ein aktueller Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [3].</p> <p><b>Abbildung 1: Therapie der akuten myeloischen Leukämie [3]</b></p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

## Therapie - Algorithmus für die initiale Entscheidung bei Erstdiagnose



### Legende:

■ kurative intendierte Therapie;

<sup>1</sup> APL - Akute Promyelozytäre Leukämie ausgeschlossen

<sup>2</sup> fit für intensive Therapie, Orientierung am ECOG Status und Komorbidität

<sup>3</sup> siehe Tabelle 5 [30]

<sup>4</sup> AML MR: nach Wegfall der AML-MRC-Subgruppe in den Revisionen der AML-Definitionen von WHO und ICC entspricht die Indikationsgruppe für CPX-351 bei Myelodysplasie-assoziiertes AML größtenteils der Entität „AML Myelodysplasie-assoziiert (AML-MR)“ nach WHO 2022 bzw. den Entitäten „AML mit Myelodysplasie-assoziierten Genmutationen“, „AML mit Myelodysplasie-assoziierten zytogenetischen Veränderungen“ sowie „AML mit Progression aus MDS oder MDS/MPN“ nach ICC 2022

Retrospektive Analysen deuten auf eine Wirksamkeit von CPX-351 auch bei Pat. <60 Jahre hin, eine Überlegenheit ist bislang prospektiv nicht gezeigt worden

<sup>5</sup> t-AML - Therapie-assoziiertes AML

<sup>6</sup> 7+3 - Therapieschema mit Ara-C an 7 Tagen, Daunorubicin an 3 Tagen

<sup>7</sup> GO - Gemtuzumab Ozogamicin nicht empfohlen bei Pat. >70 Jahre

<sup>8</sup> HDAC - hochdosierte Ara-C; IDAC - intermediär dosierte Ara-C;

<sup>9</sup> geringes Rezidivrisiko: FLT3-ITDlow + NPM1mut ohne relevante MRD (messbare Resterkrankung, measurable residual disease) oder FLT3-TKD + NPM1mut ohne relevante MRD. Hohes Rezidivrisiko: FLT3-ITDlow+NPM1mut mit relevanter MRD oder FLT3-TKD+NPM1mut mit relevanter MRD oder FLT3-ITDhigh+NPM1mut oder FLT3-ITD+NPM1wt

<sup>10</sup> allo SZT - allogene Stammzelltransplantation

<sup>11</sup> diese Empfehlung schließt bZIP inframe CEBPA-mutierte Pat. ein

<sup>12</sup> nach Möglichkeit MRD-Monitoring

Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)           |   |                |   |   |  |  |                    |   |   |     |   |   |  |  |
|---|---|---|----------------|---|---|--|--|--------------------|---|---|-----|---|---|--|--|
| <p>Standardtherapie bei jüngeren und fitten Pat. mit FLT3-Tandemduplikation (FLT3-ITD) ist die Kombination einer konventionellen Induktionstherapie mit Midostaurin, in der Konsolidierung wird Midostaurin fortgeführt [5, 6]. Für die Erhaltungstherapie stehen Midostaurin oder orales Azacitidin (CC-486) zur Verfügung [7]. Für Pat. mit FLT3-ITD-Mutation, die allogent Stammzelltransplantiert werden, wird nachfolgend eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib empfohlen [8, 9]. Das Verfahren zum ‚regulären‘ Off-Label-Use von Sorafenib wurde vom G-BA eröffnet und wird derzeit von der Expertengruppe Off-Label beim BfArM bearbeitet.</p> <p>Quizartinib ist ein niedermolekularer, hoch selektiver und reversibler Rezeptortyrosinkinase (RTK)-Inhibitor. Quizartinib und sein Hauptmetabolit binden mit hoher Affinität kompetitiv und nichtkovalent an die Adenosintriphosphat (ATP)-Domäne der FLT3-Tyrosinkinase. Sie wird dadurch in ihrer inaktiven Konformation stabilisiert und in Ihrer Funktion gehemmt. Die Halbwertszeit beträgt über 24 Stunden.</p> <p>Studiendaten zu Quizartinib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Quizartinib bei der Akuten Myeloischen Leukämie</b></p> <table border="1" data-bbox="163 1023 1361 1300"> <thead> <tr> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>CR<sup>2</sup></th> <th>EFÜ<sup>3</sup><br/>(HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup><br/>(HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>QuANTUM-First [10]</td> <td>Standard-Induktion,<br/>Konsolidierung,<br/>Erhaltung + Placebo</td> <td>Standard- Induktio,<br/>Konsolidierung,<br/>Erhaltung + Quizartinib</td> <td>539</td> <td>64,9 vs 71,6<sup>6</sup><br/><br/>p = 0,0912</td> <td>0,71 vs 0,03<br/><br/>0,927<br/><br/>n. s.<sup>8</sup></td> <td>15,1 vs 31,9<br/><br/>0,780<sup>8</sup><br/><br/>p = 0,0324</td> </tr> </tbody> </table> | Risikogruppe  | Kontrolle   | Neue Therapie  | N <sup>1</sup>                              | CR <sup>2</sup>                                     | EFÜ <sup>3</sup><br>(HR <sup>4</sup> )                   | ÜLZ <sup>5</sup><br>(HR <sup>4</sup> ) | QuANTUM-First [10] | Standard-Induktion,<br>Konsolidierung,<br>Erhaltung + Placebo | Standard- Induktio,<br>Konsolidierung,<br>Erhaltung + Quizartinib | 539 | 64,9 vs 71,6 <sup>6</sup><br><br>p = 0,0912 | 0,71 vs 0,03<br><br>0,927<br><br>n. s. <sup>8</sup> | 15,1 vs 31,9<br><br>0,780 <sup>8</sup><br><br>p = 0,0324 |  |
| Risikogruppe  | Kontrolle   | Neue Therapie   | N <sup>1</sup> | CR <sup>2</sup>                             | EFÜ <sup>3</sup><br>(HR <sup>4</sup> )              | ÜLZ <sup>5</sup><br>(HR <sup>4</sup> )                   |  |                    |   |   |     |   |   |  |  |
| QuANTUM-First [10]  | Standard-Induktion,<br>Konsolidierung,<br>Erhaltung + Placebo | Standard- Induktio,<br>Konsolidierung,<br>Erhaltung + Quizartinib | 539            | 64,9 vs 71,6 <sup>6</sup><br><br>p = 0,0912 | 0,71 vs 0,03<br><br>0,927<br><br>n. s. <sup>8</sup> | 15,1 vs 31,9<br><br>0,780 <sup>8</sup><br><br>p = 0,0324 |  |                    |   |   |     |   |   |  |  |

Stellungnehmer: DGHO

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> CR/CRi – Rate kompletter Remissionen plus der Rate kompletter Remissionen ohne vollständige hämatologische Regeneration; <sup>3</sup> EFÜ – ereignisfreies Überleben, in Monaten; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b>; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Quizartinib wurde von der FDA im Juli 2023, von der EMA im November 2023 zugelassen.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p><b>4. Dossier und Bewertung von Quizartinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:</p> <p><u>Induktionstherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cytarabin / Daunorubicin / Midostaurin</li> </ul> <p><u>Konsolidierungstherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chemotherapie / Midostaurin oder</li> <li>○ allo SZT</li> </ul> <p><u>Erhaltungstherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Midostaurin (für allo SZT nicht geeignet)</li> <li>○ orales Azacitin (für allo SZT nicht geeignet)</li> <li>○ Sorafenib (nach allo SZT)</li> </ul> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In einer erneute Nutzenbewertung von Midostaurin aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Midostaurin nicht belegt ist, da für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (Beschluss vom 2. Mai 2024).</p> <p>[...]</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u></p> <p>Hinsichtlich der Erhaltungstherapie ist laut vorliegender Evidenz zunächst zu unterscheiden, ob Patientinnen und Patienten in der vorangehenden Konsolidierungstherapie eine allogene</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Diese Festlegungen sind inhaltlich korrekt und entsprechen den Empfehlungen der Fachgesellschaft. Formal gibt es zwei Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Midostaurin hat aktuell in einem erneuten Verfahren der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation die Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“ erhalten.</li> <li>- Das Verfahren von G-BA und BfArM zur Anerkennung des Off-Label-Use von Sorafenib in dieser Indikation ist noch nicht abgeschlossen, d.h. es gibt derzeit keine zugelassene Vergleichstherapie für die Erhaltungstherapie nach allo SZT.</li> </ul> | <p>Stammzelltransplantation oder eine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Für die Erhaltungstherapie von Patientinnen und Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, stehen die beiden zugelassenen Behandlungsoptionen Midostaurin und Azacitidin zur Verfügung. Auch liegt von der AkdÄ eine schriftlichen Äußerung vor, in der ausgeführt wird, dass als Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten, bei denen keine allogene Stammzelltransplantation geplant ist, die Behandlungsoptionen Midostaurin und Azacitidin infrage kommen. Hierbei werden beide Therapieoptionen unabhängig von dem Einsatz von Midostaurin in den vorherigen Behandlungsphasen empfohlen. Hintergrund ist bezüglich Azacitidin eine randomisierte vergleichende Studie in der ein Überlebensvorteil auch für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-positiver AML festgestellt werden konnte.</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Erhaltungstherapie der AML nach einer Stammzelltransplantation nicht zugelassen.</p> <p>Im Rahmen von zwei Phase III-Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Sorafenib gegenüber beobachtendem Abwarten das Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden.</p> <p>Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V kommt Sorafenib unter Verweis auf die benannten</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>Studien zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, infrage.</p> <p>Bei der abgrenzbaren Gruppe der Patientinnen und Patienten mit FLT3-ITD-Mutation nach allogener Stammzelltransplantation in der Konsolidierung ist der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig.</p> <p>Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2022 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Sorafenib in der Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und einer FLT3-ITD-Mutation zu beauftragen.</p> <p>Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau</p> |



Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Sorafenib in Abwesenheit anderer zugelassener Arzneimittel konkret für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>Im Ergebnis bestimmt der G-BA hinsichtlich der Erhaltungstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, wobei Azacitidin, Midostaurin und Sorafenib unter Berücksichtigung der Klammerzusätze als Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet werden.</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist QuANTUM-First, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Für die Studie wurden 3.468 erwachsene Pat. im Alter zwischen 18 und 75 Jahren auf das Vorhandensein von FLT3-ITD genetisch gescreent, 539 wurden randomisiert. Deutsche Zentren waren an QuANTUM-First beteiligt. Die Studie lief zwischen 9/2016 und 6/2023. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>  |
|                 | <p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war der primäre Endpunkt von QuANTUM-First. Quizartinib führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,78; p=0,324). Der Median der Gesamtüberlebenszeit wurde um 16,8 Monate verlängert. Der Effekt war nachhaltig. Nach 48 Monaten lag die Überlebensrate im Quizartinib-Arm bei 58,3%, im Placebo-Arm bei 49,3%.</p>   | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Kurzfassung der Bewertung:</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vanflyta mit dem Wirkstoff Quizartinib.</p> <p>Der Wirkstoff Quizartinib ist zugelassen in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Quizartinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie QuANTUM-First vor.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist daher nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</b></p> <p>Das ereignisfreie Überleben bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch primäres Therapieversagen (keine Remission nach Abschluss der Induktionstherapie) und Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung ein. Quizartinibe führt nicht zu einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens. Bei der Bewertung ist die hohe Rate von Ereignissen in den ersten Wochen zu berücksichtigen. Die kumulative Rezidivinzidenz nach 2 Jahren wurde von <b>43,3%</b> auf <b>31,2%</b> gesenkt.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Kurzfassung der Bewertung:</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vanflyta mit dem Wirkstoff Quizartinib.</p> <p>Der Wirkstoff Quizartinib ist zugelassen in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Quizartinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie QuANTUM-First vor.</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>Die vorgelegten Daten sind für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist daher nicht belegt.</p> |
|                 | <p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate kompletter Remissionen war einer der sekundären Endpunkte von QuANTUM-First. Die Rate kompletter Remission lag im Quizartinib-Arm mit <b>71,6</b> vs <b>64,9</b> höher als im Kontroll-Arm, aber nicht statistisch signifikant.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Kurzfassung der Bewertung:</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vanflyta mit dem Wirkstoff Quizartinib.</p>  |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>Der Wirkstoff Quizartinib ist zugelassen in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Quizartinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie QuANTUM-First vor.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist daher nicht belegt.   |
|                 | <p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in QuANTUM-First mittels der EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus erhoben. Hier zeigten sich weder beim globalen Gesundheitsstatus noch bei den Funktionsskalen statistisch signifikante Unterschiede.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Kurzfassung der Bewertung:</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vanflyta mit dem Wirkstoff Quizartinib.</p> <p>Der Wirkstoff Quizartinib ist zugelassen in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Quizartinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie QuANTUM-First vor.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist daher nicht belegt.</p> |



Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                     |                 |            |  |           |   |           |   |           |  |          |                                     |         |   |
|---|---|---|---------------------|-----------------|------------|--|-----------|---|-----------|---|-----------|--|----------|-------------------------------------|---------|---|
|   | <p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Auswertung basiert auf der Primärpublikation. Die sehr häufigen schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren im Wesentlichen auf die intensive Chemotherapie mit Cytarabin + Daunorubicin zurückzuführen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Quizartinib-Arm auftraten, waren vor allem auf die stärkere Neutropenie und deren Konsequenzen zurückzuführen. Eine gute Übersicht gibt die Aufstellung der Nebenwirkungen aus der Publikation von 2023 [10].</p> <p><b>Tabelle 3: Schwere unerwünschte Ereignisse in QuANTUM-First [10]</b></p> <table border="1" data-bbox="293 917 1375 1383"> <thead> <tr> <th></th> <th>Quizartinib (n=265)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adverse events*</td> <td>264 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Drug-related adverse events<sup>†</sup></td> <td>160 (60%)</td> </tr> <tr> <td>Grade ≥3 adverse events (including grade 5)</td> <td>244 (92%)</td> </tr> <tr> <td>Drug-related grade ≥3 adverse events<sup>†</sup> (including grade 5)</td> <td>118 (45%)</td> </tr> <tr> <td>Adverse events associated with fatal outcome</td> <td>30 (11%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 5 infections and infestations</td> <td>20 (8%)</td> </tr> </tbody> </table> |   | Quizartinib (n=265) | Adverse events* | 264 (100%) | Drug-related adverse events <sup>†</sup> | 160 (60%) | Grade ≥3 adverse events (including grade 5) | 244 (92%) | Drug-related grade ≥3 adverse events <sup>†</sup> (including grade 5) | 118 (45%) | Adverse events associated with fatal outcome | 30 (11%) | Grade 5 infections and infestations | 20 (8%) | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Kurzfassung der Bewertung:</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vanflyta mit dem Wirkstoff Quizartinib.</p> <p>Der Wirkstoff Quizartinib ist zugelassen in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Quizartinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie QuANTUM-First vor.</p> |
|   | Quizartinib (n=265)   |   |                     |                 |            |  |           |   |           |   |           |  |          |                                     |         |   |
| Adverse events*   | 264 (100%)  |   |                     |                 |            |  |           |   |           |   |           |  |          |                                     |         |   |
| Drug-related adverse events <sup>†</sup>                              | 160 (60%)   |   |                     |                 |            |  |           |   |           |   |           |  |          |                                     |         |   |
| Grade ≥3 adverse events (including grade 5)                           | 244 (92%)   |   |                     |                 |            |  |           |   |           |   |           |  |          |                                     |         |   |
| Drug-related grade ≥3 adverse events <sup>†</sup> (including grade 5) | 118 (45%)   |   |                     |                 |            |  |           |   |           |   |           |  |          |                                     |         |   |
| Adverse events associated with fatal outcome                          | 30 (11%)  |   |                     |                 |            |  |           |   |           |   |           |  |          |                                     |         |   |
| Grade 5 infections and infestations                                   | 20 (8%)   |   |                     |                 |            |  |           |   |           |   |           |  |          |                                     |         |   |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> |           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |   |
|-----------------|--|-----------|---|---|
|                 | Drug-related adverse events associated with fatal outcome <sup>†</sup>   | 4 (2%)    | Die vorgelegten Daten sind für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.  | Ein Zusatznutzen von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist daher nicht belegt. |
|                 | <b>Serious adverse events</b>  | 143 (54%) | 123 (46%)   |   |
|                 | Serious adverse events occurring in ≥3% of patients in either group  |           | Ein Zusatznutzen von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist daher nicht belegt. |   |
|                 | Febrile neutropenia  | 29 (11%)  | 22 (8%)   |   |
|                 | Pneumonia  | 17 (6%)   | 15 (6%)   |   |
|                 | Septic shock   | 11 (4%)   | 8 (3%)  |   |
|                 | Sepsis   | 10 (4%)   | 14 (5%)   |   |
|                 | Pyrexia  | 8 (3%)    | 5 (2%)  |   |
|                 | Thrombocytopenia   | 2 (1%)    | 8 (3%)  |   |
|                 | Drug-related serious adverse events <sup>†</sup>   |           | 29 (11%)  |   |
|                 | Grade 3 or 4 pancytopenia*   |           | 1 (<1%)   |   |
|                 | Grade 3 or 4 myelosuppression*   |           | 0   |   |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |
|--|---|--|------------|------------|--|------------|------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------|-----------|-----------|---------------------------------|--|--|---|-----------------------|---------|---|----------|----------|--|----------|---------|--|---------|---------|--|
|  | <p>Time to haematological recovery from C1D1 in patients with complete remission with onset of neutropenia or thrombocytopenia during induction, days</p> <table border="1" data-bbox="293 624 1599 1350"> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 624 1137 719">Time to recovery of neutropenia (absolute neutrophil count <math>\geq 1000</math> cells per <math>\text{mm}^3</math>)</td> <td data-bbox="1137 624 1375 719">36 (29–44)</td> <td data-bbox="1375 624 1599 719">29 (27–38)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 719 1137 815">Time to recovery of thrombocytopenia (platelet count <math>\geq 100\,000</math> cells per <math>\text{mm}^3</math>)</td> <td data-bbox="1137 719 1375 815">31 (28–40)</td> <td data-bbox="1375 719 1599 815">29 (26–34)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 815 1137 879">Transfusions</td> <td data-bbox="1137 815 1375 879">263 (99%)</td> <td data-bbox="1375 815 1599 879">266 (99%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 879 1137 943">Platelets</td> <td data-bbox="1137 879 1375 943">261 (98%)</td> <td data-bbox="1375 879 1599 943">263 (98%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 943 1137 1007">Packed red blood cells</td> <td data-bbox="1137 943 1375 1007">260 (98%)</td> <td data-bbox="1375 943 1599 1007">260 (97%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 1007 1599 1070">Dose modifications<sup>‡</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1070 1137 1134">Adverse events associated with discontinuation*</td> <td data-bbox="1137 1070 1375 1134">54 (20%)<sup>§</sup></td> <td data-bbox="1375 1070 1599 1134">23 (9%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1134 1137 1198">Adverse events associated with dose interruption*</td> <td data-bbox="1137 1134 1375 1198">90 (34%)</td> <td data-bbox="1375 1134 1599 1198">54 (20%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1198 1137 1262">Adverse events associated with dose reduction*</td> <td data-bbox="1137 1198 1375 1262">50 (19%)</td> <td data-bbox="1375 1198 1599 1262">17 (6%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1262 1137 1350">Dose reductions due to QT prolongation</td> <td data-bbox="1137 1262 1375 1350">10 (4%)</td> <td data-bbox="1375 1262 1599 1350">1 (&lt;1%)</td> </tr> </tbody> </table> | Time to recovery of neutropenia (absolute neutrophil count $\geq 1000$ cells per $\text{mm}^3$ ) | 36 (29–44) | 29 (27–38) | Time to recovery of thrombocytopenia (platelet count $\geq 100\,000$ cells per $\text{mm}^3$ ) | 31 (28–40) | 29 (26–34) | Transfusions | 263 (99%) | 266 (99%) | Platelets | 261 (98%) | 263 (98%) | Packed red blood cells | 260 (98%) | 260 (97%) | Dose modifications <sup>‡</sup> |  |  | Adverse events associated with discontinuation* | 54 (20%) <sup>§</sup> | 23 (9%) | Adverse events associated with dose interruption* | 90 (34%) | 54 (20%) | Adverse events associated with dose reduction* | 50 (19%) | 17 (6%) | Dose reductions due to QT prolongation | 10 (4%) | 1 (<1%) |  |
| Time to recovery of neutropenia (absolute neutrophil count $\geq 1000$ cells per $\text{mm}^3$ ) | 36 (29–44)  | 29 (27–38)   |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |
| Time to recovery of thrombocytopenia (platelet count $\geq 100\,000$ cells per $\text{mm}^3$ )   | 31 (28–40)  | 29 (26–34)   |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |
| Transfusions   | 263 (99%)   | 266 (99%)  |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |
| Platelets  | 261 (98%)   | 263 (98%)  |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |
| Packed red blood cells   | 260 (98%)   | 260 (97%)  |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |
| Dose modifications <sup>‡</sup>  |   |  |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |
| Adverse events associated with discontinuation*  | 54 (20%) <sup>§</sup>   | 23 (9%)  |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |
| Adverse events associated with dose interruption*  | 90 (34%)  | 54 (20%)   |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |
| Adverse events associated with dose reduction*   | 50 (19%)  | 17 (6%)  |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |
| Dose reductions due to QT prolongation   | 10 (4%)   | 1 (<1%)  |            |            |  |            |            |              |           |           |           |           |           |                        |           |           |                                 |  |  |   |                       |         |   |          |          |  |          |         |  |         |         |  |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile                                | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |  |  |  |         |        |  |         |         |  |
|--|--|--|--|--|--|---------|--------|--|---------|---------|--|
|  | <table border="1" data-bbox="293 528 1601 730"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 528 1137 592">Summary of early deaths<sup>¶</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 592 1137 655">Deaths within 30 days of study drug initiation</td> <td data-bbox="1137 592 1375 655">15 (6%)</td> <td data-bbox="1375 592 1601 655">9 (3%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 655 1137 730">Deaths within 60 days of study drug initiation</td> <td data-bbox="1137 655 1375 730">20 (8%)</td> <td data-bbox="1375 655 1601 730">13 (5%)</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 730 1375 836">Die Rate von Therapieabbrüchen lag unter Quizartinib höher als im Kontrollarm (20 vs 9%).</p> | Summary of early deaths <sup>¶</sup>   |  |  | Deaths within 30 days of study drug initiation | 15 (6%) | 9 (3%) | Deaths within 60 days of study drug initiation | 20 (8%) | 13 (5%) |  |
| Summary of early deaths <sup>¶</sup>           |  |  |  |  |  |         |        |  |         |         |  |
| Deaths within 30 days of study drug initiation | 15 (6%)  | 9 (3%)   |  |  |  |         |        |  |         |         |  |
| Deaths within 60 days of study drug initiation | 20 (8%)  | 13 (5%)  |  |  |  |         |        |  |         |         |  |
|  | <p data-bbox="293 852 591 884"><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p data-bbox="293 906 1308 975">Der IQWiG-Bericht fokussiert auf den fehlenden Vergleich der Daten aus QuANTUM zu RATIFY (Midostaurin).</p> <p data-bbox="293 997 869 1029">Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>  | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.   |  |  |  |         |        |  |         |         |  |
|  | <p data-bbox="293 1082 636 1114"><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p data-bbox="293 1136 1294 1241">Quizartinib wird in der Induktionstherapie regelhaft in Kombination mit Cytarabin und einem Anthrazyklin und in der Konsolidierung in Kombination mit Cytarabin eingesetzt. In der Erhaltungstherapie wird Quizartinib als Monotherapie verwendet.</p>   | <p data-bbox="1391 1082 2083 1150">Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p data-bbox="1391 1203 1935 1278"><u>zur Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p data-bbox="1391 1299 2078 1369"><u>Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist</u></p> |  |  |  |         |        |  |         |         |  |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | – Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.  |
|                 | <p><b>6. Diskussion</b></p> <p>In den letzten 10 Jahren hat es relevante Fortschritte in der Therapie der AML gegeben. Dazu gehört u. a. der Einsatz von Midostaurin bei Pat. mit FLT3-Mutationen. Die Wirksamkeit von Midostaurin hatte dazu geführt, dass Pat. mit FLT3-ITD (und ohne andere, ungünstige genetische Risikofaktoren) in den aktuellen ELN Guidelines jetzt als Intermediate-Risk Group und nicht mehr als High-Risk Group klassifiziert werden.</p> <p>Im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist insbesondere zu diskutieren:</p> <p><u>Induktionstherapie</u></p> <p>Wie bereits in dem Verfahren der erneuten Nutzenbewertung zu Midostaurin ausgeführt, war Midostaurin in den letzten Jahren zum Standard bei Pat. mit FLT3-Mutationen geworden, einschl. Pat. mit FLT3-ITD. Midostaurin führte in RATIFY und in der Auswertung der AMLSG 16-10-Daten zur signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit und der Überlebensraten nach 5 bzw. 10 Jahren. Die Daten der AMLSG 16-10 deuteten darauf hin, dass dies auch auf Pat. im Alter von</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Kurzfassung der Bewertung:</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Vanflyta mit dem Wirkstoff Quizartinib.</p> <p>Der Wirkstoff Quizartinib ist zugelassen in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>60-70 Jahren zutrifft, die in RATIFY nicht eingeschlossen worden waren, aber von der Zulassung für die EU erfasst werden.</p> <p>In QuANTUM-First wurden Pat. von 18-75 Jahre eingeschlossen, das entspricht dem aktuellen Versorgungskontext in Deutschland.</p> <p>Daten zum direkten Vergleich von Quizartinib vs Midostaurin liegen nicht vor.</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u></p> <p>Daten zum direkten Vergleich von Quizartinib vs Midostaurin liegen nicht vor. Eine Subgruppenanalyse bei MRD-positiven Pat. legt nahe, dass es diese Pat. einen therapeutischen Nutzen von Quizartinib gibt. Nach der Planung von QUANTUM-First wurden Daten zu zwei neuen Arzneimitteln publiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorafenib: Sowohl in einer randomisierten Studie aus Deutschland (SORMAIN) [8] als auch in einer größeren, randomisierten Studie aus China [9] zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Sorafenib bei Pat. nach allogener SZT. Derzeit läuft ein vom G-BA initiiertes Verfahren zum Off-Label-Use von Sorafenib.</li> <li>- Azacitidin (CC-486): In der Zulassungsstudie für orales Azacitidin wurden Pat. zu Beginn der Erhaltungstherapie randomisiert mit Placebo oder oralem Azacitidin behandelt. Die FLT3-mutierte Subgruppe war mit 63 Pat. klein. Durch die Erhaltung mit CC-486 konnte das mediane rezidivfreie Überleben von 4,6 auf 23,1 Monate signifikant verlängert werden, während das mediane Gesamtüberleben</li> </ul> | <p>neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Quizartinib legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie QuANTUM-First vor.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist daher nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: DGHO

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>nichtsignifikant von 9,7 auf 28,2 Monate verlängert wurde [7]. Die Daten zur Wirksamkeit von CC-486 wurden an einem Kollektiv älterer Pat. ab 55 Jahren erhoben, während die Midostaurin-Daten von Pat. zwischen 18 und 60 Jahren stammen. Die Azacitidin-Erhaltungstherapie war in der Zulassungsstudie auf eine unbegrenzte Therapiedauer ausgelegt.</p> <p>Bei Pat. mit FLT3-ITD positiver AML haben wir jetzt zwei Therapieoptionen in Kombination mit Anthrazyklin/Cytarabin. Wir sehen eine Rolle von Quizartinib bei</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patienten mit kurativem Therapieanspruch</li><li>- FLT3-ITD</li></ul> <p>Bei Patienten ohne kurativen Therapieanspruch sehen wir keine Rolle für Quizartinib, ebenso nicht bei Patienten ohne Nachweis einer FLT3-ITD.</p> |   |

## Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140:1200-1228, 2022. DOI:[10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850)
2. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
3. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, August 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>
4. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140:1345-1377, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867)
5. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL et al.: Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 377:454-464, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1614359](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614359)
6. Döhner H, Weber D, Krzykalla J et al.: Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Adv* 6:5345-5355, 2022. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022007223](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007223)
7. Döhner H, Wei AH, Roboz G et al.: Prognostic Impact of NPM1 and FLT3 Mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacytidine. *Blood* 140:1674-1685, 2022. DOI:[10.1182/blood.2022016293](https://doi.org/10.1182/blood.2022016293)
8. Burchert A, Bug G, Fritz L et al.: Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol* 38:2993–3002, 2020. DOI:[10.1200/JCO.19.03345](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03345)
9. Xuan L, Wang Y, Huang F et al.: Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:1201-1212, 2020. DOI:[10.1016/S1470-2045\(20\)30455-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30455-1)
10. Erba HP, Monsesinos P, Kim JH et al.: 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* 401:1571-1583, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00464-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00464-6)



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Quizartinib (D-1038)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 10. Juni 2024

von 14:30 Uhr bis 15:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Fischer

Frau Dr. Meyer

Frau Schmalhofer

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Bullinger

Herr Prof. Dr. Röllig

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Docter

Frau Merker

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Frau Yah

Herr Groß-Langenhoff

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Bazarganipour

Frau Lorenz

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum Anhörungstag am heutigen Montag im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! – Wir fahren jetzt fort mit Quizartinib, AML, Erstlinie, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 25.04., zu der Stellung genommen haben: natürlich der pharmazeutische Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb und Novartis Pharma; als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst – dem alten Brauch folgend, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen – die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Daiichi müssten anwesend sein Frau Fischer, Frau Dr. Meyer, Frau Schmalhofer und Herr Dr. Schwenke. Herr Professor Dr. Bullinger für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie ist zugeschaltet, auch wenn er uns nicht zu hören scheint; wir fragen ihn gleich noch mal. Auch Herr Professor Dr. Röllig ist für die DGHO anwesend. Für Novartis Pharma ist Frau Dr. Docter angemeldet. – Sie fehlt; Herr Höllrich ist aber für Novartis anwesend. Für Astellas ist Frau Yah anwesend. Herr Groß-Langenhoff von Astellas? – Fragezeichen. Frau Bazarganipour und Frau Lorenz für Bristol sind anwesend. Herr Bussilliat für den vfa ist auch da.

Dann frage ich noch einmal: Herr Bullinger, hören Sie uns mittlerweile?

(Herr Bullinger: Jetzt klappt es; ich habe das Mikrofon gewechselt!)

Super. – Dann würde ich zunächst dem pU die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das für den pU?

**Frau Fischer (Daiichi Sankyo):** Das übernehme ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Fischer. – Bitte schön.

**Frau Fischer (Daiichi Sankyo):** Danke. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und für die Gelegenheit, hier Stellung zu nehmen.

Gerne möchte ich Ihnen zu Beginn kurz unser Team vorstellen. Mit mir zusammen in einem Raum sind Dr. Anne Meyer, die als Market Access Managerin mit Constanze Schmalhofer das Dossier begleitet hat. Zusätzlich eingewählt ist Herr Dr. Schwenke, der den Bereich Biostatistik vertritt. Mein Name ist Tina Fischer. Ich leite den Bereich Health Technology Assessment in der Onkologie bei Daiichi Sankyo.

Wir möchten heute mit Ihnen die Nutzenbewertung von Quizartinib im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit neudiagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie mit FLT3-ITD-Mutation diskutieren. Die AML stellt eine seltene, bösartige Erkrankung dar, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tod führt. Dabei haben Patienten mit einer FLT3-ITD-Mutation eine ungünstigere Prognose, das heißt ein kürzeres Gesamtüberleben als Patienten ohne diese Mutation.

Aktuell gibt es nur eine sehr begrenzte Auswahl an zugelassenen und wirksamen Therapieoptionen. Midostaurin ist aktuell die einzige zielgerichtete Therapieoption mit einer Zulassung für Patienten und Patientinnen mit FLT3-positiver AML, welche die gesamte Therapiefolge von Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungsphase umfasst.

Mit Quizartinib steht nun jedoch die erste zugelassene und wirksame Therapieoption zur Verfügung, die selektiv und spezifisch gegen die prognostisch besonders ungünstige FLT3-ITD-

Mutation wirkt. Quizartinib ist über alle Therapiephasen der Induktion, Konsolidierung und Erhaltung hinweg zugelassen, auch für Patienten in der Erhaltung nach allogener Stammzelltransplantation. Das möchten wir an dieser Stelle noch einmal betonen.

Wir sind in der Situation, dass der G-BA Midostaurin in der FLT3-positiven AML vor Kurzem bewertet hat, und zwar gegenüber Standard-Chemotherapien und damit einer anderen zVT als der, die für Quizartinib festgelegt wurde. Daher haben wir im vorliegenden Verfahren nicht nur den Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der Standard-Chemotherapie gezeigt, sondern anhand eines indirekten Vergleichs gegenüber Midostaurin im Rahmen der Stellungnahme auch die Vergleichbarkeit beider Wirkstoffe belegt. Beides erläutere ich im Folgenden kurz.

Um der Vergleichbarkeit beider Verfahren Rechnung zu tragen, haben wir zunächst im Rahmen des Dossiers die Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studie QuANTUM-First gegenüber der Standard-Chemotherapie vorgelegt. Hier ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens um 17 Monate unter Quizartinib hervorzuheben. Dies entspricht einer Verdoppelung der Lebenszeit gegenüber der Standard-Chemotherapie. Darüber hinaus sehen wir ein deutlich verbessertes Therapieansprechen mit einer Verlängerung der rückfallfreien Zeit um knapp 26 Monate und der Dauer der Komplettremission ebenfalls um 26 Monate bei vergleichbarer Lebensqualität und einem guten Verträglichkeitsprofil, obwohl Quizartinib als Add-on-Therapie zusätzlich zur Standard-Chemotherapie gegeben wird. Für Quizartinib liegt somit die gleiche hochwertige Evidenz in Form einer direkt vergleichbaren RCT gegenüber einer Standard-Chemotherapie vor wie für Midostaurin. Der Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber einer Standard-Chemotherapie ist damit klar gezeigt.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, wie gut die Wirksamkeit und Sicherheit von Quizartinib gegenüber Midostaurin ist. Der G-BA hat im Mai im Beschluss zu dem Verfahren von Midostaurin bestätigt, dass Midostaurin, kombiniert mit einer Chemotherapie, nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen der Therapiestandards bei der AML mit FLT3-Mutation ist. Mit der Veröffentlichung des aktuellen Midostaurin-Dossiers Anfang des Jahres – zwei Wochen nach der Einreichung unseres Quizartinib-Dossiers – lagen aktuelle Ergebnisse aus der RATIFY-Studie für die für uns relevante FLT3-ITT-Population vor, so dass wir einen indirekten Vergleich zwischen QuANTUM-First und RATIFY im vorliegenden Anwendungsgebiet der FLT3-ITD-Patienten im Rahmen der Stellungnahme durchführen konnten.

Bis zu diesem Zeitpunkt lagen keine Analysen aus RATIFY spezifisch für die FLT3-ITT-Population vor. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulation zwischen den Studien sicherzustellen, wurden für den indirekten Vergleich neudiagnostizierte AML-Patienten und -Patientinnen unter 60 Jahren mit einer FLT3-ITD-Mutation betrachtet. Für die Wirksamkeit konnten die Endpunkte Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und Dauer der Komplettremission verglichen werden. Für alle diese Endpunkte zeigte sich im indirekten Vergleich zwischen Quizartinib und Midostaurin eine vergleichbar hohe Wirksamkeit.

In Bezug auf die Verträglichkeit wurden die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – also die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse unabhängig vom Schweregrad, die schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – ausgewertet. Ein Vergleich auf Ebene einzelner Nebenwirkungen in Form der SOC und PT war nicht möglich, da diese Daten im Dossier zu Midostaurin für neudiagnostizierte AML-Patienten unter 60 Jahren mit einer FLT3-ITD-Mutation nicht berichtet wurden.

Bei der Betrachtung aller unerwünschten Ereignisse unabhängig vom Schweregrad zeigte sich im indirekten Vergleich zwischen Quizartinib und Midostaurin ein statistisch signifikanter Vorteil für Quizartinib in Form einer Risikoreduktion um fast 40 Prozent. Für die weiteren Verträglichkeitsendpunkte zeigten sich bei indirektem Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Quizartinib und Midostaurin. Insgesamt zeigt sich damit also eine

vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Quizartinib gegenüber dem aktuellen Therapiestandard Midostaurin.

Zusammenfassend haben wir also folgende drei Punkte:

Erstens. Quizartinib ist die erste Therapieoption, die zielgerichtet gegen die FLT3-ITD-Mutation wirkt. Dabei ist Quizartinib über alle Therapiephasen hinweg zugelassen, auch für Patienten in der Erhaltung nach allogener Stammzelltransplantation.

Zweitens. Für Quizartinib liegt eine hochwertige Evidenz in Form einer RCT vor, in der der Zusatznutzen gegenüber einer Standard-Chemotherapie klar gezeigt wurde. Hervorzuheben ist hier insbesondere die Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens.

Drittens. Quizartinib und Midostaurin sind in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit gleichwertig.

In der Gesamtschau sehen wir daher den Zusatznutzen von Quizartinib als belegt an.

Vielen Dank für die Möglichkeit, unsere Sichtweise darzulegen. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Frau Fischer. – Zu meiner Frage, die ich an Sie hätte stellen wollen, nämlich wieso Sie den indirekten Vergleich für geeignet halten, um den Zusatznutzen abzuleiten, haben Sie ja gerade schon – jedenfalls in Teilen – ausgeführt. Darauf kommen wir vielleicht gleich noch zu sprechen.

Jetzt aber die erste Frage an die beiden Vertreter der DGHO: Sie haben in Ihrer Stellungnahme ja vorgetragen, dass Sie Quizartinib als weitere Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit FLT3-positiver AML mit kurativem Therapieanspruch sehen. Können Sie uns vielleicht dazu ein bisschen mehr sagen und uns erläutern, welchen Stellenwert Quizartinib in der Behandlung der AML hat und – das ist die eigentlich spannende Frage – ob es konkrete Patienteneigenschaften gibt, bei denen die Therapieauswahl von Quizartinib im Vordergrund steht? Gibt es da irgendeine Binnendifferenzierung? – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Bullinger.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO):** Quizartinib unterscheidet sich von Midostaurin durch eine spezifischere Bindung an FLT3-ITD. Außerdem hat die Studie keinen Cut bei 60-jährigen Patienten gehabt, sondern sie hat alle Altersgruppen eingeschlossen, die intensiv behandelbar sind. Außerdem wurde Quizartinib durchgegeben: während der Konsolidierungstherapie und dann auch jeweils als Erhaltung nach der Chemo, aber auch nach der Transplantation. Und unter dem Gesichtspunkt, dass es in allen Stadien zugelassen ist, wäre es für uns aktuell das Medikament der Wahl bei der FLT3-ITD-Mutation.

Der zweite Grund, warum ich es jetzt standardmäßig einsetzen werde, ist der, dass es vom Verträglichkeitsprofil her deutlich besser verträglich ist, gerade was die GI-Toxizität in der Erhaltung angeht, sodass die Patienten es besser tolerieren und man nicht so viele Therapieabbrüche hat.

Weiterhin hat es Vorteil, dass man es, wie gesagt, nach der Transplantation weitergeben und einsetzen kann. Bislang wird ja nur Sorafenib empfohlen, dessen Zusatznutzen vom G-BA ja auch belegt werden muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Herr Professor Röllig.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Ich kann mich den Ausführungen von Professor Bullinger weitgehend anschließen. Ich würde die Wirksamkeitseinschätzung, die hier anhand des indirekten Vergleiches dargestellt wurde, nachvollziehen und würde aufgrund der Daten, die jetzt auch beim indirekten Vergleich zitiert wurden, auch davon ausgehen, dass wir ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil der beiden Substanzen bei ähnlicher Wirksamkeit haben, das sich bei Quizartinib mehr in Richtung hämatologische Toxizität – aufgrund seiner

spezifischeren Wirkweise – und bei Midostaurin mehr in Richtung gastrointestinale Toxizität ausformt. Ich sehe daher in Bezug auf mögliche Vorerkrankungen oder individuelle Verträglichkeit die Möglichkeit, beide Substanzen einsetzen zu können, je nachdem, wie die Verträglichkeit ist.

Es gibt beim Quizartinib die Thematik der QT-Zeit-Verlängerung, die bei Midostaurin nicht so ausgeprägt ist, wo man individuell auf die Patientenvoraussetzungen eingehen kann. Aber ansonsten schließe ich mich den Ausführungen von Professor Bullinger an, dass Quizartinib eine gute Option bei FLT3-ITD-mutierten Patienten ist, für die wir Quizartinib sogar nach allogener Stammzelltransplantation als Erhaltungstherapie einsetzen können, während wir diese Möglichkeit für Midostaurin qua Zulassung aktuell nicht haben und dann eventuell auf Sorafenib im Off-Label-Use ausweichen müssten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Röllig. – Ich schaue in die Runde: Fragen seitens der Bänke, Patientenvertretung, IQWiG? Wer möchte? – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink (IQWiG):** Guten Tag zusammen! – Der adjustierte indirekte Vergleich, der jetzt mit der Stellungnahme vorgelegt wurde, ist ja gerade schon angesprochen worden. Dazu hätte ich eigentlich die Nachfrage gehabt, warum Sie den nicht schon mit dem Dossier vorgelegt haben.

Ich möchte aber trotzdem noch eine Anmerkung an den pharmazeutischen Unternehmer richten. Sie haben jetzt einzelne Ergebnisse zu einem adjustierten indirekten Vergleich vorgelegt. Was uns allerdings vollständig fehlt, ist eine adäquate Aufbereitung dieses indirekten Vergleichs. Dazu gehören entsprechend in den Modulvorlagen aufbereitete Daten mit allem, was zu einem adjustierten indirekten Vergleich gehört: eine Dokumentation der Informationsbeschaffung, eine Beschreibung der Studien- und Patientencharakteristika beider Studien, eine Ähnlichkeitsprüfung zwischen den Studien, insbesondere auch eine Prüfung der Ähnlichkeit der Operationalisierung usw., also alles, was es dazu braucht, und das auch – ich habe es ja schon erwähnt – im Rahmen einer Modulvorlage gemäß Modul 4.

Sie haben beschrieben, dass Sie den Vergleich erst jetzt vorgelegt hätten, weil auch erst jetzt die Bewertung zu Midostaurin publiziert wurde. Aber ehrlich gesagt: Die Studie RATIFY ist in den Jahren 2008 bis 2015 gelaufen und war auch schon Gegenstand einer vorherigen Bewertung. Also, so richtig erschließt sich mir das nicht, warum Sie den adjustierten indirekten Vergleich nicht bereits mit dem Dossier vorgelegt haben. Daher diese Nachfrage noch einmal an der Stelle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das? Herr Schwenke; ich hatte es schon geahnt. – Bitte schön.

**Herr Dr. Schwenke (Daiichi Sankyo):** Das waren viele Punkte, deshalb einer nach dem anderen. – Den indirekten Vergleich haben wir erst jetzt eingereicht und nicht schon im Dossier, weil viele Analysen, die wir für den indirekten Vergleich brauchen, erst mit dem neuen Dossier zu Midostaurin zur Verfügung standen. Sie haben es zwar schon richtig erwähnt: Die Studie ist schon lange gelaufen. Aber Ereigniszeitanalysen für die Sicherheitsendpunkte gibt es erst jetzt mit dem Dossier. Die gibt es sonst nicht. Die gibt es nicht im Studienreport, und die gibt es auch nicht in Publikationen; zumindest haben wir sie nicht gefunden. Im Dossier sind sie jetzt da, zumindest für die Hauptendpunkte für die Sicherheit.

Auf Preferred-Terms- und System-Organ-Class-Ebene haben wir diese Analysen immer noch nicht. Das liegt schlichtweg daran, dass wir in dem Midostaurin-Dossier auf Subgruppenanalysen heruntergehen müssen, weil in der Gesamtpopulation für Midostaurin nur knapp 75, 76 Prozent der Patienten eine ITD-Mutation haben und wir natürlich nur diese vergleichen können, da die Integration von Quizartinib eben auf die ITD-Mutation beschränkt ist.

Die Endpunkte, die wir jetzt in der Stellungnahme eingereicht haben, sind das Gesamtüberleben, die Dauer der Komplettremission, ereignisfreies Überleben und die vier

Endpunkte, also die Hauptkategorien für die Safety. Das ist das, was wir überhaupt zeigen können. Mehr können wir leider nicht zeigen, weil uns, wie gesagt, zum Teil die Ergebnisse aus dem Midostaurin-Dossier für diese Gruppen fehlen.

Bei der Patientencharakteristik ist es ähnlich. Auch hier haben wir die Einschränkung, dass im Midostaurin-Dossier zwar für die gesamte RATIFY-Studie die Patientencharakteristika vorliegen, aber eben nicht für die 75, 76 Prozent der Patienten, die eine ITD-Mutation haben. Das heißt: Wir können natürlich hier etwas gegenüberstellen, aber es passt nicht so richtig.

Dementsprechend: Was die Literaturrecherchen angeht, wäre es natürlich gut, das im vollen Umfang darstellen zu können – wir haben eine systematische Literaturrecherche gemacht –, aber das Dossier ist eigentlich immer die beste Quelle für Daten für einen indirekten Vergleich. Das Dossier für Midostaurin haben wir jetzt vorliegen. Das ist ja im Beschluss auch entsprechend dokumentiert worden. Wir haben das veröffentlichte Dossier auch für alle anderen Analysen im Rahmen der Nutzenbewertung für Midostaurin vorliegen, sodass wir nun in der Lage waren, in der Stellungnahme den indirekten Vergleich zu errechnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Nink.

**Frau Nink (IQWiG):** Ja, vielleicht kurz dazu: So etwas wie eine Ähnlichkeitsprüfung fehlt beispielsweise vollständig. Und es gibt – das klingt ja eben auch schon an – durchaus auch Unterschiede zwischen Studien. Beispielsweise haben im Interventionsarm in der Quizartinib-Studie alle Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie bekommen. Das war beispielsweise in der Studie RATIFY nicht so; das wurde ja eben auch schon beschrieben.

Von daher: Es gibt durchaus Anhaltspunkte, dass sich die Studien unterscheiden. Insgesamt ist das im Moment in der Stellungnahme überhaupt nicht aufgearbeitet. Von daher ist es jetzt relativ schwierig, diesen adjustierten indirekten Vergleich zu bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Weitere Anmerkungen, Fragen? – Keine? Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Nachfrage. Eben wurde die gute Verträglichkeit von Quizartinib betont. Allerdings war ja die Therapieabbruchrate relativ hoch. Da würde mich interessieren, wie Sie sich das erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Bullinger oder Herr Röllig oder der pU?

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Ich hätte jetzt die Frage primär an den pU gerichtet verstanden. Aber ich sage auch gerne was dazu. Oder Lars, mach du das.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO):** Du willst wahrscheinlich das Gleiche sagen. Ich glaube, die haben das einfach viel länger gekriegt als bei Midostaurin. Und wenn Sie das dann über die Zeit sehen: Viele haben natürlich auch abgebrochen. Das wäre so meine Erklärung; aber ich kann da auch falsch liegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Röllig.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Also, ich denke, es ist schon so, dass wir im Interventionsarm mit dem Verum eine höhere Zahl von Nebenwirkungen sehen; das ist auch schon korrekt berichtet worden. Das ist bei Midostaurin nicht anders. Aber ich denke schon, dass mögliche Toxizitäten eben auch zu mehr Therapieabbrüchen im Interventionsarm geführt haben. Das wäre meine Vermutung. Vielleicht kann man das noch etwas substantiieren mit den Analysen, die der pU gemacht hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – pU: Ergänzungen, Anmerkungen, Erklärungen?

**Frau Dr. Meyer (Daiichi Sankyo):** Ich kann gerne ergänzen. Es ist tatsächlich so, dass Quizartinib einfach länger gegeben wird und die Abbruchraten dementsprechend dann auch höher sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Meyer. – Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Keine mehr. Doch, Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Rückfrage hinsichtlich des Studienprogramms. Die Studie, die wir jetzt hier diskutieren, QuANTUM-First, überschneidet sich mit einem Zeitraum, in dem das Midostaurin ja auch schon verfügbar war. Warum hat es so lange gedauert, bis Quizartinib von der Initiierung bzw. der vollständigen Rekrutierung in die Studie bis zur Zulassung zur Verfügung stand?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? Wer möchte dazu etwas sagen? Der pU? – Frau Meyer.

**Frau Dr. Meyer (Daiichi Sankyo):** Ich kann hier eigentlich nur ergänzen, dass die Studie um 2016 gestartet ist. Der Zulassungsprozess ist unabhängig von unserem Einfluss; da habe ich jetzt keine weiteren Details, die ich noch ergänzen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Müssen wir zur Kenntnis nehmen, Herr Jantschak. Weitere Frage, Herr Jantschak? Sie sehen noch so nachdenklich aus. Ich versuche, jetzt noch irgendwie Fragen rauszukitzeln. – Herr Röllig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Ich könnte vielleicht zur Beantwortung dieser Frage noch etwas beisteuern. Es ist nach meinem Wissen sowohl bei der RATIFY-Studie als auch bei QuANTUM-First so gewesen: Bis die für die Analyse des primären Endpunkts erforderliche Anzahl von Ereignissen eingetroffen war, verging mehr Zeit als ursprünglich geplant. Das heißt, die Patienten sind, wenn man so möchte, im Real Life unerwartet besser gelaufen, als man das vorher prognostiziert hatte. Das kann dazu geführt haben, dass die Zeit bis zum Readout vergleichsweise lang war, länger als man es sich normalerweise vorstellen würde. – Das wäre mein Erklärungsversuch dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Bullinger hat sich noch gemeldet und dann noch mal Herr Jantschak.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO):** Ja, ich kann das bestätigen. Das hätte ich auch so gesehen; denn ich kann mich noch erinnern: Bei der RATIFY-Studie haben wir ewig auf die Ergebnisse gewartet. Das hat sich, wie gesagt, immer wieder um mehrere Jahre verzögert, mehr, als man initial angenommen hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Es gab ja bei Midostaurin beim Verfahren eine sehr intensive Diskussion um die Erhaltungstherapie. Da stand ja die Frage im Raum, ob das Azacitidin gegenüber dem Midostaurin in der Erhaltung möglicherweise gewisse Vorteile aufweist. Stellt man sich hier diese Frage auch, oder sieht man das Quizartinib in allen drei Elementen dieses Therapieschemas als sozusagen relevant an? Oder würde man in der Erhaltung hier auch auf Azacitidin wechseln?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Röllig, Herr Bullinger, wer kann?

**Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO):** Ich kann ja mal beginnen. Ich würde das so einschätzen, dass wir bei einem Patienten, der mit Quizartinib anbehandelt wird, in der Erhaltungstherapie primär tatsächlich auch eine Quizartinib-Erhaltung als erste Priorität ansehen würden, und zwar aus zwei Gründen: Ein Grund ist, dass die Evidenzlage für das orale Azacitidin eine andere ist bezüglich der Power, bezüglich der Stärke des Effektes, weil die Zahl von Patienten, die im



Rahmen dieser QUAZAR-Zulassungsstudie für orales Azacitidin mit dieser Therapie behandelt wurde, vergleichsweise klein ist; sie ist zweistellig. Wir haben sowohl bei der RATIFY-Studie als auch bei der QuANTUM-First-Studie dreistellige Patient/-innenzahlen, die zumindest primär behandelt worden sind oder die zumindest auch diese Erhaltungstherapie begonnen haben. Daher muss man schon sagen: Die Zuverlässigkeit der Wirksamkeit von oralem Azacitidin ist aufgrund der niedrigen Patientenzahlen statistisch immer mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten.

Ein zweiter Grund gegen eine primäre orale Azacitidin-Erhaltung könnte sein, dass die Therapie für eine unbegrenzte Gabe zugelassen ist, was natürlich in Bezug auf Quality of Life, sozioökonomische Aspekte etc. nicht so ganz einfach ist. Dagegen gab es bei QuANTUM-First, also bei der Quizartinib-Zulassungsstudie, eine begrenzte Erhaltungstherapie – für drei Jahre zwar, aber sie war zeitlich begrenzt. Und es ist für einen Therapeuten auch leichter, auf der Basis einer Evidenz zu behandeln, die sich über eine begrenzte Zeit – gegenüber einer unbegrenzten Zeit – bewährt hat. Dies ist auch den Patienten leichter zu verdeutlichen, und es ist auch im Hinblick auf Nebenwirkungen und sonstiges Management sowie im Hinblick auf sozioökonomische Aspekte zu vertreten. Das wäre meine Herangehensweise.

Und für die Situation nach allogener Stammzelltransplantation ist es so, dass wir das orale Azacitidin dafür nicht zugelassen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Röllig. – Sehen Sie das auch so, Herr Professor Bullinger?

**Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO):** Genauso, ja. Da kann ich nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, zufrieden?

**Herr Dr. Jantschak:** Danke. – So, wie ich es schlussendlich mitgenommen habe, ist die Abwägung im Vergleich zu Midostaurin dahin gehend, dass das eine mehr GI-Tox hat und das andere eher eine etwas höhere hämatologische Toxizität. Aber sonst sehen Sie die beiden auch eher auf einer Ebene.

(Zustimmung von Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO))

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Weitere Fragen? Keine. Dann würde ich, wenn es gewünscht ist, Frau Fischer noch einmal das Wort geben – Sie hatten ja eben eingeführt –, um aus ihrer Sicht die letzte halbe Stunde zusammenzufassen.

**Frau Fischer (Daiichi Sankyo):** Ja, gern. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, herzlichen Dank für die Diskussion und Ihre Aufmerksamkeit. Ich möchte natürlich gern die Gelegenheit nutzen, um noch einmal auf ein paar relevante und ebenfalls diskutierte Aspekte einzugehen.

Erstens. Quizartinib ist die erste Therapieoption, die zielgerichtet gegen die FLT3-ITD-Mutation wirkt. Dabei stellt Quizartinib unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und der aktuellen Versorgungsrealität für die betroffenen Patienten und Patientinnen zur Behandlung einer AML mit FLT3-ITD-Mutation eine relevante Therapieoption dar. Bedeutsam ist durchaus, dass Quizartinib über alle Therapiephasen hinweg zugelassen ist, auch für Patienten in der Erhaltung nach allogener Stammzelltransplantation.

Zweitens. Wir haben Daten einer randomisiert-kontrollierten Studie vorgelegt und den Zusatznutzen gegenüber der Standard-Chemotherapie klar gezeigt. Insbesondere die Verdoppelung des medianen Gesamtüberlebens ist hier eindrucksvoll hervorzuheben.

Drittens. Wir haben darüber hinaus einen indirekten Vergleich gegenüber Midostaurin in der Stellungnahme eingereicht und konnten eine Gleichwertigkeit von Quizartinib und Midostaurin in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit darlegen.

Zusammengefasst – und ich denke, das haben wir heute auch noch einmal deutlich gemacht – stellen sowohl die randomisiert-kontrollierte QuANTUM-First-Studie als auch der indirekte Vergleich relevante Evidenz für die Bewertung dar. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Fischer, an Sie und Ihr Team für die Beantwortung der Fragen! – Herzlichen Dank auch an Herrn Bullinger und Herrn Röllig als klinische Experten!

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was heute besprochen wurde, selbstverständlich diskutieren. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Ich unterbreche die Sitzung bis 15.30 Uhr. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 15:03 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-272 Quizartinib**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Quizartinib

[neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Allogene Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:

- Venetoclax (Beschluss vom 02. Dezember 2021)
- Glasdegib (Beschluss vom 18. Februar 2021)
- Daunorubicin / Cytarabin (Beschluss vom 22. März 2019)
- Gemtizumab Ozogamicin (Beschluss vom 21. Februar 2019)
- Midostaurin (Beschluss vom 5. April 2018)
- Decitabin (Beschluss vom 02. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 10. April 2021)

Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind

- Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML).

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname  | Quizartinib<br>(Text aus Fachinformation)   |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel:  |   |
| Quizartinib<br>L01EX11<br>Vanflyta  | VANFLYTA ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit VANFLYTA als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.  |
| Azacitidin<br>L01BC07<br>Vidaza   | Vidaza ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen: [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>- akute myeloische Leukämie (AML) mit 20-30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO)</li> <li>- AML mit &gt; 30 % Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation.</li> </ul> |
| Cyclophosphamid<br>L01AA01<br>Endoxan   | Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation bei:<br>[...] akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan [...]   |
| Cytarabin<br>L01BC01<br>Cytarabin Accord  | Zur Induktion der Remission bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen und zur Behandlung anderer akuter Leukämien bei Erwachsenen und Kindern.  |
| Daunorubicin<br>L01DB02<br>Daunoblastin   | <u>Erwachsene</u><br>Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen Leukämien (AML).<br>Die Anwendung erfolgt in Kombination mit anderen Zytostatika.   |
| Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung)<br>L01XY01<br>Vyxeos liposomal | Vyxeos liposomal ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter therapieassoziierter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AML-MRC)  |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|   |   |
|---|---|
| Decitabin<br>L01BC08<br>Dacogen                 | Dacogen ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.  |
| Doxorubicin<br>L01DB01<br>Ribodoxo              | [...] Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie [...]   |
| Etoposid<br>L01CB01<br>Etopophos                | <u>Entscheidung der Europäischen Kommission zur Harmonisierung der Fachinformation von Etopophos:</u><br>Etopophos ist angezeigt in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie bei Erwachsenen und Kindern.<br>(Stand Juni 2017; EMEA/H/A-30/1417; Entscheidung (2017)4521 of 26/06/2017) |
| Gemtuzumab<br>Ozogamicin<br>L01FX02<br>Mylotarg | MYLOTARG wird angewendet für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin (DNR) und Cytarabin (AraC) zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).                                 |
| Glasdegib<br>L01XJ03<br>Daurismo                | Daurismo wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, low-dose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie infrage kommen.   |
| Histamindihydrochlorid<br>L03AX14<br>Ceplene    | Die Ceplene-Erhaltungstherapie ist indiziert für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) in erster Remission, die gleichzeitig mit Interleukin-2 (IL-2) behandelt werden. Die Wirksamkeit von Ceplene wurde bei Patienten über 60 Jahren nicht völlig nachgewiesen.  |
| Idarubicin<br>L01DB06<br>Zavedos                | Erwachsene:<br>Zavedos ist in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) im Erwachsenenalter angezeigt.   |
| Ivosidenib<br>L01XX62<br>Tibsovo                | in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132- Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|   |  |
|---|--|
| Midostaurin<br>L01EX10<br>Rydapt        | wird angewendet bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission |
| Mitoxantron<br>L01DB07<br>Ralenova      | Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen.  |
| Tioguanin<br>L01BB03<br>Tioguanin-Aspen | Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML).   |
| Venetoclax<br>L01XX52<br>Venclyxto      | Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.  |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen



## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2023-B-272 (Quizartinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 7. November 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis.....                             | 3  |
| 1 Indikation.....                                      | 4  |
| 2 Systematische Recherche.....                         | 4  |
| 3 Ergebnisse.....                                      | 5  |
| 3.1 Cochrane Reviews.....                              | 5  |
| 3.2 Systematische Reviews.....                         | 5  |
| 3.3 Leitlinien.....                                    | 16 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 35 |
| Referenzen .....                                       | 37 |

## Abkürzungsverzeichnis

|          |   |
|----------|---|
| AML      | akute myeloische Leukämie   |
| AWMF     | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CR       | complete remission  |
| ECRI     | Emergency Care Research Institute   |
| EFS      | event-free survival   |
| FLT3-ITD | FMS-like tyrosin kinase3-internal tandem duplication                        |
| G-BA     | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GIN      | Guidelines International Network  |
| GO       | Gemtuzumab Ozogamicin   |
| GoR      | Grade of Recommendations  |
| GRADE    | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation           |
| HMA      | hypomethylating agent   |
| HR       | Hazard Ratio  |
| KI       | Konfidenzintervall  |
| LoE      | Level of Evidence   |
| NICE     | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| OR       | Odds Ratio  |
| RFS      | Relapse-free survival   |
| RR       | Relatives Risiko  |
| SIGN     | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                                 |
| TRIP     | Turn Research into Practice Database  |
| WHO      | World Health Organization   |

## 1 Indikation

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD (FMS-like tyrosin kinase3-internal tandem duplication)-positiv ist.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *akute myeloische Leukämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.10.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 969 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

keine

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Pasvolsky et al., 2021 [7].

Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic transplant for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis

*Siehe auch SR von Gagelmann et al, 2021 [4]; Bewersdorf et al, 2021 [2], Kungwankiattichai et al. [6], Fei et al. [3]*

#### Fragestellung

- To compare the efficacy and safety of maintenance with observation or placebo in patients with AML after allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT)

#### Methodik

##### Population:

- Patients with AML

##### Intervention:

- Maintenance therapy after allogenic HSCT
  - Hypomethylating agents (HMAs)
  - Tyrosine kinase inhibitors (TKIs)

##### Komparator:

- Observation
- Placebo

##### Endpunkte:

- Primary outcome was overall survival (OS)
- Secondary outcomes:
  - relapse free survival (RFS) defined as time from transplant or from randomization to either AML relapse or death from any cause, whatever occurred first
  - relapse rate
  - safety (including adverse events and graft versus host prophylaxis (GVHD))

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed and conference proceedings up to February 2021

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

## Ergebnisse

### Anzahl / Charakteristika eingeschlossener Studien:

- N=5 RCT

Table 1. Characteristics of included trials.

| Study         | AML type eligibility criteria | Start of maintenance post transplant (days) | Primary endpoint | Length of follow up (months) | Study drug           | Dose and schedule of study drug  | Number of patients included | Age (Median, range)      | Sex (male, percentage) (%) |
|---------------|-------------------------------|---|------------------|------------------------------|----------------------|--|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Burchert 2020 | Flt3-ITD mutated AML          | 60–100                                      | RFS              | 42                           | Sorafenib<br>Placebo | PO 800 mg/d; for 24 months   | 43<br>40                    | 54 (24–75)<br>54 (19–76) | 42<br>58                   |
| Maziarz 2020  | Flt3-ITD mutated AML          | 28–60                                       | RFS              | 24                           | Midostaurin<br>SOC   | PO 100 mg/d; for 12 months   | 30<br>30                    | 48 (20–61)<br>56 (20–68) | 53<br>60                   |
| Xuan 2020     | Flt3-ITD mutated AML          | 30–60                                       | relapse rate     | 21                           | Sorafenib<br>SOC     | PO 800 mg/d; till day +180 from transplant                                       | 100<br>102                  | 35 (26–42)<br>35 (26–43) | 50<br>51                   |
| Gao 2020      | High risk AML                 | 60–100                                      | relapse rate     | 28                           | Decitabine<br>SOC    | IV 5 mg/m <sup>2</sup> on days 1–5, every 6–8 weeks; up to 6 cycles <sup>§</sup> | 102<br>102                  | 30(3–62)<br>28(2–52)     | 56<br>60                   |
| Oran 2020     | High risk AML/MDS             | 42–100                                      | RFS              | 52                           | Azacitidine<br>SOC   | SC 32 mg/m <sup>2</sup> for 5 days every 4 weeks; for 12 months                  | 93<br>94                    | 57 (19–72)<br>58 (20–75) | 59<br>61                   |

AML: acute myeloid leukemia; RFS: relapse free survival; GCSF: granulocyte colony stimulating factor; SOC: standard of care; MDS: myelodysplastic syndrome; PO: per os; IV: intravenous; SC: subcutaneous.  
<sup>‡</sup> After dose escalation.  
<sup>§</sup> patients also received SC rhG-CSF 100 mg/m<sup>2</sup> on days 0–5 of each cycle.

Table 2. Transplant characteristics of included trials.

| Study         | Treatment regimen | Number of patients randomized | Remission at transplant |        | MRD status at transplant |      | Conditioning regimen |     | Donor type |     |       |
|---------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------|--------|--------------------------|------|----------------------|-----|------------|-----|-------|
|               |                   |                               | CHR                     | No CHR | MRD+                     | MRD- | MAC                  | RIC | MSD        | MUD | Haplo |
| Burchert 2020 | Sorafenib         | 43                            | 36                      | 7      | 27                       | 9    | 18                   | 25  | 8          | 35  | 0     |
|               | Placebo           | 40                            | 31                      | 9      | 19                       | 12   | 19                   | 21  | 12         | 28  | 0     |
| Maziarz 2020  | Midostaurin       | 30                            | 30                      | 0      | NA                       | NA   | 28                   | 1   | 10         | 20  | 0     |
|               | SOC               | 30                            | 30                      | 0      | NA                       | NA   | 27                   | 3   | 15         | 15  | 0     |
| Xuan 2020     | Sorafenib         | 100                           | 100                     | 0      | NA                       | NA   | 100                  | 0   | 44         | 8   | 48    |
|               | SOC               | 102                           | 102                     | 0      | NA                       | NA   | 102                  | 0   | 39         | 6   | 57    |
| Gao 2020      | Decitabine + GCSF | 102                           | 92                      | 8      | 24                       | 68   | 100                  | 0   | 20         | 5   | 75    |
|               | SOC               | 102                           | 97                      | 5      | 29                       | 68   | 102                  | 0   | 16         | 13  | 73    |
| Oran 2020     | Azacitidine       | 93                            | 55                      | 42     | NA                       | NA   | 73                   | 14  | 33         | 44  | 4     |
|               | SOC               | 94                            | 45                      | 49     | NA                       | NA   | 75                   | 18  | 31         | 53  | 5     |

CHR: complete hematological remission; MRD: minimal residual disease; MAC: myeloablative conditioning; RIC: reduced intensity conditioning; MSD: matched sibling donor; MUD: matched unrelated donor; Haplo: haploidentical donor; SOC: standard of care; GCSF: granulocyte colony stimulating factor.

### Charakteristika der Population:

- N=736 patients in 5 RCTs
- **3 RCT included patients with FLT3-ITD mutated AML (the trials with TKI maintenance),** and two trials included patients with high risk AML, defined as AML with poor genetic abnormalities, primary refractory AML, relapsed AML, or secondary AML in the trial by Gao et al. [12]
- Median age range between 2 and 76 years (*die drei TKI RCTs beinhalten ausschließlich erwachsene PatientInnen*)

### Qualität der Studien:

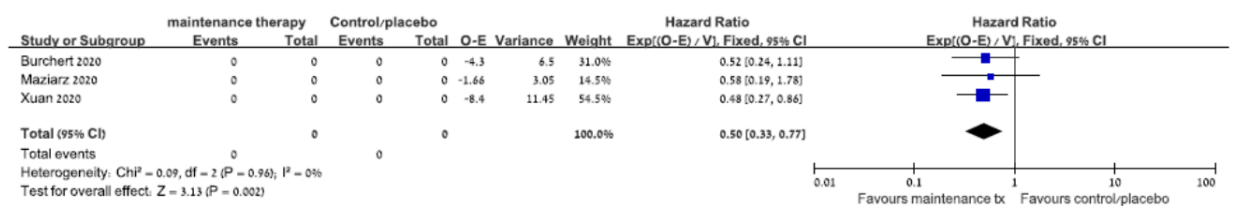
- Three trials were judged at low risk of selection bias [9,11,12]. In the other two trials [7,8], methods of allocation concealment and generation were not reported. Blinding of patients and personnel was done in one trial [9]. All five trials were judged at low risk of attrition bias, and at low risk of reporting bias as clinically important outcomes including overall survival were well addressed

### Studienergebnisse:

- **Primary Outcome Overall Survival (OS)**
  - Data from five trials were available for analysis of OS [7–9,11,12]. Maintenance therapy after allogeneic HSCT was associated with an improved OS, OR = 0.61 (95% CI 0.47–0.80, I<sup>2</sup>=2%, 547 patients)

- Subgroup analyses by type of maintenance therapy also showed **advantage in OS with either TKI or HMA maintenance [HR = 0.50 (95% CI 0.33–0.77, 3 trials, 345 patients, Figure S1)** and HR = 0.69 (95% CI 0.49–0.98, 2 trials, 391 patients, respectively]
- **Survival advantage was observed both in trials in which maintenance was initiated before day +60 post transplant [7,11], as well as trials in which maintenance was initiated after day +60 [9,12]** [(HR = 0.50 (95% CI 0.30–0.84, 2 trials, 262 patients) and (HR = 0.47 (95% CI 0.29–0.77, 2 trials, 287 patients), respectively]
- Regarding subgroup analysis by MRD, there was insufficient data to conduct this analysis

Figure S1. Overall survival. TKI subgroup analysis.



Anmerkung: diese Subgruppenanalyse bezieht sich auf die 3 RCTs, die ausschließlich PatientInnen mit FLT3 Mutation beinhalten

#### • Relapse-free survival (RFS)

- Data from five trials was available for RFS analysis and showed improved RFS in the maintenance group compared with the control arm HR ¼ 0.51 [95% CI 0.40-0.66], 736 patients (Figure 3). Relapse rate was significantly decreased in the maintenance arm compared to the control arm, RR = 0.41 (95% CI 0.20–0.88, 4 trials, 668 patients)
- Two trials reported RFS according to MRD status. In the SORMAIN trial, **patients who were MRD negative prior to transplant benefited most from maintenance therapy in terms of RFS: none of the MRD negative patients in the maintenance arm relapsed or died during follow up, whereas 5 of 12 MRD negative patients in the placebo arm relapsed (p=0.028) [9]**. Similarly, in the trial by Gao et al., patients with MRD negativity had the most benefit from maintenance therapy: there was a 2 year cumulative relapse rate of 5.9% in the MRD negative maintenance arm versus 31% in the MRD negative no-maintenance arm (HR 0.16, p<0.01). The difference in relapse rate was less pronounced if the MRD was positive prior to transplant, with relapse rates in the maintenance and no-maintenance arms of 34.5 and 52.9%, respectively (HR 0.48, p=0.05) [12]

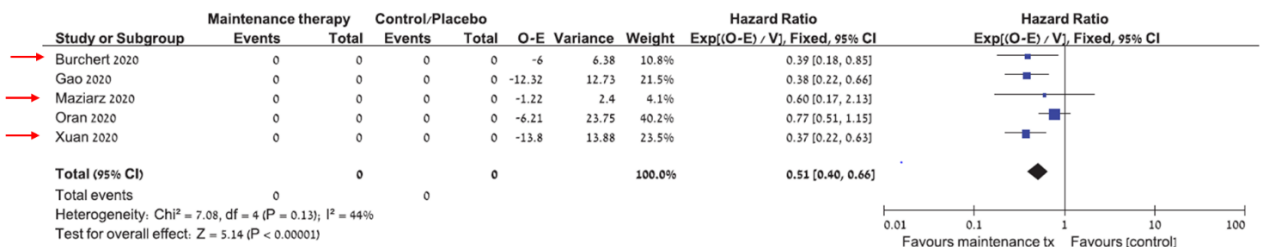


Figure 3. Relapse free survival of patients treated with post-transplant maintenance compared to no maintenance. CI: confidence interval; O: observed; E: expected.

→ Studien mit PatientInnen mit FLT3-mutierter AML

### • Adverse Events

- Three trials reported grade 3 or 4 adverse events. The risk of any grade 3 or 4 adverse events did not increase with the addition of maintenance after allogeneic HSCT, RR = 1.0 (95% CI 0.83–1.20, 464 patients).

### • Acute/chronic graft versus host prophylaxis GVHD

- No difference was noted between the two arms regarding grade 2–4 acute GVHD, mild-moderate chronic GVHD or severe chronic GVHD

### • Infections

- There was no difference between the maintenance and control arms in the rate of all infections or grade 3 or 4 infections [(RR = 0.98 (95% CI 0.83–1.16, I<sup>2</sup>=0%, three trials, 585 patients) and (RR = 0.96 (95% CI 0.68–1.36, three trials, 464 patients), respectively].

### • Hematological toxicity

- There was no difference between the two arms in grade 3 or 4 thrombocytopenia or in grade 3 or 4 neutropenia.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

- In conclusion, our meta-analysis shows that post-transplant maintenance therapy in AML patients is effective in decreasing relapse rate and improving RFS and OS, with a satisfactory safety profile.

#### Referenzen (RCTs):

- [7] Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(5):1180–1189.
- [8] Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv.* 2020;4(21): 5580–5588.
- [9] Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2993–3002.
- [11] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9): 1201–1212.
- [12] Gao L, Zhang Y, Wang S, et al. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRDnegative AML after HSCT: an open-label, multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(36):4249–4259.



### *Kommentare zum Review*

- Die Wirkstoffe Midostaurin und Sorafenib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen
- **Für den Wirkstoff Midostaurin wurde eine Studie inkludiert, diese zeigte keine Wirksamkeit für OS und RFS in dieser Therapiephase**
- Das Verzerrungspotential wird nur für einzelne Domänen angegeben, eine Gesamteinschätzung auf Studienbasis fehlt
- Daten zu den Safety Endpunkten sind nur unzureichend berichtet. Es ist unklar, aus welchen der 5 RCTs die Daten stammen
- 2 weitere SRs mit Meta-Analysen, die neben Daten aus RCT auch Daten aus Beobachtungsstudien berücksichtigen, bestätigen die Ergebnisse zur Wirksamkeit von TKI als Gesamtgruppe in dieser Therapiephase[2,4]

---

### **Guo Y et al., 2022 [5].**

Efficacy and safety of adding gemtuzumab ozogamicin to conventional chemotherapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis

PROSPERO: CRD42020190386

#### **Fragestellung**

meta-analysis to compare whether the addition of GO to standard chemotherapy in AML improves its efficacy and safety, as well as to determine the optimal dose and treatment phase of GO in combination

#### **Methodik**

##### Population:

- patients had de novo or secondary untreated AML or entered complete remission (CR) after induction chemotherapy

##### Intervention:

- adding GO to conventional chemotherapy

##### Komparator:

- conventional chemotherapy alone

##### Endpunkte:

- overall survival (OS), relapse-free survival (RFS), CR with or without incomplete platelet recovery, relapse risk and resistant disease, and safety end points

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Nov. 2021, MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane Library

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2.0, GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs (N=6.333)

#### Charakteristika der Population/Studien:

- Induktionsphase: 2 RCTs
- Induktion und Post-Remissionsphase: 5 RCTs
- Konsolidierungsphase: 1 RCT
- Post-Remissionsphase: 2 RCTs

#### Qualität der Studien:

- All included trials were open-label randomized trials, and two of the studies [14,15] were classified as high risk due to large gaps in the number of patients deviating from the intended intervention.

#### Studienergebnisse:

- OS: kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (7 RCTs)
  - Subgruppe mit 3mg/m<sup>2</sup> single-dose: HR 0.89, 95% CI: 0.81–0.99, p = 0.03, I<sup>2</sup>=0% (2 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
  - Subgruppe patients with favorable cytogenetic: HR 0.50, 95% CI: 0.28–0.89, p = 0.02), I<sup>2</sup>=43% (3 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
- RFS: HR 0.84, 95% CI: 0.73–0.98, p = 0.02, I<sup>2</sup>=45% (6 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
  - Subgruppe mit 3mg/m<sup>2</sup> single-dose: HR 0.85, 95% CI: 0.76–0.96, p = 0.007, I<sup>2</sup>=0% (2 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
  - Subgruppe mit 3 mg/m<sup>2</sup> fractionated schedule HR 0.52, 95% CI: 0.36–0.76, p = 0.0007 (1 RCT) zugunsten GO plus Chemotherapie
- CR: kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (8 RCTs)
- relapse risk: OR 0.78, 95% CI: 0.68–0.91, p = 0.001, I<sup>2</sup>=0% (7 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
  - Subgruppe mit 3 mg/m<sup>2</sup> fractionated schedule OR 0.48, 95% CI: 0.28–0.84, p = 0.01 (1 RCT) zugunsten GO plus Chemotherapie
- incidence of resistant disease: OR 0.72, 95% CI: 0.61–0.84, p < 0.0001, I<sup>2</sup>=24% (7 RCTs) zugunsten GO plus Chemotherapie
  - Subgruppe flat dose of 5 mg GO plus induction chemotherapy compared with those given induction chemotherapy alone: OR 0.53, 95% CI: 0.37–0.76, p = 0.0006 (1 RCT)

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In summary, adding low-dose and fractionated schedule of GO to conventional chemotherapy has a favourable benefit/risk ratio for newly diagnosed de novo or secondary adult AML.

---

**Wen B et al., 2020 [9].**

Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis.

**Fragestellung**

A systematic review and network meta-analysis were performed to indirectly compare the efficacy and safety of decitabine and azacitidine in elderly AML patients.

**Methodik**

Population:

- elderly AML patients

Intervention/Komparator

- azacitidine or decitabine, and compared the two drugs against each other, or compared them to standard supportive care, or placebo

Endpunkte:

- mortality, complete and partial responses, and haematologic improvement

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Medline, Web of Science, EMBASE and Cochrane Library through May 14, 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs
  - Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562–9.
  - Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood.* 2015;126(3):291–9.
  - Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2670–7.

Charakteristika der Population:

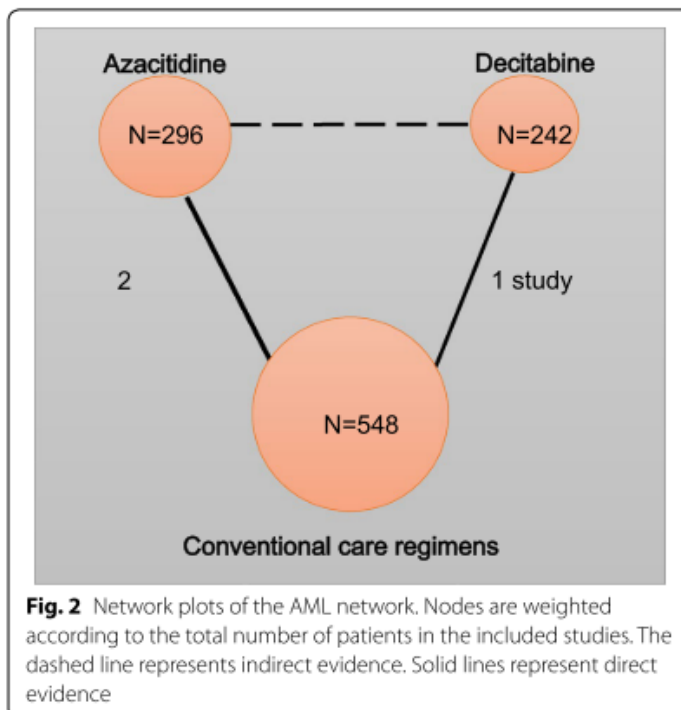
- Pat. die nicht für SZT geeignet sind (Alter, ECOG, Risikofaktoren), Induktionstherapie
- The three RCTs involved a total number of 1086 patients with an age range of 64–91 years old. Two RCTs compared of azacitidine (75 mg/m<sup>2</sup>/day, SC × 7 days) and the conventional care regimens (CCR), including lowdose cytarabine (LDAC) or best supportive care (BSC) or intensive chemotherapy (IC), and included 601 patients (296 azacitidine and 305 CCR; age average 74; range 64–91 years old). The other RCT compared decitabine (20 mg/m<sup>2</sup>, IV, QD × 5 days/4 weeks) to the CCR including

supportive care or cytarabine and included 485 patients (242 decitabine and 243 CCR; age average 73; range 64–91 years old).

### Qualität der Studien:

|                  | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Domber, 2015     | ?   | +                                       | -   | +   | +  | +                                    | +          |
| Fenaux, 2010     | ?   | ?                                       | ?   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Kantarjian, 2012 | ?   | +                                       | -   | +   | +  | +                                    | +          |

### Studienergebnisse:



- Direct comparisons showed that azacitidine significantly reduced mortality (RR = 0.90, 95% CI 0.83–0.98,  $p < 0.001$ ,  $I^2 = 94.0\%$ ), while decitabine did not show improvement in mortality rates compared to CCR (RR = 0.97, 95% CI 0.92–1.02). Higher complete responses were reported in both groups as compared to CCR.

- Indirect head-to-head comparisons showed that azacitidine significantly reduced the mortality rate (RR = 0.83 95% CI 0.77–0.90, I<sup>2</sup> = 82.8%) and anemia (RR = 0.68, 95% CI 0.52–0.90, I<sup>2</sup> = 82.2%). Patients in the azacitidine group were more likely to achieve complete response (CR) compared to decitabine (RR = 1.66, 95% CI 1.17–2.35, I<sup>2</sup> = 65.3%, low certainty). There was no statistically significant difference found in other study outcomes including partial response rate, neutropenia and thrombocytopenia. Similarly, azacitidine showed improved overall survival by SUCRA analysis compared to decitabine (74.7% vs. 47.1%).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Compared to CCR, azacitidine or decitabine yields both better outcomes, including mortality, overall response, and improvement of haematological parameters. For indirect head-to-head comparisons, low certainty of evidence was found when comparing azacitidine and decitabine. The superiority of either agent cannot be confirmed in this study and head-to-head clinical trials are still required to provide more information about the efficacy and safety of the two agents. In addition, other factors including adverse effects, patient preferences and cost, are also important and should be taken into consideration in the final choice between the two agents.

### *Kommentare zum Review*

- The consistency of the network could not be evaluated because there were no closed loops
- Heterogeneity and publication bias could not be obtained because of the small number of trials investigating each agent
- direct and indirect head-to-head comparisons were performed with low or moderate of the certainty of the evidence
- Subgroup analysis could not be assessed due to the paucity of data. → unklar ob Patienten vorbehandelt oder nicht.

---

### **Zhang RJ et al., 2021 [10].**

Hypomethylating agents for elderly patients with acute myeloid leukemia: a PRISMA systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

to evaluate the efficacy of HMAs and their adverse effects when treating older AML patients

#### **Methodik**

##### Population:

- patients aged ≥55 years, with morphologically proven diagnosis of AML and with no previous allogeneic stem cell transplantation, first-line setting

##### Intervention:

- HMA (u.a. Azacitidin, Decitabin)

##### Komparator:

- conventional care regimens (CCR) including best supportive care (BSC), low-dose cytarabine or intensive chemotherapy

### Endpunkte:

- CR, OS, AEs

### Recherche/Suchzeitraum:

- Juli 2020, PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs, davon 5 Phase III (N=1.674), 2 Phase II (N=292)

#### Charakteristika der Population/Studien:

- Medianes Alter zwischen 62 und 76 J.

#### Qualität der Studien:

- Alle Studien mit unklarem oder hohem RoB; u.a. nur 1 RCT doppelt-verblindet, unklare Randomisierung

|                 | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Dombret 2015    | ?   | +                                       | ?   | +   | +  | +                                    | +          |
| Fenaux 2010     | ?   | ?                                       | ?   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Huls 2019       | ?   | ?                                       | ?   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Jacob 2015      | +   | ?                                       | ?   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Kantarjian 2012 | ?   | +                                       | ?   | +   | +  | +                                    | +          |
| Seymour 2017    | ?   | +                                       | ?   | +   | +  | +                                    | +          |
| Wei 2019        | ?   | ?                                       | +   | ?   | +  | +                                    | +          |

### Studienergebnisse:

- OS:
  - Azacitidin vs. Standard: HR 0,73 (95%-CI 0,64;0,83),  $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 29\%$  (5 RCTs)
  - Decitabin vs. Standard: HR 0,82 (95%-CI 0,68;0,98),  $p = 0,03$ ,  $I^2 = 0\%$  (2 RCTs)
- CR:
  - HMA vs. Standard: RR 1,46 (95%-CI 1,08;1,99),  $p = 0,006$ ,  $I^2 = 69\%$  (6 RCTs)
- Neutropenie:
  - HMA vs. Standard: RR 1,30 (95%-CI 1,07;1,59),  $p = 0,008$ ,  $I^2 = 43\%$  (6 RCTs)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

HMAs showed improved response rates and OS in comparison to CCR or placebo. Although HMAs are associated with a higher incidence of AEs such as neutropenia, thrombocytopenia, and pneumonia, demethylation drugs were well-tolerated in the treatment of elderly AML.

### 3.3 Leitlinien

**Sekeres MA et al, 2020 [8].**

*American Society of Hematology (ASH)*

American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults

#### Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations for management of older adults [ $\geq 55$  years] with newly diagnosed AML, from the time of their diagnosis, through postremission therapy, and considerations for end-of-life/hospice care.

**Table 2. Clinical questions formulated and prioritized**

| Questions determined by the panel  |
|--|
| 1. Should older adults with newly diagnosed AML who are candidates for antileukemic therapy receive antileukemic therapy instead of best supportive care only?   |
| 2. Should older adults with newly diagnosed AML considered candidates for antileukemic therapy receive intensive antileukemic therapy vs less-intensive antileukemic therapy?  |
| 3. Should older adults with newly diagnosed AML who achieve remission after at least 1 cycle of intensive antileukemic therapy receive postremission therapy vs no additional therapy?   |
| 4. Should older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy receive gemtuzumab ozogamicin, low-dose cytarabine, azacitidine, 5-d decitabine, or 10-d decitabine as monotherapy or in combination? |
| 5. Should older adults with AML who received less-intensive antileukemic therapy and who achieved a response continue therapy indefinitely until progression/toxicity or be given therapy for a finite number of cycles?   |
| 6. Should older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life or hospice care) receive RBC transfusions, platelet transfusions, or both, vs no transfusions?   |

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; trifft zu

##### Recherche/Suchzeitraum:

- OVID Medline, EMBASE; up until 24 May 2019

##### LoE/GoR

- COCHRANE RoB; GRADE



**Table 1. Interpretation of strong and conditional recommendations**

| Implications for | Strong recommendation  | Conditional recommendation  |
|------------------|--|---|
| Patients         | Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not  | The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not; decision aids may be useful in helping patients to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences  |
| Clinicians       | Most individuals should follow the recommended course of action; formal decision aids are not likely to be needed to help individual patients make decisions consistent with their values and preferences  | Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with their values and preferences; decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences                 |
| Policy makers    | The recommendation can be adopted as policy in most situations; adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator  | Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders; performance measures should assess whether decision-making is appropriate  |
| Researchers      | The recommendation is supported by credible research or other convincing judgments that make additional research unlikely to alter the recommendation; on occasion, a strong recommendation is based on low or very low certainty in the evidence; in such instances, further research may provide important information that alters the recommendations | The recommendation is likely to be strengthened (for future updates or adaptation) by additional research; an evaluation of the conditions and criteria (and the related judgments, research evidence, and additional considerations) that determined the conditional (rather than strong) recommendation will help identify possible research gaps |

### Sonstige methodische Hinweise

- Methodisch hochwertige Leitlinie; beschränkt auf Erwachsene  $\geq 55$  Jahre
- Diese LL enthält **keine Empfehlungen zur Risikostratifizierung nach FLT3-Mutationsstatus und keine Empfehlungen zum Einsatz von FLT3-Inhibitoren**. S. auch den Abschnitt Limitations aus der LL.

### **Empfehlungen**

#### Recommendation 1 (strong recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕⊕○)

*For older adults with newly diagnosed AML who are candidates for such therapy, the American Society of Hematology (ASH) guideline panel **recommends offering antileukemic therapy over best supportive care.***

#### **Hintergrund:**

A total of 15 studies were included in the evidence syntheses regarding benefits and harms for identified health outcomes.<sup>62,64,85-97</sup> Eighteen additional studies were reviewed but excluded from the meta-analyses due to lack of data on the outcomes prioritized by the expert panel.<sup>98-116</sup> Given the challenges in randomizing patients to intensive or less-intensive treatments, most of the included studies were observational.<sup>62,85,86,93,95,96</sup> Two were randomized clinical trials (RCTs).<sup>94,96</sup> One study was an RCT<sup>64</sup> in which patients were preselected by their physicians as appropriate candidates for either intensive therapy, less-intensive therapy, or best supportive care and then randomized to their preselected conventional-care treatment or to azacitidine. Within this study, patients preselected for less-intensive therapy and then randomized to receive azacitidine or best supportive care were used for RCT data in our analyses. Data from the same study comparing intensive therapy vs best supportive care were considered observational, as patients did not undergo a formal randomization to receive best supportive care vs intensive therapy. Eleven studies, all classified as observational, addressed the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care.<sup>62,64,85-93</sup> These studies provided evidence for mortality and serious adverse events. Ten studies addressed the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care.<sup>62,64,88-90,92,94-97</sup> These studies provided evidence for mortality, hospitalization, and serious adverse events. The EtD framework for this recommendation is available online at <https://guidelines.gradepro.org/profile/Lfz8s2r0kpE> and <https://guidelines.gradepro.org/profile/Uiwz0FeE2z8>.

**Benefits.** The panel judged that antileukemic therapy, compared with best supportive care, provides a benefit. For the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care, low-quality evidence suggests that the hazard of death for patients who receive intensive antileukemic therapy may be 0.36 times that of the patients who receive best supportive care, over time (HR, 0.36; 95% confidence interval, 0.26-0.50).<sup>62,64,85-93</sup> Low-quality evidence suggests that the risk of death for patients who

receive intensive antileukemic therapy may be lower than that of the patients who receive best supportive care at 30 days,<sup>62,88,89,92,93</sup> at 6 months,<sup>86,91</sup> and at 1 year<sup>64,86,87,90-92</sup> (relative risk [RR] [95% confidence interval], 0.28 [0.14-0.58] at 30 days, 0.57 [0.45-0.72] at 6 months, and 0.69 [0.60-0.80] at 1 year).

For the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care, moderate-quality evidence from randomized clinical<sup>64,94,97</sup> trials and low-quality evidence from observational studies<sup>62,96</sup> suggests the likelihood of a lower risk of death over time for patients who receive less-intensive antileukemic therapy than in those who receive best supportive care (HR [95% confidence interval], 0.74 [0.60-0.91] for randomized trials and 0.22 [0.16-0.29] from observational studies). Very low-quality evidence suggests that the risk of death of patients who receive less-intensive antileukemic therapy compared with that of patients who receive best supportive care may be lower at 30 days<sup>62,88,89,92</sup> (RR, 0.45; 95% confidence interval, 0.25-0.81), and moderate-quality evidence suggests that it is likely lower at 6 months<sup>94,95</sup> (RR, 0.76; 95% confidence interval, 0.63-0.92) and 1 year<sup>64,94</sup> (RR, 0.85; 95% confidence interval, 0.77-0.94). The studies not included in the meta-analyses<sup>98-115</sup> reported outcomes similar to those described herein.

With consideration of the quality of evidence and the thorough meta-analysis, the data presented herein confirm what many practitioners, if not patients, know from experience: that **any therapy is better than no therapy if the goal is prolongation of life, even in an older, less “fit” patient cohort.**<sup>117</sup> These studies and others demonstrate that with careful consideration by providers regarding patients’ tolerance of more- or less-intensive therapy, treatment beyond best supportive care extends survival of older AML patients. In fact, the principal cause of death in this population, even in older subjects, is disease rather than treatment-related mortality<sup>118</sup> or noncancer mortality. For the observational studies, the panel acknowledges the likely selection bias that contributed to benefits for those patients receiving antileukemic therapy compared with those receiving best supportive care. The panel also recognizes that the definition of a “candidate” for such therapy includes a thorough understanding and acknowledgment of patient goals.

**Harms and burden.** For the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care, low-quality evidence suggests that the risk of febrile neutropenia is likely higher with intensive antileukemic therapy than with best supportive care<sup>64</sup> (RR [95% confidence interval], 1.13 [0.57-2.21]). For the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care, very low-quality evidence suggests that there may be an increased risk of febrile neutropenia and pneumonia with less-intensive antileukemic therapy. Low-quality evidence suggests that hospitalization may be 2 days longer, on average, when patients receive less-intensive antileukemic therapy rather than best supportive care.<sup>90</sup> In addition, patients who receive antileukemic therapy may experience more burden related to how the treatment is administered, particularly the intensive antileukemic therapy.

Contextualizing the ramifications of treatment is a critical part of the physician role in chemotherapy consent. Many patients approach therapy with apprehension, keeping in mind the classical toxicities of treatment like nausea, infection, and bleeding. These analyses demonstrate that for patients receiving either intensive or less-intensive therapy, treatment may be associated with higher rates of febrile neutropenia and hospitalizations. This finding is consistent with data showing that, even for patients with pancytopenia, severe neutropenia accompanies antileukemic therapy when either intensive or less-intensive agents are used. However, the analyses show that the magnitude of additional harm attributable to therapy is small. Such information should inform conversations with patients.

Patients who choose to be treated need to know that hospitalization or complications of therapy at some point, even with less intensive treatment, is more likely. Though the increase in risk may be small given the inherent complications of untreated disease, careful consideration of patient comorbidities, values, and resources should guide treatment decision-making.

Protocols for the prevention and management of febrile neutropenia largely derive from patients treated intensively but are applicable to patients receiving less-intensive treatment given the validity of similar management of the same underlying disease with the same degree of adverse event, even with different provoking factors. The panel acknowledges that in unblinded studies, patients receiving antileukemic therapy and best supportive care may have also received differential management of complications, including recommendation for hospitalization.

**Other EtD criteria and considerations.** Three studies addressed patients’ values and preferences regarding the outcomes of interest.<sup>116,119,120</sup> These showed that patients placed a high value on achieving CR (health state median, 0.70, on a scale from 0 to 1, where 0 is dead and 1 is totally healthy)<sup>116</sup> and consider relapse an outcome with a negative value (health state and utility ranged from 0.10 to 0.50 across studies).<sup>116,119,120</sup> The panel judged that patients are likely to place a high value on the potential benefits of the treatment, as well as on being offered treatment when there is no certainty about the benefits. [...]

## Recommendation 2 (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○)

*For older adults with newly diagnosed AML considered candidates for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel **suggests intensive antileukemic therapy over less-intensive antileukemic therapy.***

### **Hintergrund**

**Summary of the evidence.** There were 20 studies addressing this question, reported in 21 publications,<sup>54,62,64,76,80,90,92,101,104,121-132</sup> the majority of which were observational.<sup>54,62,76,80,90,92,101,104,121-132</sup> One study was an RCT<sup>64</sup> in which patients in the standard-of-care arm were preselected by their physicians to receive either intensive (induction) therapy, less-intensive therapy, or best supportive care, vs less-intensive therapy with azacitidine. For this study, for outcomes in which the researchers presented data comparing intensive therapy to azacitidine among patients preselected for intensive therapy, we used this as RCT data. For outcomes in which all standard of care was combined, we used data as observational. Studies provided data about mortality, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, serious adverse events, and hospitalization.

**Benefits.** Very low-quality evidence suggests that patients who receive intensive antileukemic therapy may be at lower risk of death than those who receive less-intensive antileukemic therapy, over time (HR, 0.78; 95% confidence interval, 0.69-0.89).<sup>62,80,90,101,104,121,124,125,129,132</sup>

Very low-quality evidence suggests that the risk of death may also lower at 1 year (risk ratio, 0.93; 95% confidence interval, 0.85-1.01).<sup>54,62,76,90,92,104,121,123,127-129,132</sup> Low-quality evidence suggests the likelihood that patients who receive intensive antileukemic therapy are 6.6 times more likely to receive an allo-HSCT than those who receive less-intensive antileukemic therapy (risk ratio, 6.65; 95% confidence interval, 4.13-10.71).

Very low-quality evidence suggests that, counterintuitively, those who receive more-intensive antileukemic therapy may be less likely to have pneumonia (RR, 0.25; 95% confidence interval, 0.06-0.98) than those receiving less-intensive therapy, up to 2 years.<sup>64</sup> The panel was limited by the lack of randomized data addressing this critical question of whether older patients considered fit for chemotherapy actually have outcomes superior to those of similar patients receiving less-intensive therapy. Historically, treatment of older adults with AML involved a subjective determination of whether a patient was considered fit for intensive chemotherapy, and if the patient was considered fit, the recommendation was generally to proceed with intensive chemotherapy. Although fitness is still a major factor driving initial treatment recommendations, the consideration for intensive chemotherapy over a less-intensive regimen includes a more holistic assessment of the most appropriate induction regimen and is driven by the physician's assessment of disease and patient characteristics and by an analysis of patient goals in the context of anticipated outcomes with each treatment approach. For example, patients with certain adverse molecular characteristics, such as a TP53 mutation, may not be offered intensive chemotherapy out of a belief by treating physicians that it is not likely to benefit these patients more than less-intensive approaches, such as hypomethylating agents.<sup>133</sup>

Although those who receive more-intensive antileukemic therapy are more likely to proceed with stem cell transplant than those who receive less-intensive therapy, the difference may be due to factors influencing the decision regarding initial treatment rather than a higher success rate with intensive chemotherapy, although a higher efficacy (eg, remission) enabling transplant is quite possible.

Newly approved therapeutic approaches, including hypomethylating agents combined with venetoclax as well as targeted therapies, may increase the efficacy of less-intensive therapies (but may also increase their intensity) and thus mandate a reexamination of this question.<sup>134</sup> The seemingly paradoxical lower death rate, cumulative lower adverse events, and lower pneumonia rates with intensive chemotherapy from 1 study may be due to a more common, faster, or more complete return to normal hematopoiesis than was achieved with formerly (but not necessarily currently) available nonintensive therapies.

**Harms and burden.** Very low-quality evidence suggests that patients who receive intensive antileukemic therapy may be more likely to experience treatment-emergent adverse events, particularly during the induction phase of therapy (RR, 1.34; 95% confidence interval, 1.03-1.75),<sup>79</sup> and to be hospitalized for longer (mean difference, 6.84 days; 95% confidence interval, 3.44-10.24)<sup>76</sup> than patients who receive less-intensive antileukemic therapy. Patients who receive intensive antileukemic therapy must receive it in the hospital, which is a burden to the patients and the system compared with less-intensive antileukemic therapy.

Insofar as nonintensive chemotherapy can be administered more often in the outpatient setting, it is expected that intensive chemotherapy, with its attendant myelosuppression and gastrointestinal toxicity

requiring hospitalization, would lead to a longer time in the hospital. Moreover, many patients given nonintensive chemotherapy would not be considered intensive care unit (ICU) candidates based on personal goals of care. However, exposure to intensive chemotherapy tends to be brief compared with the indefinitely repetitive cycles of nonintensive therapy. Such ongoing therapy may be difficult for patients to tolerate psychologically, physically, and financially.

[...]

**Conclusions and research needs for this recommendation.**

The panel determined that there may be a net benefit of intensive antileukemic therapy over less-intensive antileukemic therapy in older adults with AML who are candidates for intensive antileukemic therapy. This recommendation places a high value on the potential benefits of intensive over less-intensive antileukemic therapy. Even though there is low to very low-quality evidence of such benefits, there is no higher-quality evidence that less-intensive antileukemic therapy results in better health outcomes. Although values and preferences are likely to vary, it is likely that most patients value the uncertain benefits more than the uncertain harms. [...]

**The evidence includes patients with both intermediate and poor prognosis. Because of the way in which studies are reported, we could not separate these subgroups.** Even though at the study level there seem to be no differences in outcomes between them, the panel believes that studies that explore this issue at the patient level (randomized controlled trials and observational studies with proper subgroup analyses and systematic reviews with individual patient data) may help inform this question when these recommendations are revised and updated.

Finally, the panel felt strongly that use of **potentially more efficacious combination therapies that may be less intensive than traditional, “3 1 7” cytotoxic therapy, particularly those based on the addition of venetoclax, could alter these conclusions.** However, supportive randomized data are not currently available, and the addition of new agents may increase the toxicity of so-called nonintensive therapies. The panel advocated for future research priorities focusing on better determination of “fitness” for intensive chemotherapy, as **the panel could not clearly define a patient population “unfit” for intensive chemotherapy, despite models that have been developed to help in this determination.**

Recommendation 3 (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○)

*For older adults with AML who achieve remission after at least a single cycle of intensive antileukemic therapy and who are not candidates for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT; allo-HSCT), the ASH guideline panel suggests postremission therapy over no additional therapy.*

Remarks: In some settings, patients may receive 2 cycles of intensive antileukemic therapy even if they achieve remission after the first one. In those settings, the panel considered the second cycle of intensive therapy to be postremission therapy.

**Hintergrund**

Twelve studies addressing different postremission therapy strategies informed this question. In 2 studies, researchers compared no postremission therapy to 1 cycle of consolidation therapy (evidence profile 1). One was a RCT in which researchers reported mortality and time to recurrence in 297 participants,<sup>138</sup> and another was an observational study in which researchers reported time to recurrence in 132 participants.<sup>139</sup> In 1 observational study, researchers reported the outcomes for 48 patients who received 1 cycle of consolidation plus 1 cycle of postremission therapy with gemtuzumab ozogamicin or 1 cycle of consolidation therapy plus autologous HSCT (auto-HSCT; evidence profile 2).<sup>140</sup>

In 4 studies, 3 RCTs with 258 participants<sup>70,141,142</sup> and 1 observational study with 126 patients,<sup>106</sup> researchers compared mortality and time to recurrence between patients who received 2 cycles of consolidation therapy and patients who received 1 cycle (evidence profile 3). In 1 RCT, researchers compared the outcomes of 6 cycles of ambulatory postremission therapy vs those of 1 cycle of consolidation therapy in 164 participants (evidence profile 4).<sup>66</sup> In 1 RCT, researchers compared 3 cycles of postremission therapy with those of 2 cycles of consolidation plus auto-HSCT in 25 participants (evidence profile 5).<sup>143</sup> In 1 RCT, researchers compared 3 cycles of postremission therapy with gemtuzumab ozogamicin vs no therapy in 232 participants (evidence profile 6).<sup>144</sup> In 2 observational studies, researchers compared auto-HSCT vs no therapy in 503 patients (evidence profile 7).<sup>145,146</sup>

**Benefits.** Patients who receive more postremission therapy seem to do better than patients who receive less postremission therapy. There is moderate-quality evidence that patients who receive 1 cycle of consolidation have lower mortality (RR, 0.96; 95% confidence interval, 0.89-1.03), have a longer survival

time by a median of 3 months and a longer time to recurrence by a median of 1 month than patients who do not receive consolidation.<sup>138</sup>

Low-quality evidence suggests that patients who receive 6 months of low-dose outpatient ambulatory postremission therapy may have 0.63 times the risk of dying (95% confidence interval, 0.64-1.07) and moderate-quality evidence of borderline significance suggests that they have 0.66 times the risk of recurrence (95% confidence interval, 0.44-1) than people who receive 1 cycle of intensive inpatient consolidation therapy. There is also moderate-quality evidence that the risk of febrile neutropenia is lower with 6 cycles of low-dose outpatient ambulatory postremission therapy (RR, 0.39; 95% confidence interval, 0.30-0.52).<sup>66</sup>

Low-quality evidence suggests that patients who do not receive postremission therapy may have higher mortality than those who receive 3 cycles of gemtuzumab ozogamicin (RR, 1.05; 95% confidence interval, 0.89-1.24).<sup>144</sup> Very low-quality evidence suggests that patients who do not receive consolidation therapy may have a higher risk of death (RR, 1.75; 95% confidence interval, 0.96-3.20) and a higher risk of recurrence (RR, 2.24) than patients who receive auto-HSCT.<sup>145,146</sup>

Although the data demonstrate that postremission therapy is of modest benefit for older patients who achieve CR following intensive induction chemotherapy, the best postremission strategy, in terms of both the chemotherapy regimen and treatment duration, remains to be determined. The use of allogeneic hematopoietic cell transplantation as a postremission curative therapy in older patients has increased with the development of reduced-intensity conditioning regimens, but no RCTs have compared this treatment modality to chemotherapy in older adults. This treatment modality, however, is used in a minority of patients, whereas the majority of older patients receive either chemotherapy or no postremission treatment, leaving open the question of relative efficacy. The greater part of research efforts to date related to older adults with AML has been directed at improving the induction strategy and the identification of novel agents and their addition to low-intensity or high-intensity therapy. The panel considers it a priority and an opportunity to design and conduct clinical trials that will identify the best postremission strategy/strategies.

**Harms and burden.** Very low-quality evidence suggests the possibility of greater harms of more postremission therapy than less postremission therapy. In addition, patients who receive more postremission therapy have the additional burden of such therapies. The panel recommends that in addition to discussions with patients regarding prolonging survival and treatment-related mortality associated with any postremission modality, decisions about postremission treatment should include the patient's expectations in relation to the intensity of postremission therapy, the patient's social circumstances, the impact on the patient's quality of life, and the availability of family support.

**Conclusions and research needs for this recommendation.**

[...] The panel acknowledged that **the evidence is not sufficient to make a recommendation for a specific number of cycles beyond 1 cycle.** It is likely that there is little variability among patients in the value of prolonged survival and remaining in remission for a longer time. Postremission therapy is likely to be accepted by all stakeholders. The panel also recognized that maintenance therapy with a hypomethylating agent may be an alternative to or improvement over traditional consolidation therapy, based on a recent randomized study showing a survival advantage to a maintenance hypomethylating agent following intensive, induction chemotherapy.<sup>147</sup>

The panel highlighted the unmet need for well-conducted prospective and standardized research to inform this recommendation. **The definition of "postremission" and the therapy regimens vary considerably across settings,** which was reflected in the studies used to inform this recommendation. [...]

Recommendation 4a (conditional recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○)

*For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel suggests using either of the options when choosing between hypomethylating-agent monotherapy and low-dose-cytarabine monotherapy*

Recommendation 4b (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○)

*For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy (such as hypomethylating agents [azacitidine and decitabine] or low-dose cytarabine) but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel suggests using monotherapy with 1 of these drugs over a combination of 1 of these drugs with other agents.*



Remarks: For patients treated with combination therapy, the agents for which there is evidence of effectiveness are low-dose cytarabine in combination with glasdegib, based on a small randomized trial, and hypomethylating agents or low-dose cytarabine in combination with venetoclax, based on promising data from phase 2 trials. These recommendations may change (favoring combination therapies over monotherapy) with upcoming reporting of results from randomized trials.

### Hintergrund

Twenty studies<sup>64,96,101,122,125,130,148-168</sup> informed this recommendation question. For Recommendation 4a, 3 RCTs provided evidence for the comparison between azacitidine monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy,<sup>64,101,130</sup> and 1 RCT<sup>156</sup> and 1 observational study<sup>155</sup> compared the effects of low-dose cytarabine monotherapy with the effects of decitabine monotherapy. In addition, there was 1 observational study comparing the effects of low-dose cytarabine monotherapy and either 1 of the hypomethylating agents.<sup>96</sup> Within the category of hypomethylating agents, 3 observational studies compared the effects of decitabine monotherapy and azacitidine monotherapy.<sup>153,159,162</sup> We did not find any randomized data comparing 5-day and 10-day decitabine monotherapy that met inclusion criteria (though 1 study of 71 patients<sup>169</sup> undergoing Bayesian randomization to 5-day or 10-day decitabine monotherapy showed similar overall response rates and OS) and thus were not able to make formal recommendations about these 2 decitabine regimens. Similarly, although there were some data suggesting superiority of azacitidine to decitabine, we did not find a compelling difference between the 2 drugs, and the panel does not recommend 1 drug over the other.

For Recommendation 4b, 6 RCTs compared low-dose cytarabine monotherapy with low-dose cytarabine combination,<sup>148-150,152,154,161</sup> 3 RCTs compared the effects of azacitidine monotherapy with those of azacitidine combinations<sup>151,157,158</sup> and 1 RCT compared the effects of decitabine monotherapy with a decitabine combination.<sup>160</sup> In addition, 1 observational study compared the effects of low-dose cytarabine combination and hypomethylating agents.<sup>122</sup>

**Benefits.** The evidence profiles present detailed results regarding how each of the interventions compares to others. Here, we focus on the benefits relevant to the comparisons for which recommendations were made. When azacitidine monotherapy is compared with low-dose cytarabine monotherapy, patients who receive azacitidine monotherapy probably have a lower risk of death over time (HR, 0.81; 95% confidence interval, 0.63-1.04)<sup>64,103</sup> and a lower risk of death at 2 years (risk ratio, 0.78; 95% confidence interval, 0.64-0.94) (moderate-quality evidence). The panel judged that these potential benefits particularly when considering death over time, are minimal. When low-dose cytarabine monotherapy is compared with a low-dose cytarabine combination, patients who received low-dose cytarabine may have a lower risk of febrile neutropenia (risk ratio, 0.51; 95% confidence interval, 0.25-1.03) (low-quality evidence).<sup>150,154,161</sup> The panel considered these benefits small in the context of largely unsuccessful combination partners.

Although the panel considered hypomethylating agents and low-dose cytarabine to be on a par with each other, certain clinical situations exist that might favor the use of 1 of the agents. For patients with adverse disease biology, including complex karyotype, history of myelodysplastic syndromes, and TP53 mutations, hypomethylating agents are favored, as the clinical efficacy of these agents is considered agnostic to adverse biological subtypes of AML. AML with adverse biology is considered resistant to chemotherapy, thus making low-dose cytarabine less favored. Similarly, patients with a recent exposure to hypomethylating agents as treatment of antecedent hematological conditions are not likely to respond to induction with another hypomethylating agent, and cytarabine can be considered in this situation, though rigorous data supporting this approach are lacking.<sup>170</sup>

With regard to combination therapies, low-dose cytarabine-based combination therapies have largely not shown an important benefit compared with low-dose cytarabine monotherapy, and combinations should not be used unless there is evidence through randomized data from large phase 3 trials to support their use. Preliminary reports from the phase 3 VIALE-C trial, in which AML patients considered ineligible for intensive chemotherapy were randomized to low-dose cytarabine vs low-dose cytarabine and venetoclax, show no difference in survival for the combination vs monotherapy (a median of 7.2 months vs 4.1 months, P 5 .11). The combination of low-dose cytarabine and glasdegib was tested in a randomized phase 2 study, with a survival advantage for the combination. However, the relatively small number of patients enrolled in the study makes it difficult to generalize these data. For hypomethylating-based combinations, the compelling data showing high response rates from early-phase trials of venetoclax combined with hypomethylating agents have led to widespread adoption of this regimen. Preliminary reports from the phase 3 VIALE-A study, in which AML patients considered ineligible for intensive chemotherapy were randomized to azacitidine vs azacitidine and venetoclax, report a CR/CRi and an OS advantage to the combination (though no data have been made available at the time of this publication). These guidelines will be updated when data from phase 3 trials are formally reported. **Gemtuzumab ozogamicin has been approved as monotherapy in older patients with AML. However, there are no randomized data**

comparing it to other monotherapy regimens. The efficacy of gemtuzumab ozogamicin is also limited for patients with adverse disease biology.

**Harms and burden.** There was moderate-quality evidence suggesting the likelihood that no important differences in harms exist between azacitidine monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy. There was high-quality evidence that decitabine monotherapy results in a higher risk of neutropenia than low-dose cytarabine monotherapy (risk ratio, 1.61; 95% confidence interval, 1.16-2.27) and moderate-quality evidence that it likely results in a higher risk of febrile neutropenia (risk ratio, 1.30; 95% confidence interval, 0.96-1.75). With regard to Recommendation 4a, the panel did not find any harm in choosing 1 regimen over the other and suggests that treatment decisions should be based on disease biology and other factors, as discussed in the previous and next sections. For Recommendation 4b, the majority of data did not favor combination therapies over monotherapy largely due to similar efficacy and the potential for more toxicity.

[...]

**Conclusions and research needs for this recommendation.**

The panel concluded that there is insufficient evidence of important benefits in choosing between hypomethylating agents and low-dose cytarabine. In addition, **the conditional recommendation for either of the options acknowledges that issues regarding disease biology, patient values and preferences, acceptability, and feasibility are likely to vary importantly across settings and that the balance of potential desirable and undesirable consequences does not favour either treatment approach.**

The panel concluded that there is **insufficient evidence that adding a secondary agent to any of the monotherapies results in an important benefit** and that toxicity and expense need to be weighed when combination regimens are being considered. However, **2 regimens can be considered for combination therapies. Although low-dose cytarabine combined with glasdegib** did demonstrate a moderate survival benefit compared with low-dose cytarabine monotherapy, the unexpectedly low CR rate in the control arm, in addition to the added costs, have to be considered against the potential benefits.

**Venetoclax combinations** also have been approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of older adults with AML. **The panel did not consider these data in depth as part of the recommendations, because results from ongoing randomized trials, with a deeper consideration of toxicities and benefits, are still pending** (azacitidine, clinical trial NCT02993523; cytarabine, clinical trial NCT03069352).

The panel highlighted the **need for additional randomized data regarding less-intensive approaches to treating older patients with AML, particularly for combinations that include agents targeting specific genetic abnormalities.**

Recommendation 5 (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects ⊕○○○)

*For older adults with AML who achieve a response after receiving less-intensive therapy, the ASH guideline panel suggests continuing therapy indefinitely until progression or unacceptable toxicity over stopping therapy.*

**Hintergrund**

**Summary of the evidence.** We did not find any comparative studies addressing this question in older adults with AML. The panel used 2 sources of indirect evidence to inform the judgments regarding desirable and undesirable effects. First, 2 RCTs compared the outcomes for patients who received less-intensive antileukemic therapy with those for patients who received conventional care, including best supportive care.<sup>64,101</sup> In both studies, patients received at least 6 cycles of azacitidine for 7 consecutive days (each cycle was 28 days). The researchers do not describe how many patients achieved a response after a specific number of cycles (and thus, we could not determine how many cycles beyond response patients received) and report only that, overall, 27.8% of patients achieved a hematologic response (CR or CRi) in 1 study<sup>64</sup> and 18% did in the other study.<sup>101</sup>

Second, we conducted a survey among the panel members to systematically collect their experiences. The survey was based on the panelists' best recollection of experiences because it was not feasible to collect information from clinical records given the timelines for the development of these guidelines.

**Benefits.** Based on the systematic collection of panel members' experience, there is very low certainty evidence that continuing therapy indefinitely may result in longer survival and sustained responses. The difference was estimated to be ;10% in survival up to 2 years. The panel judged that the magnitude of these benefits was moderate.

No study has prospectively demonstrated that continuing less intensive therapy beyond best response ad infinitum provides a survival or quality-of-life advantage over stopping therapy at a defined time point after best response. Continuing less-intensive therapy beyond best response has become a de facto

standard of care based, however, on the design of clinical trials in older adults with AML, in which this practice is supported, the noncurative nature of these agents, and the personal experience of providers. Anecdotally, for patients for whom less-intensive therapy was stopped following CR, relapse occurred shortly thereafter, and reinstatement of the same less-intensive therapy was unsuccessful in re-achieving CR. A survey among panel members reinforced these facts, as almost 100% of members reported continuing therapy until progression or toxicity.

**Harms and burden.** The collection of the panel members' experience suggested similar proportions of patients and caregivers who are perceived to experience an acceptable burden when continuing treatment.

The panel decided that the potential benefit of continuing therapy beyond best response was sufficient to justify the additional toxicities, costs, and patient and provider burden associated with the additional therapy. However, the panel acknowledged that the potential consequences of continuing therapy were not completely dismissible, estimating in a survey of panel members that 30% of patients would have a poor quality of life and 48% of caregivers would have an unacceptable burden whether therapy continued indefinitely or was finite, and urged further prospective study of the value of continuing therapy that would include these endpoints.

[...]

#### **Conclusions and research needs for this recommendation.**

The panel determined that there is likely to be a net benefit of continuing therapy indefinitely until progression or unacceptable toxicity over stopping therapy in older adults with AML who achieve a response after receiving less-intensive therapy. The conditional recommendation places a high value on the potential benefits of survival when therapy is continued indefinitely and on the acceptability of the intervention to clinicians and researchers, who seem to continue therapy as the default option. It also places a lower value on the moderate costs that are likely to result from continuing therapy indefinitely and considers there to be clinical equipoise in quality of life and functional status between these 2 strategies.

[...]

There was general agreement among panel members that **any retrospective study** attempting to show an advantage to continuing therapy indefinitely until progression or toxicity vs stopping therapy at a finite time point **would likely report findings that are unreliable and not valid, as selection bias and confounding by indication for subjects included in each study arm could not be controlled for adequately.**

#### Recommendation 6 (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects ⊕○○○)

*For older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life care or hospice care), the ASH guideline panel suggests having red blood cell (RBC) transfusions be available over not having transfusions be available. There may be rare instances where platelet transfusions may be of benefit in the event of bleeding, but there are even less data to support this practice and it is anticipated that platelet transfusions will have little or no role in end-of-life or hospice care.*

#### **Hintergrund**

We did not find any comparative studies addressing this question in older adults with AML. The panel decided to use indirect evidence, obtained from 2 published systematic reviews of the literature, neither of which was focused on older adults with AML, to inform this question.<sup>163,164</sup> The first systematic review focused on the effects of RBC transfusions for patients receiving palliative care.<sup>163</sup> The mean age of patients included in the studies ranged from 64 through 70 years, and it was specified (only in some of the studies) that the patients had terminal malignancies or advanced nonmalignant disease.

The second systematic review focused on the effects of transfusions, both RBC and platelets, in palliative-care patients with cancer.<sup>164</sup> The authors described the outcomes for patients of all ages, with hematological malignancies and solid tumors. The outcomes of interest were measured in different ways across studies and therefore could only be summarized narratively. For most of these outcomes, there are only noncomparative data, given that most of the studies included in both systematic reviews were case series.



**Benefits.** The evidence about benefits was obtained from case series of patients receiving RBC transfusions. Very low-quality evidence suggests that the median or mean survival after transfusion may range from 42 days to 3 months; however, 3 of the 4 studies reported a time of ,50 days. There is also very low-quality evidence that transfusions may yield an improvement in well-being scores. One study reported a change from 4.2 to 5.8 and another from 3.9 to 6.0 (measured using a 10-point visual analog scale, with higher scores reflecting improved well-being). The proportion of patients for whom an improvement in well-being was reported (by the patients themselves or the clinicians) was 65% in 1 study and 51.4% in another. Finally, there is very low-quality evidence that 70% of patients may perceive an improvement in fatigue after transfusion. The panel judged that the magnitude of these benefits was moderate.

In addition to potential improvements in well-being and fatigue, the panel determined that 1 of the most important reasons to allow transfusions for older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy is that it may help facilitate timely hospice enrollment for the transfusion dependent, as many hospice programs do not allow transfusions. Moreover, the lack of evidence that such transfusions prolong life for patients at this stage argues that for patients who experience quality-of-life benefits, they are palliative and not disease focused.

**Harms and burden.** The studies did not measure burden on patients and caregivers or potential downsides of transfusions. The panel felt that the most important considerations were complications that may lead to hospitalization and burden but that the effects of transfusions on these were likely to be small.

The panel specifically pointed out 2 issues that should be considered when transfusion are advised for older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy, following an established framework for risk consideration for transfusions. First, to initiate or continue these, patients need to show some benefit in terms of well-being. Second, patients need to understand, especially when they are in hospice, that such transfusions come with a “package” of potential downsides. This includes need to travel to clinics, potential transfusion reactions, and well-meaning but anxietyprovoking potential reassessments of goals of care by transfusion providers. Indeed, days spent in the outpatient clinic has been successfully used as a proxy for poor quality of life for older adults with AML.<sup>125</sup>

[...]

### Limitations of these guidelines

The limitations of these guidelines are inherent in the low or very low certainty in the evidence we identified for many of the questions. Much of the management of older adults with AML is based on single-arm trials or observational studies. Far more randomized trials have reported results that do not favor 1 approach compared with another than have clearly demonstrated superior outcomes for a new treatment. **As the criteria for data consideration in these recommendations included and prioritized randomized studies over single-arm trials, the panel was limited in supporting certain strategies that have widespread use despite the lack of high-quality data. Consequently, these guidelines could not adequately address the use of certain molecularly targeted agents in up-front therapy for older adults with AML.**

There are **many nuanced or controversial aspects of the management of AML in older adults that were not covered in these guidelines, either due to lack of data to make a formal recommendation, or to the guideline-development process**, in which the panel winnowed down an initial list of 30 potential question to the 6 they felt most important to address.

## Referenzen

62. Bories P, Bertoli S, Bérard E, et al. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol.* 2014;89(12):E244-E252.
64. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with  $\geq 30\%$  blasts. *Blood.* 2015;126(3):291-299.
70. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, et al; AML Study Group Ulm. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2004;18(11):1798-1803.
85. Cannas G, Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfus Clin Biol.* 2015;22(5-6):341-347.
86. McMullin MF, MacKenzie G. Survival from acute myeloid leukaemia in patients over 55 years of age in Northern Ireland: a discrete population. *Hematology.* 2001;6(2):103-110.
87. Rodrigues CA, Chauffaille ML, Pelloso LA, et al. Acute myeloid leukemia in elderly patients: experience of a single center. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(6):703-708.
88. Semochkin SV, Tolstykh TN, Arkhipova NV, et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow [in Russian]. *Ter Arkh.* 2015;87(7):26-32.
89. Strasser-Weippl K, Schreder M, Zojer N, et al. Treatment outcome in AML: a single-centre experience in an unselected patient cohort. *Memo.* 2012;5(2): 134-140.
90. van der Helm LH, Scheepers ER, Veeger NJ, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol.* 2013;6:29.
91. Yang H, Niu JH, Zhu CY, et al. Analysis of efficacy and prognosis of induction chemotherapy in 76 elderly patients with acute myeloid leukemia (non-APL) [in Chinese]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014;22(4):957-964.
92. Yi HG, Lee MH, Kim CS, et al; Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical characteristics and treatment outcome of acute myeloid leukemia in elderly patients in Korea: a retrospective analysis. *Blood Res.* 2014;49(2):95-99.
93. Zheng ZH, Hu JD, Liu TB, et al. Efficacy of remission induction chemotherapy and prognostic analysis in elderly patients with acute myeloid leukemia [in Chinese]. *Chung Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chi.* 2012;33(2):79-83.
94. Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: Results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):972-979.
95. Becker H, Suci S, Ruter BH, et al. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) - results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). *Ann Hematol.* 2015;94(12):2003-2013.
96. Kanakasetty GB, Chethan R, Lakshmaiah KC, et al. Treatment patterns and comparative analysis of non-intensive regimens in elderly acute myeloid leukemia patients-a real-world experience from India. *Ann Hematol.* 2019;98(4):881-888.
97. Lubbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1987-1996.
101. Fenaux P, Muftic GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562-569.
106. Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, et al; Korean Society of Hematology AML/MDS Working Party. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol.* 2014;100(2):141-151.
122. Boddu PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer.* 2017;123(16):3050-3060.
130. Seymour JF, Dohner H, Butrym A, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer.* 2017;17(1):852.
138. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al; German AML Cooperative Group. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4496-4504.
139. Prebet T, Boissel N, Reutenauer S, et al; Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF AML) intergroup. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4747-4753.
140. Capelli D, Chiarucci M, Poloni A, et al. Mobilization-driven postconsolidation therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation versus low-dose gemtuzumab ozogamicin. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1399-1406.
141. Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, et al. Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. *Haematologica.* 2007;92(10):1327-1334.

142. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. *Leukemia*. 2006;20(4):748-750.
143. Miyamoto T, Nagafuji K, Fujisaki T, et al; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission. *Int J Hematol*. 2018;107(4):468-477.
144. Loewenberg B, Beck J, Graux C, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood*. 2010;115(13):2586-2591.
145. Heini AD, Berger MD, Seipel K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years. *Leuk Res*. 2017;53:28-34.
146. Versluis J, Hazenberg CLE, Passweg JR, et al; HOVON and SAKK Leukemia Groups. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol*. 2015;2(10):e427-e436.
147. Wei AH, Dohner H, Pocock C, et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a phase III international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission [abstract]. *Blood*. 2019; 134(suppl 2). Abstract LBA-3.
148. Burnett AK, Hills RK, Hunter A, et al. The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome. *Leukemia*. 2011;25(7):1122-1127.
149. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*. 2013;27(1):75-81.
150. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-389.
151. Craddock CF, Houlton AE, Quek LS, et al. Outcome of azacitidine therapy in acute myeloid leukemia is not improved by concurrent vorinostat therapy but is predicted by a diagnostic molecular signature. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6430-6440.
152. Dennis M, Russell N, Hills RK, et al. Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(19):2923-2932.
153. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):216-228.
154. Dohner H, Lubbert M, Fiedler W, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood*. 2014;124(9):1426-1433.
155. Jacob LA, Aparna S, Lakshmaiah KC, et al. Decitabine compared with low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a pilot study of safety, efficacy, and cost-effectiveness. *Adv Hematol*. 2015;2015:167029.
156. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-2677.
157. Montalban-Bravo G, Huang X, Naqvi K, et al. A clinical trial for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes not eligible for standard clinical trials [published correction appears in *Leukemia*. 2017;31(7):1659]. *Leukemia*. 2017;31(2):318-324.
158. Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1242-1248.
159. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(24):4840-4845.
160. Roboz GJ, Mandrekar SJ, Desai P, et al. Randomized trial of 10 days of decitabine 6 bortezomib in untreated older patients with AML: CALGB 11002 (Alliance). *Blood Adv*. 2018;2(24):3608-3617.
161. Sekeres MA, Lancet JE, Wood BL, et al. Randomized phase IIb study of low-dose cytarabine and lintuzumab versus low-dose cytarabine and placebo in older adults with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2013;98(1):119-128.
162. Smith BD, Beach CL, Mahmoud D, Weber L, Henk HJ. Survival and hospitalization among patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or decitabine in a large managed care population: a real-world, retrospective, claims-based, comparative analysis. [published correction appears in *Exp Hematol Oncol*. 2014;3:19]. *Exp Hematol Oncol*. 2014;3(1):10.
163. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, et al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion*. 2018;58(1):233-241.
164. Uceda Torres ME, Rodríguez Rodríguez JN, Sánchez Ramos JL, Alvarado Gómez F. Transfusion in palliative cancer patients: a review of the literature. *J Palliat Med*. 2014;17(1):88-104.
169. Short NJ, Kantarjian HM, Loghavi S, et al. Treatment with a 5-day versus a 10-day schedule of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(1):e29-e37.

**Alberta Health Services, 2019 [1].**

Acute Myeloid Leukemia CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-006

**Zielsetzung/Fragestellung**

To identify the management options for acute myeloid leukemias in adults including chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, and palliation

**Methodik**

*Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund fehlender höherwertiger Leitlinien (für jüngere Erwachsene) wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.*

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; erfüllt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; erfüllt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; teilweise erfüllt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; erfüllt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; erfüllt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. erfüllt

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed and Medlinedatabases, ASCO abstracts and proceedings, and ASH abstracts and proceedings databases
- 2019 updates: Pubmed and Medline [...] ASH, ASCO and EHA abstracts and proceedings

LoE / GoR

**Table 5. Levels of Evidence**

| Level | Description of Evidence   |
|-------|---|
| I     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias</li> <li>• meta-analyses of RCTs without heterogeneity</li> </ul>  |
| II    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• small RCTs</li> <li>• phase II RCTs</li> <li>• large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity</li> </ul>  |
| III   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospective cohort studies</li> <li>• post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs</li> </ul>  |
| IV    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• retrospective cohort studies</li> <li>• case-control studies</li> <li>• instrument validation studies (note: could be level III, based on size of population, methods)</li> </ul>  |
| V     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• studies without a control group</li> <li>• case reports</li> <li>• expert opinions</li> <li>• review articles or narrative reviews</li> <li>• Delphi studies</li> <li>• cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)</li> </ul> |

**Table 6. Strength of Recommendations**

| Grade | Description of Recommendation Strength   |
|-------|--|
| A     | Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.              |
| B     | Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit. |
| C     | Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.   |
| D     | Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.               |
| E     | Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.                         |



## Empfehlungen zur Behandlung

### SUMMARY OF RECOMMENDATIONS

- 1) All patients being considered for therapy should undergo a bone marrow aspiration and biopsy as well as peripheral blood films to establish a diagnosis and prognosis.
  - a. Immunophenotyping by flow cytometry should be performed for diagnosis and to determine a leukemia-associated immunophenotype (LAIP) if possible.
  - b. Samples should also be sent for cytogenetics, including fluorescence in-situ hybridization (FISH) where appropriate.
  - c. Molecular analysis should be sent.
- 2) Ancillary Tests:
  - a. Organ function should be assessed including liver, kidneys, coagulation and cardiac function.
  - b. Blood group and human leukocyte antigen (HLA) typing of patient and family should be done as soon as possible in transplant eligible patients.
- 3) A lumbar puncture, with the installation of intrathecal chemotherapy, should be performed if worrisome unexplained neurological symptoms are present without a mass lesion by imaging.
  - a. Consider a screening lumbar puncture in cases of myelomonocytic or monocytic acute myeloid leukemia (AML) or in those with a presenting white cell count of  $>40 \times 10^9/L$ .
- 4) AML classification and risk stratification and transplant eligibility should be ascertained for all patients using age, performance status, World Health Organization (WHO) classification, cytogenetic and molecular risk group, as well response to therapy including minimal residual disease when possible. In the appropriate situations, establishing whether a genetic change is germline should be pursued.
- 5) Supportive care:
  - a. In patients undergoing intensive chemotherapy a central venous catheter ideally should be placed.
  - b. Red blood cell transfusions for symptomatic anemia.
  - c. Platelets should be transfused at a threshold of  $10 \times 10^9/L$  if there is no evidence of bleeding or to keep a platelet level of around  $50 \times 10^9/L$  if there is active bleeding.
  - d. Tumor lysis prophylaxis should be initiated in all patients.
  - e. Antifungal prophylaxis should be considered during all phases of chemotherapy.
  - f. Therapy of febrile neutropenia should include empiric broad spectrum antibiotics according to IDSA guideline.
  - g. The use of growth factor support should be individualized.
  - h. Steroid eye drops are recommended during the administration of intermediate to high dose cytarabine. These patients should also be screened for cerebellar toxicities before each dose of cytarabine.
  - i. Sperm preservation should be discussed with male patients and a serum pregnancy test should be performed in female patients.
- 6) In transplant eligible patients treatment consists of induction and consolidation chemotherapy along with a FLT3 inhibitor in FLT3 positive cases
  - a. Induction chemotherapy should consist of standard-dose cytarabine with an anthracycline
  - b. Consolidation can consist of further cycles of chemotherapy alone or in association with a hematopoietic stem cell transplant depending on risk of relapse.
    - i. Good risk – chemotherapy alone.
    - ii. Intermediate risk – consider transplantation.
    - iii. High risk – transplantation.
- 7) In transplant ineligible patients treatment options consist of palliation, low dose cytarabine, azacitidine or induction chemotherapy, depending on performance status and risk stratification. Strong consideration should be given to enrollment into a clinical trial.
- 8) In the instance of relapse re-induction chemotherapy can be considered depending on performance status, otherwise palliation should be instituted.

## Hintergrundinformation

### Transplant Eligible Patients

**Table 8.** Prognosis by European LeukemiaNet Risk group in Younger patients (<60 years of age)<sup>102</sup>

| Risk               | N   | CR (%) | DFS (%) | OS (%) | Median DFS (years) | Median OS (years) |
|--------------------|-----|--------|---------|--------|--------------------|-------------------|
| Favourable*        | 339 | 95     | 55      | 66     | 5.5                | 11.5              |
| Intermediate I**   | 144 | 76     | 23      | 28     | 0.8                | 1.2               |
| Intermediate II*** | 156 | 79     | 34      | 45     | 1.2                | 2.1               |
| Adverse****        | 179 | 50     | 10      | 12     | 0.6                | 0.8               |

N=number of patients, CR=complete remission, DFS= disease free survival, OS=overall survival

\* t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11, Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype), Mutated CEBPA (normal karyotype)

\*\*Mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype), Wild-type NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype), Wild-type NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)

\*\*\*t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL, Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse

\*\*\*\*inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214, t(v;11)(v;q23); MLL rearranged, -5 or del(5q), -7, abn(17p), Complex karyotype (three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO designated recurring translocations or inversions).

### Induction

**Chemotherapy should consist of standard-dose cytarabine with an anthracycline, so called 7&3 chemotherapy** (see appendix A for regimens). Studies looking at higher doses of cytarabine in induction have not shown an increased CR rate but have demonstrated an increased treatment related mortality<sup>103-105</sup>. At count recovery or about day 28-35 from the start of chemotherapy a bone marrow aspirate should be done to determine remission status. The likelihood of establishing a CR with one cycle of induction chemotherapy varies amongst prognostic groups but overall is in the order of 60-70%. Consider repeating cytogenetic analysis if initially abnormal as part of the remission documentation<sup>29</sup>. Other regimens such as FLAG (fludarabine + high-dose cytarabine + G-CSF) or NOVE (mitoxantrone + etoposide) may need to be considered in the case of significant left ventricular dysfunction.

### Re-induction

**If CR is not achieved after one cycle of induction chemotherapy another attempt is appropriate. This may consist of a repeat of 7&3 chemotherapy or alternatively a different regimen such as NOVE, NOVE-HiDAC80, FLAG-Ida (FLAG + idarubicin), or high dose cytarabine (HiDAC)** (see appendix A for regimens) may be tried. A bone marrow aspirate and biopsy should be done at count recovery or day 30-35 to document remission status. The likelihood of a second regimen being successful is in the order of 50%. If no remission is achieved after 2 cycles of induction chemotherapy palliation may become the goal of care.

### Consolidation

If CR has been achieved further therapy is necessary for potential cure. The nature of consolidation therapy must be individualized for each patient based on a risk analysis of the risk of relapse of the AML versus the risk of the proposed consolidation therapy. This will depend on prognostic features of the leukemia, response to therapy, performance status and type of hematopoietic stem cell donor available. **HiDAC is the mainstay of consolidation chemotherapy** as there has been shown to be a dose intensity effect to cytarabine suggesting that HiDAC is beneficial in induction or consolidation<sup>103,104</sup>. Generally at least one cycle is administered in all patients if only to allow for planning of an allogeneic stem cell transplant although the absolute need for this is controversial.

**Good risk patients:** In patients with AML with t(8;21) or inv 16, data suggests that provided there are no additional risk factors multiple cycles of HiDAC provide higher overall survival than lower doses of cytarabine or stem cell transplant<sup>106-109</sup>. Our recommendation is 3-4 cycles of HiDAC post induction chemotherapy. A recent retrospective study from Edmonton and Vancouver found similar outcomes with 2 cycles of consolidation compared with 3<sup>110</sup>, but this requires confirmation in a prospective study. There is also evidence that the addition of gemtuzumab ozogamicin (GO) may produce better outcomes when combined with chemotherapy<sup>111</sup>; however, this agent is not yet approved in Canada.

**Intermediate risk patients:** HiDAC has been shown to be preferable over lower dose cytarabine in this cytogenetic group as well<sup>26,107</sup> but its superiority over stem cell transplantation has not been established. It is generally recognized that an allogeneic stem cell transplant provides a decreased relapse rate at a

cost of increased treatment related mortality when compared to consolidation chemotherapy or autologous transplantation<sup>109,112-114</sup>. The transplant related mortality gap between matched related and unrelated donors has been shown to be significantly reduced in recent years<sup>115,116</sup>. A suitable hematopoietic stem cell donor should be sought. If a matched sibling donor is found a related myeloablative stem cell transplant should proceed as soon as possible, ideally after one dose of HiDAC. If there are no suitable family donors, the patient should proceed through 3-4 cycles of HiDAC consolidation while a match unrelated donor is sought. If one is found before the third cycle of consolidation chemotherapy, consider matched unrelated donor stem cell transplantation.

**High risk patients:** All efforts should be undertaken to find a matched donor, related or unrelated for eligible patients. During that time the patient should receive ongoing cycles of HiDAC chemotherapy up to a total of 4 cycles. The patient should proceed to allogeneic stem cell transplantation as soon as a donor is identified. If no fully matched donor is available consideration should be given to a haploidentical related transplant if a suitable donor is available. Finally, unrelated cord blood transplantation is also an option in selected situations.

### FLT3 Mutation Positive Patients

If not enrolled on a clinical trial with a FLT3 inhibitor, **midostaurin should be added for these patients on day 8 of each induction and consolidation treatment cycle, as per the RATIFY clinical trial protocol (midostaurin and standard induction/consolidation chemotherapy)**. The Phase III RATIFY (CALGB 10603) trial randomized 717 AML patients with FLT3 mutation to receive standard induction and consolidation chemotherapy +/- midostaurin. After a median follow-up of 57 months, patients in the midostaurin arm had a significant improvement in median overall survival vs. placebo (74.7 months vs. 26 months, respectively; p=0.007), representing a 23% reduction in the risk for death<sup>49</sup>. It has now been approved by Health Canada for this indication.

### Transplant Ineligible Patients

**Table 9.** Prognosis by European LeukemiaNet Risk factor in Elderly patients (≥60 years of age)<sup>102</sup>

| Risk               | N   | CR (%) | DFS (%) | OS (%) | Median DFS (years) | Median OS (years) |
|--------------------|-----|--------|---------|--------|--------------------|-------------------|
| Favourable*        | 145 | 83     | 24      | 33     | 1.1                | 1.6               |
| Intermediate I**   | 136 | 61     | 10      | 11     | 0.6                | 0.9               |
| Intermediate II*** | 229 | 63     | 11      | 16     | 0.7                | 0.9               |
| Adverse ****       | 229 | 39     | 6       | 3      | 0.5                | 0.5               |

N=number of patients, CR=complete remission, DFS= disease free survival, OS=overall survival

\* t(8:21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11, Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype), Mutated CEBPA (normal karyotype)

\*\*Mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype), Wild-type NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype), Wild-type NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)

\*\*\*t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL, Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse

\*\*\*\*inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214, t(v;11)(v;q23); MLL rearranged, -5 or del(5q), -7, abn(17p), Complex karyotype (three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO designated recurring translocations or inversions).

In patients with a normal karyotype, the remission rate on older patients is 50-60% with cytarabine combined with idarubicin, daunorubicin or mitoxantrone. In those with adverse risk cytogenetics the chance of achieving a remission is approximately 25%, with median OS of approximately 6 months<sup>25,26,123</sup>. Attempts to modify this by adjusting the chemotherapy regimens, adding growth factors or multidrug resistance protein regulators have not been successful<sup>17,124-126</sup>. Due to the poor outcomes in this group, **clinical trials are particularly important. However, if none are available, azacitidine would be appropriate therapy in older patients with high-risk cytogenetics who are not considered candidates for allogeneic HSCT. In other elderly non-fit patients, low-dose cytarabine would also be appropriate.**

### Induction

**In patients with an ECOG performance status of 2 or less and no prohibitive comorbid conditions, standard 7&3 induction chemotherapy is appropriate<sup>127</sup>**, particularly in patients with core-binding factor leukemias. If consideration is being given to consolidation therapy or re-induction in the case of primary induction failure, a bone marrow aspirate should be performed to document remission. If no further therapy is planned this can be omitted.



### Consolidation

**Consolidation chemotherapy in this group of patients is controversial.** There is evidence to suggest that low-dose, prolonged ambulatory treatment should be preferred to intensive chemotherapy<sup>123</sup>; however intermediate dose cytarabine can be considered if the patient maintains a good performance status, normal renal function, and has a good or normal karyotype. Consolidation has not been shown to prolong survival in patients with high risk karyotypes. There is limited retrospective data which suggests azacitidine may be appropriate in this setting, although prior cytotoxic therapy was associated with a decreased marrow response rate, azacitidine treatment still prolonged overall survival<sup>128</sup>. LDAC may also be considered in patients in CR who are not suitable candidates for further intensive chemotherapy.

### New Therapies

#### **Gemtuzumab ozogamicin (GO)**

the anti-CD33 antibody carrying a toxic calicheamicin- $\gamma$ 1 derivative, which after intracellular hydrolytic release, induces DNA strand breaks, apoptosis, and cell death was the first anti-cancer immunoconjugate to obtain regulatory approval in the United States. It was subsequently withdrawn from the US by Pfizer after results from the S0106 trial demonstrated no overall survival benefit, while reporting an increased rate of early mortality in the GO arm of patients 18-60 years old with de novo AML receiving 2 cycles of induction chemotherapy with daunorubicin/cytarabine with or without GO (6 mg/m<sup>2</sup>)<sup>105</sup>. However, emerging data from other well controlled studies did report benefits from the addition of GO to chemotherapy, particularly when used in smaller fractionated doses<sup>138-141</sup>. **A recent metanalysis of 5 randomized trials found an overall survival benefit for GO when added to intensive chemotherapy, most strikingly seen in patients with favourable risk cytogenetics, while those with adverse risk karyotypes did not benefit**<sup>111</sup>. In September 2017 GO was approved by the FDA for this indication. It is currently under review by Health Canada (February 2019) and available via compassionate access.  
[..]

Another promising agent is **venetoclax**, a selective oral small molecule BCL-2 inhibitor. Although it has limited activity as a single agent, it has been found to synergize with chemotherapy agents in preclinical models. In a study by Wei et al, venetoclax 600 mg daily was given in combination with low dose cytarabine to patients with newly diagnosed AML not eligible to receive intensive induction chemotherapy<sup>148</sup>. Of the 82 patients evaluable, 44 (54%) achieved CR or CR with incomplete count recovery (CRi), demonstrating that this is an active combination in patients with newly diagnosed AML. Venetoclax in combination with azacitidine or decitabine was evaluated in older patients with AML unfit to receive intensive chemotherapy. Of the 145 patients enrolled, 67% of patients achieved CR/CRi. The median duration of response was 11.3 months<sup>149</sup>.

These regimens are now under evaluation in Phase III randomized clinical trials. Phase I studies are also ongoing adding it to intensive remission inducing chemotherapy. It has been approved by the FDA in patients over the age of 75 with de novo AML in combination with low dose cytarabine or hypomethylating agents as of November 2018.

### Referenzen

102. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012 Dec 20;30(36):4515-4523.
103. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996 Oct 15;88(8):2841-2851.
104. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Bradstock K, Lowenthal RM. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma* 1998 Jan;28(3-4):315-327.
105. Petersdorf SH, Rankin C, Head DR, Terebello HR, Willman CL, Balcerzak SP, et al. Phase II evaluation of an intensified induction therapy with standard daunomycin and cytarabine followed by high dose cytarabine for adults with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study (SWOG-9500). *Am J Hematol* 2007 Dec;82(12):1056-1062.
106. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, Frohling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008 May 1;358(18):1909-1918.
107. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998 Sep 15;58(18):4173-4179.



108. Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol* 2004 Mar 15;22(6):1087-1094.
109. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Bennett JM, et al. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 1992 Apr 15;79(8):1924-1930.
110. Sawler D, Sanford D, Brandwein JM, Sandhu I, Hogge D, Saini L. Two Cycles of Consolidation Chemotherapy Are Associated with Similar Clinical Outcomes to Three Cycles in AML Patients with Favorable Risk Cytogenetics. *Blood* 2017;130:464.
111. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014 Aug;15(9):986-996.
112. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995 Jan 26;332(4):217-223.
113. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998 Dec 3;339(23):1649-1656.
114. Visani G, Olivieri A, Malagola M, Brunori M, Piccaluga PP, Capelli D, et al. Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic analysis according to evidence based medicine. *Leuk Lymphoma* 2006 Jun;47(6):1091-1102.
115. Sierra J, Martino R, Sanchez B, Pinana JL, Valcarcel D, Brunet S. Hematopoietic transplantation from adult unrelated donors as treatment for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2008 Mar;41(5):425-437.
116. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 May;13(5):601-607.
117. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007 Mar 15;109(6):1114-1124.
118. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang J. Results of a phase 3, multicenter, randomized, open-label study of azacitidine (AZA) vs conventional care regimens (CCR) in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). 2014(99(Suppl. 1):Abstract LB-6212).
119. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010 Feb 1;28(4):562-569.
120. Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002 May 15;20(10):2441-2452.
121. Döhner H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. Overall Survival in Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) with >30% Bone Marrow Blasts Treated with Azacitidine By Cytogenetic Risk Status: Results of the AZA-AML-001 Study. *Blood* 2014;124(21):621.
122. Vidaza ®. Vidaza EPAR-Product Information. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000978/WC500050239.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf). Accessed June 21, 2019.
123. Gupta V, Chun K, Yi QL, Minden M, Schuh A, Wells R, et al. Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients > or = 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. *Cancer* 2005 May 15;103(10):2082-2090.
124. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood* 2001 Aug 1;98(3):548-553.
125. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001 Sep 1;98(5):1302-1311.
126. Rowe JM, Neuberger D, Friedenber W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004 Jan 15;103(2):479-485.
127. Baz R, Rodriguez C, Fu AZ, Jawde RA, Kalaycio M, Advani A, et al. Impact of remission induction chemotherapy on survival in older adults with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007 Oct 15;110(8):1752-1759.
128. Tawfik B, Sliessoraitis S, Lyerly S, Klepin HD, Lawrence J, Isom S, et al. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline, salvage, or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia (AML). *Ann Hematol* 2014 Jan;93(1):47-55.
129. Weinberg OK, Arber DA. Mixed-phenotype acute leukemia: historical overview and a new definition. *Leukemia* 2010 Nov;24(11):1844-1851.

130. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011 Mar 17;117(11):3163-3171.
131. Grossmann V, Haferlach C, Nadarajah N, Fasan A, Weissmann S, Roller A, et al. CEBPA double-mutated acute myeloid leukaemia harbours concomitant molecular mutations in 76.8% of cases with TET2 and GATA2 alterations impacting prognosis. *Br J Haematol* 2013 Jun;161(5):649-658.
132. Holmes R, Keating MJ, Cork A, Broach Y, Trujillo J, Dalton WT, Jr, et al. A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv(16)(p13q22). *Blood* 1985 May;65(5):1071-1078.
133. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer* 2012 Jan 1;118(1):112-117.
134. How J, Minden MD, Brian L, Chen EX, Brandwein J, Schuh AC, et al. A phase I trial of two sequence-specific schedules of decitabine and vorinostat in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;56(10):2793-2802.
135. Lee EJ, Van Echo DA, Egorin MJ, Nayar MS, Shulman P, Schiffer CA. Diaziquone given as a continuous infusion is an active agent for relapsed adult acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1986 Jan;67(1):182-187.
136. Sanders KE, Ha CS, Cortes-Franco JE, Koller CA, Kantarjian HM, Cox JD. The role of craniospinal irradiation in adults with a central nervous system recurrence of leukemia. *Cancer* 2004 May 15;100(10):2176-2180.
137. Mayadev JS, Douglas JG, Storer BE, Appelbaum FR, Storb R. Impact of cranial irradiation added to intrathecal conditioning in hematopoietic cell transplantation in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 May 1;80(1):193-198.
138. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012 Apr 21;379(9825):1508-1516.
139. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012 Nov 10;30(32):3924-3931.
140. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 2011 Feb 1;29(4):369-377.
141. Delaunay J, Recher C, Pigneux A, Witz F, Vey N, Blanchet O, et al. Addition of Gemtuzumab Ozogamycin to Chemotherapy Improves Event-Free Survival but Not Overall Survival of AML Patients with Intermediate Cytogenetics Not Eligible for Allogeneic Transplantation. Results of the GOELAMS AML 2006 IR Study. *Blood* 2011;118(21):79.
142. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *JCO* 2016;34(15):7000.
143. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, Tallman MS, Kovacsovics TJ, Damon LE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood* 2014 May 22;123(21):3239-3246.
144. Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, Ghirdaladze D, Zodelava M, Borthakur G, et al. 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. *J Clin Oncol* 2013 Oct 10;31(29):3681-3687.
145. Perl AE, Altman JK, Cortes JE, Smith CC, Litzow M, Baer MR, et al. Final Results of the Chrysalis Trial: A First-in-Human Phase 1/2 Dose-Escalation, Dose-Expansion Study of Gilteritinib (ASP2215) in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML). *Blood* 2016;128(22):1069.
146. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017 Aug 10;130(6):722-731.
147. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017 Aug 10;130(6):722-731.
148. Wei AH, Strickland SA, Jr, Hou JZ, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol* 2019 May 20;37(15):1277-1284.
149. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019 Jan 3;133(1):7-17.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 23.10.2023

| # | Suchfrage  |
|---|--|
| 1 | [mh "leukemia, myeloid, acute"]                                    |
| 2 | (acute AND leu*mia*):ti,ab,kw                                      |
| 3 | (myeloid* OR myelogen* OR myeloblast* OR myelocyt*):ti,ab,kw       |
| 4 | AML:ti,ab,kw   |
| 5 | #1 OR (#2 AND #3) OR #4  |
| 6 | #5 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present |

### Systematic Reviews in PubMed am 23.10.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | leukemia, myeloid, acute[mh]  |
| 2 | acute[tiab]   |
| 3 | leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]  |
| 4 | myeloid*[tiab] OR myelogen*[tiab] OR myeloblast*[tiab] OR myelocyt*[tiab]   |
| 5 | AML[tiab]   |
| 6 | #1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5  |
| 7 | (#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR |

| # | Suchfrage  |
|---|--|
|   | proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])                         |
| 8 | ((#7) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |
| 9 | (#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])  |

### Leitlinien in PubMed am 23.10.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | leukemia, myeloid, acute[mh]  |
| 2 | acute[tiab]   |
| 3 | leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]  |
| 4 | myeloid*[tiab] OR myelogen*[tiab] OR myeloblast*[tiab] OR myelocyt*[tiab]   |
| 5 | AML[tiab]   |
| 6 | #1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5  |
| 7 | (#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])                             |
| 8 | ((#7) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])) |
| 9 | (#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])   |

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 23.10.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Acute myeloid leukaemia; Version 6 [online]. 07.2019. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 24.10.2023]. (Clinical practice guidelines). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>.
2. **Bewersdorf JP, Allen C, Mirza AS, Grimshaw AA, Giri S, Podoltsev NA, et al.** Hypomethylating agents and FLT3 inhibitors as maintenance treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther* 2021;27(12):997 e991-997 e911.
3. **Fei X, Zhang S, Gu J, Wang J.** FLT3 inhibitors as maintenance therapy post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients with FLT3 mutations: a meta-analysis. *Cancer Med* 2023;12(6):6877-6888.
4. **Gagelmann N, Wolschke C, Klyuchnikov E, Christopeit M, Ayuk F, Kroger N.** TKI maintenance after stem-cell transplantation for FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2021;12:630429.
5. **Guo Y, Deng L, Qiao Y, Liu B.** Efficacy and safety of adding gemtuzumab ozogamicin to conventional chemotherapy for adult acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematology* 2022;27(1):53-64.
6. **Kungwankiattichai S, Ponvilawan B, Roy C, Tunsing P, Kuchenbauer F, Owattanapanich W.** Maintenance with hypomethylating agents after allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:801632.
7. **Pasvolsky O, Shimony S, Yeshurun M, Shargian L, Wolach O, Raanani P, et al.** Maintenance therapy after allogeneic hematopoietic transplant for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2021;60(10):1335-1341.
8. **Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, et al.** American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv* 2020;4(15):3528-3549.
9. **Wen B, You W, Yang S, Du X.** Indirect comparison of azacitidine and decitabine for the therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:3.
10. **Zhang RJ, Zhai JH, Zhang ZJ, Yang LH, Wang MF, Dong CX.** Hypomethylating agents for elderly patients with acute myeloid leukemia: a PRISMA systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(6):2577-2590.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-272

| Verfasser                                |  |
|--|--|
| Name der Institution                     | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)<br>Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel,<br>Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin<br>(www.akdae.de) |
| Namen aller beteiligten Sachverständigen |  |
| Datum der Erstellung                     | 2. November 2023   |

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

| Indikation  |
|---|
| Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD (FMS-like tyrosin kinase3 internal tandem duplication)-positiv ist  |
| Fragen zur Vergleichstherapie   |
| Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?<br><i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>  |
| Der gegenwärtige Behandlungsstandard stellt sich wie folgt dar (1):<br><br><b>I) Patienten „fit“</b> , d. h. < 60–75 Jahre alt, ohne schwere Komorbidität<br><br><b>a) Induktion:</b> Die Standardtherapie für jüngere Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand besteht aus einer konventionellen Induktionstherapie (überwiegend verwendet „3 + 7“, das heißt Daunorubicin über drei Tage und Cytarabin über sieben Tage), gefolgt von Midostaurin, letzteres Arzneimittel gegeben ab Ende der Chemotherapie für zwei Wochen, das heißt in der Regel Tag 8–21 eines Therapiezyklus. Je nach Ansprechen und Zustand des Patienten erfolgt eine 2. gleichartige Induktion, eine modifizierte 2. Induktion (meist unter Einschluss von hoch dosiertem Cytarabin) oder Verzicht auf eine 2. Induktion.<br><br>Im Anschluss daran existieren mehrere mögliche Therapieoptionen b) und c):<br><br><b>b1) Allogene Stammzelltransplantation:</b><br>Entweder in Remission aufgrund eines bereits primär erhöhten Rezidivrisikos oder bei unzureichendem Ansprechen.<br>Die allogene Transplantation bietet die größte Chance auf eine langfristige Remission, ist jedoch auch mit erheblichen Risiken für therapiebedingte Morbidität und Mortalität verbunden. Die Indikation zur allogenen Transplantation in 1. Remission ist eine Kann-Entscheidung, wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren vorliegen. Der früheste übliche Zeitpunkt für die Stammzelltransplantation ist nach einem Zyklus Induktionstherapie. Häufig wird auch nach zwei Zyklen Induktionstherapie oder Induktion plus einem Zyklus Konsolidierung (siehe c1) |



transplantiert. Bei unzureichendem Ansprechen ist eine Transplantation auch später im Verlauf indiziert, wenn der Zustand der Patienten dies zulässt.

### **b2) Erhaltungstherapie nach Transplantation:**

Im Anschluss an eine allogene Stammzelltransplantation ist eine Erhaltungstherapie mit einem gegen FLT3 wirksamen Tyrosinkinase-Inhibitor zu diskutieren. Daten aus randomisierten Studien liegen hierfür für Sorafenib vor, das allerdings für diese Indikation nicht zugelassen ist (2, 3). Zudem stammen diese Daten aus einer Zeit, in der Midostaurin noch keinen Standard in der Induktionstherapie darstellte. Trotzdem wird Sorafenib in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie empfohlen (1). Midostaurin wurde ebenfalls für die Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation eingesetzt und dabei die Machbarkeit und Verträglichkeit dieser Strategie belegt, jedoch im Rahmen eines Gesamtkonzeptes, das den spezifischen Zusatznutzen der Midostaurin-Erhaltungstherapie nicht sicher definieren kann (4). Es besteht keine spezifische Zulassung für Midostaurin als Erhaltungstherapie nach allogener Transplantation.

### **c1) Chemotherapie-Konsolidierung:**

Fortführung der Therapie mit konsolidierender Chemotherapie (in der Regel hochdosiertes oder mittelhochdosiertes Cytarabin), jeweils gefolgt von Midostaurin an Tag 8–21 des Zyklus. Dies ist indiziert, wenn die Entscheidung unter Abwägung von Therapieerfolg, Chancen und Risiken gegen eine allogene Transplantation gefallen ist oder zur Überbrückung, wenn die Transplantation nicht kurzfristig durchgeführt werden kann.

### **c2) Erhaltungstherapie nach Induktion und Konsolidierung:**

Eine Erhaltungstherapie kommt infrage für Patienten, bei denen keine allogene Transplantation geplant ist. Es existieren zwei Optionen, beide sind in Deutschland zugelassen:

- Erhaltungstherapie mit Midostaurin: In der Zulassungsstudie wurde Midostaurin in einem Paket als Teil von Induktion, Konsolidierung und in der Erhaltungstherapie geprüft. Der Zusatznutzen von Midostaurin spezifisch in der Erhaltungstherapie ist unklar und nach vorliegenden Publikationen eher kritisch zu sehen (5).
- Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin: Diese Erhaltungstherapie führte in einer randomisierten Studie zu einem verlängerten Überleben für Patienten in Remission, für die unter Abwägung von Chancen und Risiken eine allogene Transplantation als nicht indiziert erachtet wurde. Dieser Unterschied besteht auch für die Subgruppe der Patienten, deren AML eine FLT3-Mutation aufwies (6, 7).

## **II) Patienten nicht ausreichend „fit“ für eine Induktionschemotherapie**

Patienten mit AML, denen aufgrund von Alter, Allgemeinzustand oder Nebendiagnosen keine Induktionstherapie angeboten werden kann, wird in der Regel eine palliativ intendierte Therapie angeboten, heute bevorzugt mit Azacitidin (oder Decitabin) plus Venetoclax. Mit einer solchen Kombinationstherapie können ebenfalls komplette Remissionen erreicht werden. Spezifische Therapieansätze bei Nachweis einer FLT3-ITD-Mutation sind für diese Patientengruppe bisher nicht etabliert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

*(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Entscheidungskriterien sind bereits oben bei den Therapieoptionen mit aufgeführt. Hier nochmals kurz zusammengefasst:

**Patient fit für Induktion?**

Für eine Induktion sprechen: jüngeres biologisches Alter, gute Leistungsfähigkeit nach WHO/ECOG, Fehlen von schweren Begleiterkrankungen, Patientenwunsch nach entsprechender Aufklärung.

**Allogene Transplantation?**

Für eine Transplantation sprechen: zusätzliche ungünstige genetische Risikofaktoren, unzureichendes Ansprechen nach Induktion (fehlende Remission oder eindeutig nachweisbare Resterkrankung), unkomplizierter Therapieverlauf unter Induktion, jüngeres Alter, gute Leistungsfähigkeit nach WHO/ECOG, Fehlen von schweren Begleiterkrankungen, Patientenwunsch nach entsprechender Aufklärung. Sonderfall: Eine allogene Transplantation kann auch bei ursprünglich nicht als fit eingeschätzten Patienten erwogen werden, wenn unter Azacitidin plus Venetoclax eine Remission bei gleichzeitiger Besserung des Allgemeinzustandes erreicht wird.

*Referenzliste:*

1. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Onkopedia-Leitlinie Akute Myeloische Leukämie (AML); August 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>
2. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38(26):2993–3002. doi: 10.1200/JCO.19.03345.
3. Xuan L, Wang Y, Huang F, Fan Z, Xu Y, Sun J et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(9):1201–12. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30455-1.
4. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Wulf G, Salih H et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Adv* 2022; 6(18):5345–55. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007223.
5. Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia* 2021; 35(9):2539–51. doi: 10.1038/s41375-021-01179-4.
6. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* 2020; 383(26):2526–37. doi: 10.1056/NEJMoa2004444.
7. Döhner H, Wei AH, Roboz GJ, Montesinos P, Thol FR, Ravandi F et al. Prognostic impact of NPM1 and FLT3 mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacitidine. *Blood* 2022; 140(15):1674–85. doi: 10.1182/blood.2022016293.