

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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