

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. März 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

Gilteritinib

**veröffentlicht am 2. März 2020
Vorgangsnummer 2018-12-01-D-503
IQWiG Bericht Nr. 884**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Gilteritinib (Xospata™)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Ereignisfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Bericht des G-BA
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Gilteritinib (Xospata™) ist das fünfte Verfahren zu einem neuen Arzneimittels in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML) und das zweite Verfahren in der Subgruppe der Patienten mit Nachweis einer FLT3-Mutation. Gilteritinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Gilteritinib

| Subgruppe | ZVT | pU | | G-BA | |
|-----------|-----|--------------|---------------------|--------------|---------------------|
| | | Zusatznutzen | Ergebnis-Sicherheit | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit |
| keine | - | beträchtlich | Hinweis | - | - |

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung von Gilteritinib bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer AML und FLT3-Mutationen ist ADMIRAL, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie.
- Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit dem Einsatz hoch oder niedrig dosierter Chemotherapie entspricht dem Vorgehen in Deutschland und ist als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) geeignet.
- Gilteritinib führt gegenüber der Standardchemotherapie zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen und zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens. Die Überlebensrate nach 2 Jahren ist nicht erhöht.
- Die Rate des Auftretens schwerer Nebenwirkungen ist in den beiden Studienarmen insgesamt gleich, bezogen auf die Therapiedauer im Gilteritinib-Arm niedriger als unter Chemotherapie.
- Daten zur Lebensqualität sind aufgrund der sehr kurzen Behandlungsdauer im Kontrollarm methodisch schwer auswertbar. In der klinischen Beobachtung werden Faktoren wie die ambulante Durchführung einer oralen Therapie, Transfusionsunabhängigkeit und die Vermeidung belastender Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen von den Patienten als Gewinn an Lebensqualität erlebt.

Gilteritinib ist einer Standardchemotherapie bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer, FLT3mut AML überlegen und eröffnet die Chance zur Erhöhung der Rate langfristiger Heilungen.

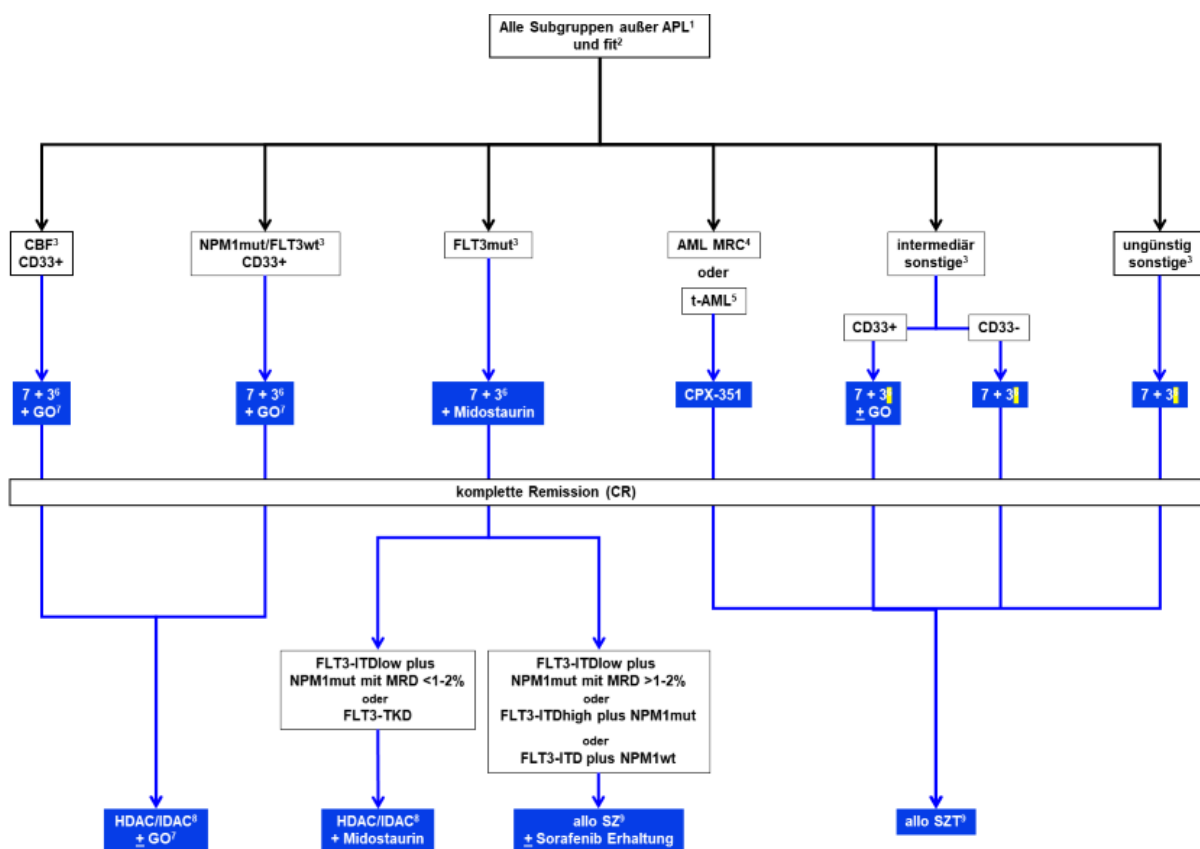
2. Einleitung

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 der WHO-Klassifikation anhand mikroskopischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1]. Therapieentscheidungen werden an der Krankheitsbiologie und dem chronologischen sowie biologischen Alter des Patienten und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet [2, 3]. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv behandelten Patienten kurativ, unabhängig vom Alter.

3. Stand des Wissens

Vor der Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel führte der natürliche Verlauf der AML 5 Monate nach den ersten Symptomen bei der Hälfte der Patienten und innerhalb eines Jahres bei allen Patienten zum Tode [3]. Erst nach Einführung von Daunorubicin und Cytarabin wurden komplette Remissionen und Langzeiterfolge erreicht. Zwischen 1980 und 2006 zeigten dann die Ergebnisse aus randomisierten Studien einen Anstieg der mittleren Remissionsraten bei Patienten unter 60 Jahren von 66 auf 72% und einen Anstieg anhaltender Remissionen nach 4-5 Jahren von 17% auf 34%. Bei den über 60-Jährigen betrug der Anstieg 42% auf 51% Remissionen und 11% auf 15% anhaltende Remissionen [4]. Den stärksten Einfluss auf die Prognose haben Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen. Ein aktueller Therapie-Algorithmus ist in **Abbildung 1** dargestellt [2].

Abbildung 1: Therapie – Algorithmus der AML [2]



Legende: → kurative Therapie; → palliative Therapie;

¹ APL – Akute Promyelozytäre Leukämie ausgeschlossen

² fit für intensive Therapie, Orientierung am ECOG Status und Komorbidität

³ siehe Tabelle 3

⁴ AML MRC – AML mit myelodysplastischen Veränderungen (Myelodysplasia – Related Changes)

⁵ t-AML – therapieassoziierte AML

⁶ 7+3 – Therapieschema mit Ara-C an 7 Tagen, Daunorubicin an 3 Tagen

⁷ GO – Gemtuzumab Ozogamicin

⁸ 7+3 – HDAC – hochdosiertes Ara-C; IDAC – intermediär dosiertes Ara-C;

⁹ allo SZT – allogene Stammzelltransplantation

Bei fitten Patienten, die im Rezidiv mit kurativer Intention behandelt werden sollen, ist die allogene Stammzelltransplantation weiterhin das einzige Verfahren mit der Möglichkeit einer Langzeitremission. Außerhalb von Studien gilt die Re-Induktion mit dem Ziel der Erlangung einer zweiten CR als beste Voraussetzung für eine Langzeitremission nach allogener SZT.

Eine Vielzahl neuer, zielgerichteter Moleküle befindet sich in der klinischen Erprobung. Einen Überblick gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Zulassungsstatus von neuen, gezielten Arzneimitteln bei der AML

| Arzneimittel | Wirkprinzip | Indikation | FDA | EMA |
|--------------------------|------------------------------|--|---------|----------------------|
| Enasidenib | IDH2-Inhibitor | <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv, Refraktärität | 8/2017 | - |
| Gemtuzumab Ozogamicin | Konjugierter CD33-Antikörper | <ul style="list-style-type: none"> • Primärtherapie CD33-positiver AML in Kombination mit Chemotherapie bei fitten Patienten • Primärtherapie unfitter CD33-positiver AML-Patienten • Rezidivtherapie unfitter CD33-positiver AML-Patienten | 9/2017 | 4/2018 - - |
| Gilteritinib | FLT3-Inhibitor | <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv, Refraktärität | 11/2018 | 10/2019 |
| Glasdegib | Hegdehog-Inhibitor | <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 75 Jahre, nicht für intensive Chemotherapie geeignet | 5/2019 | - |
| Ivodesinib | IDH1-Inhibitor | <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 75 Jahre, nicht für intensive Chemotherapie geeignet • Rezidiv, Refraktärität | 7/2018 | - |

Zu den prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen bei der AML gehört die interne Tandemduplikation im *FLT3*-Gen (FLT3 ITD). Deren Nachweis und Quantifizierung (Mutant-Wildtyp-Allel-Quotient $< 0,5$) gehören heute zum diagnostischen Standard bei Patienten mit AML. Gilteritinib ist ein oraler Multi-kinase-Inhibitor der zweiten Generation. Er hemmt FLT3-ITD, FLT3-TKD (Typ-I-Inhibitor) und zusätzlich u.a. ALK und AXL. Daten randomisierter Studien zu Gilteritinib sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Gilteritinib bei der Akuten Myeloischen Leukämie

| Erstautor / Jahr | Patientengruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | CR Rate ² | EFÜ ³ (HR ⁴) | ÜL ⁵ (HR ⁴) |
|-------------------|-----------------|----------------------|---------------|----------------|---------------------------|--|---------------------------------------|
| Perl, 2019 [5] | FLT3 ITD | Rezidivchemotherapie | Gilteritinib | 371 | 10,5 vs 21,1 ⁶ | 0,7 vs 2,8 | 5,6 vs 9,3 |
| | FLT3 TKD D835 | | | | | 0,79 ⁷ | 0,64 |
| | FLT3 TKD I836 | | | | | n. s. ⁸ | p < 0,001 |

¹ N – Anzahl Patienten; ² CR Rate – Rate kompletter Remissionen; ⁴ EFÜ – ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren, in %; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;

Auf der Basis dieser Daten wurde Gilteritinib von der FDA im November 2018, von der EMA im Oktober 2019 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Gilteritinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag ist folgender Vergleich sinnvoll:

- Chemotherapie hoher Intensivität
- Chemotherapie niedriger Intensivität.

Dieses Vorgehen entspricht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Dort waren die unter 4.2. genannten Regime zugelassen, die jeweilige Wahl oblag dem behandelnden Arzt.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist ADMIRAL, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 10/2015 und 2/2018. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. In die Studie wurden 371 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML und Nachweis einer FLT3 Mutation aufgenommen. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Gilteritinib-Arms. Die Therapie im Vergleichsarm teilte sich folgendermaßen auf:

- Chemotherapie hoher Intensivität
 - o FLAG-IDA 42 Patienten (34%)
 - o MEC 33 Patienten (27%)
- Chemotherapie niedriger Intensivität
 - o Niedrig dosiertes Cytarabin 17 Patienten (14%)
 - o Azacitidin 32 Patienten (26%)

246 der 247 Patienten im Gilteritinib-, und 109 der 124 Patienten im Chemotherapie-Arm erhielten die zugeteilte Therapie.

Datenschnitt für das Dossier war der 17. September 2018. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit und das ereignisfreie Überleben (EFÜ) sind sinnvolle primäre Endpunkte bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Gilteritinib führt zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit von 3,7 Monaten mit einem Hazard Ratio von 0,64. Die Überlebensrate nach 18 Monaten liegt im Gilteritinib-Arm deutlich höher als im Kontrollarm, nach 24 Monaten konvergieren die Kurven. Leider fehlen im Dossier die Daten zur Rate der Patienten, die eine nachfolgende allogene Stammzelltransplantation erhielten. Nach Angaben der Vollpublikation [5] wurden im Gilteritinib-Arm 63 Patienten (26%) und im Kontroll-Arm 19 Patienten (15%) allogene Stammzelltransplantiert. Diese Patienten waren in der Auswertung nicht zensiert.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben (EFÜ) bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung ein. Sowohl Rezidiv als auch primäres Therapieversagen sind für Patienten relevante Ereignisse, da sie eine Verlängerung und Intensivierung der Chemotherapie nach sich ziehen und darüber hinaus im Therapieverlauf eine allogene Blutstammzelltransplantation mit potentiell zusätzlichen Nebenwirkungen erforderlich machen können. Gilteritinib führt zu einer deutlichen, aber nicht statistisch signifikanten Verlängerung der medianen ereignisfreien Überlebenszeit.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen liegt im Gilteritinib-Arm mit 21,1% signifikant höher als im Kontrollarm mit 10,5%.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)

Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebögen EQ-5D VAS, Brief Fatigue Inventory (BFI), FACIT-Dys-SF und FACT-Leu erhoben. Der Aufwand zur Erhebung von PRO ist hoch. Allerdings lag die Rücklaufquote im Kontrollarm aufgrund des raschen Krankheitsprogresses nur bei 10-13%. Damit ist ein valider Vergleich zwischen den beiden Studienarmen nicht möglich.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 war in beiden beiden Armen hoch (95,9 vs 86,2%). Im Gilteritinib-Arm traten am häufigsten febrile Neutropenie (45,9%), Anämie (40,7%) und Thrombozytopenie (22,8%) auf.

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist detailliert. Eine Auswertung der Parameter zu Lebensqualität und PRO wird aufgrund der geringen Rücklaufquote im Kontrollarm nicht durchgeführt. Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) besteht ein großer ungedeckter, medizinischer Bedarf. Ziel der Therapie in dieser Behandlungssituation ist das Erreichen einer Remission mit dem Ziel einer allogenen Stammzelltransplantation in kurativer Intention oder einer Verlängerung der Überlebenszeit mit guter Lebensqualität. Intensive Chemotherapie erreicht nur bei weniger als der Hälfte aller Patienten eine komplette Remission, wenig intensivierte Chemotherapie führt nur zu einer geringen Verlängerung der Überlebenszeit.

Nach Midostaurin ist Gilteritinib ein weiterer Multikinase-Inhibitor, der bei Patienten mit FLT3-Mutation eingesetzt werden kann. Gilteritinib führt zur Steigerung der Rate kompletter Remissionen und zur Verlängerung der medianen Überlebenszeit. In ADMIRAL führt Gilteritinib nicht zur langfristigen Erhöhung der Überlebensrate nach >2 Jahren.

Die Rate schwerer unerwünschter Nebenwirkungen ist unter Gilteritinib hoch, jedoch nicht höher als unter den im randomisierten Vergleich eingesetzten Standard-Therapien. Die Nebenwirkungen entsprechen

dem Muster antileukämisch wirksamer Arzneimittel, die Nebenwirkungen sind vor allem hämatologisch. Die Rate belastender Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen ist niedrig. Darüber hinaus ist die Therapie mit Gilteritinib oral verfügbar und damit weniger invasiv als die im randomisierten Vergleich eingesetzten Standard-Therapien.

Zusammenfassend verbessert Gilteritinib gegenüber einer Standardchemotherapie signifikant die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer AML mit FLT3-Mutationen und eröffnet die Chance zur Erhöhung der Rate langfristiger Heilungen.

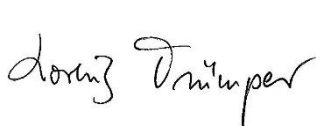
7. Literatur

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544)
2. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, April 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@_@view/html/index.html
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129:424-447, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196)
4. Kuykendall A, Duployez N, Boissel N et al.: Acute Myeloid Leukemia: the good, the bad, and the ugly. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 23:555-573, 2018. DOI: [10.1200/EDBK_199519](https://doi.org/10.1200/EDBK_199519)
5. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE et al.: Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 381:1728-1740, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1902688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902688)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Jan Braess (Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Klinik für Onkologie & Hämatologie, Regensburg), Prof. Dr. Lars Bullinger (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Medizinische Klinik Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Andreas Neubauer (Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Hämatologie, Onkologie u. Immunologie, Marburg), Priv.-Doz. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) und Prof. Dr. Richard Schlenk, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Für die Charité, Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie CVK



Prof. Dr. Lars Bullinger
Direktor der Klinik