

G-BA-Beschluss

Gilteritinib bei akuter myeloischer Leukämie mit FLT3-Mutation

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Wie lautet die Zulassung?

Gilteritinib (Xospata, Astellas) ist angezeigt zur Monotherapie erwachsener Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) und FLT3-Mutation.

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

Der G-BA bescheinigt einen *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*. Da Gilteritinib als Orphan-Drug zugelassen ist, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Was war die zweckmäßige Vergleichstherapie?

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens musste keine zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegt werden.

Wie ist die Studienlage?

Wirksamkeit und Sicherheit des Typ-1-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Gilteritinib wurden in der ADMIRAL-Studie untersucht. In der offenen, multizentrischen, parallelen Phase-III-Studie wurden 371 erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit nachgewiesener FLT3-Mutation 2:1 randomisiert auf

- Gilteritinib (n = 247) oder
- Salvage-Chemotherapie (n = 124; je nach Intensität Cytarabin oder Azacitidin bzw. Mitoxantron, Etoposid und Cytarabin [MEC] oder Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor plus Idarubicin [FLAG-Ida]).

Sechzehn Patienten wurden zwar randomisiert, aber nicht behandelt, davon 15 Patienten im Chemotherapie-Arm. Das mediane Alter bei Randomisierung betrug 62 Jahre, 42 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre, 12 % waren ≥ 75 Jahre. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten waren Frauen. Zwölf Patienten hatten eine Vortherapie mit einem anderen FLT3-Inhibitor erhalten.

Unter Gilteritinib hatten die Patienten ein signifikant längeres Überleben (OS) im Vergleich zu Chemotherapie (Hazard-Ratio 0,64; 95%-Konfidenzintervall 0,49–0,83; $p = 0,0004$). Das mediane OS betrug 9,3 Monate versus 5,6 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 37 % versus 17 %. Unter Gilteritinib konnten mehr Patienten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten (26 % vs. 15 %).

Warum hat der G-BA so entschieden?

Der G-BA erkannte die Daten der ADMIRAL-Studie als geeignet an, um Aussagen zu den Endpunkten Gesamtüberleben (Mortalität), Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zu treffen.

Im Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter und moderater Vorteil von Gilteritinib gegenüber einer Salvage-Chemotherapie. Der G-BA stellte aufgrund des relevanten Vorteils in der Kategorie *Mortalität* einen *beträchtlichen Zusatznutzen* fest. Für die übrigen Endpunkte konnten insbesondere aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer im Vergleichsarm keine Aussagen getroffen werden. Wei-

tere Unsicherheiten ergaben sich aufgrund fehlender Daten und Zensierungen vor allem im Kontrollarm sowie aufgrund fehlender vergleichender Daten für die Wirksamkeit von Gilteritinib bei Patienten mit mehr als einer Vortherapie und bei der Weiterführung der Therapie nach einer HSZT. Daher konnte der G-BA in Bezug auf die Aussagesicherheit nur einen *Anhaltspunkt* für einen Zusatznutzen ableiten.



Kommentar

Gilteritinib ist nach Midostaurin der zweite Tyrosinkinase-Inhibitor für Patienten mit FLT3-Mutation, dem in der G-BA-Nutzenbewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen bescheinigt wird. FLT3-Mutationen liegen bei etwa 30 % der AML-Patienten vor [1]. Die Prognose für betroffene Patienten ist schlecht. Mit Gilteritinib besteht eine weitere Therapieoption, wenn ein Patient therapierefraktär wird. In der ADMIRAL-Studie konnten mehr Patienten unter dem TKI eine HSZT erhalten als unter Chemotherapie. Es besteht also begründete Hoffnung, dass die AML bei mehr Patienten so weit stabilisiert werden kann, dass eine HSZT möglich ist.

Quellen

- Fachinformation Gilteritinib. Oktober 2019.
- G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation). 14. Mai 2020.
- G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation). 14. Mai 2020.

Literatur

1. Kottaridis PD, et al. Blood. 2001;98:1752–9.