



(21103) XOSPATA, Astellas Pharma AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2023

1 Zulassung Swissmedic

XOSPATA wurde von Swissmedic per 24. September 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„XOSPATA wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten, die an rezidivierender oder refraktärer akuter myeloider Leukämie (AML) mit FMS-ähnlichen Tyrosinkinase 3 (FLT3)-Mutationen leiden (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Wirkmechanismus (gemäss Fachinformation)

Gilteritinib ist ein FLT3- und AXL-, neu Inhibitor. Gilteritinib zeigte die Fähigkeit zur Hemmung der FLT3-Rezeptor-Signalisierung und -Verbreitung in Zellen mit exogener FLT3-Expression, einschliesslich FLT3-ITD, FLT3-D835Y und FLT3-ITD-D835Y. Ausserdem löste es in Leukämiezellen mit FLT3-ITD-Expression Apoptose aus.

Standard of Care

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine Neoplasie der Myelopoese mit variabler Beteiligung myeloischer Zelllinien. Krankheitsdefinierend ist ein Blastenanteil von $\geq 20\%$ im peripheren Blut oder im Knochenmark, bzw. Nachweis AML definierender genetischer Aberrationen.

Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML):

Induktionstherapie mit dem Ziel einer kompletten Remission:

- Chemotherapie (z.B. Cytarabin und ein Anthracyclin wie Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxant-ron)

Konsolidierungstherapie:

- Chemotherapie (z.B. Cytarabin)
- Stammzelltransplantation

Patienten, die eine komplette Remission erreichen, benötigen eine Konsolidierungstherapie, da ansonsten ein schnelles Rezidiv der AML zu erwarten ist. Die Konsolidierungstherapie kann grundsätzlich mit Chemotherapie oder einer allogenen Blutstammzelltransplantation erfolgen. Die Wahl der Konsolidierungstherapie orientiert sich am Risikoprofil bzw, der entsprechenden Subgruppe der AML und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Bei fitten Patient*innen, die im Rezidiv mit kurativer Intention behandelt werden sollen, ist die allogene Stammzelltransplantation weiterhin das einzige Verfahren mit der Möglichkeit einer Langzeitremission.

Bei der NGS-Analyse von 200 AML-Patient*innen wurden pro Patient im Durchschnitt 5 rekurrente Veränderungen nachgewiesen; die häufigsten Mutationen fanden sich in den bekannten Genen FLT3, NPM1, DNMT3A sowie IDH1 oder IDH2, die jeweils in mindestens 20% der Patient*innen mutiert waren.

(Onkopedia Sept. 2022)

Studienlage

Studie 1– ADMIRAL (NCT02421939)

Perl A. et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med 2019;381:1728-40

Gorcea C. et al. ASP2215 in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: background and design of the ADMIRAL trial. Future Oncol. 2018; 1744-8301

Offene, multizentrische, randomisierte Phase III Studie.

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Primäre AML oder sekundäre AML nach einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS)
- ≥18 Jahre
- Refraktär auf AML-Erstlinientherapie oder Rezidiv nach Erstlinientherapie mit oder ohne HSZT
 - o Definition der Refraktärität auf Erstlinientherapie: Nichterreichen einer CR/CRi/CRp unter ein oder zwei Zyklen einer Anthracyclin beinhaltenden Induktionstherapie mit einer Standarddosis. Ein/e für eine Standardtherapie ungeeignete/r Patient/in musste mindestens einen kompletten Zyklus einer Induktionstherapie, die als optimale Therapie der Wahl zur Induktion der Remission für diese Person betrachtet wurde, erhalten haben.
 - o Definition eines unbehandelten ersten hämatologischen Rezidivs: Erreichen einer CR/CRi/CRp unter Erstlinientherapie und Auftreten eines hämatologischen Rezidivs.
- Vorbehandlung mit Sorafenib oder Midostaurin war erlaubt.
- Mittels eines diagnostischen Tests nachgewiesene FLT3-Mutation. Die FLT3-Mutationen wurden identifiziert.
- ECOG Performance Status ≤ 2
- Fit und geeignet für die festgelegte Chemotherapie.
- Falls Vorgeschichte mit anderen Malignitäten: berechtigt, wenn mindestens 5 Jahre lang krankheitsfrei. Falls anderer Tumor: keine Anzeichen einer wiederkehrenden Erkrankung.
- Laborparameter: AST und ALT ≤ 2.5x OGN, Bilirubin-Serumspiegel ≤ 1.5x Obergrenze des Normalwerts (OGN), Kreatinin-Serumspiegel ≤ 1.5x OGN oder eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate > 50 ml/ min

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Patienten mit akuter promyelocytischer Leukämie (APL)
- AML sekundär nach vorheriger Chemotherapie anderer Neoplasien (ausser MDS).
- BCR/ABL-positive Leukämie (chronische myeloische Leukämie in der Blastenkrise)
- Vorliegen eines zweiten oder noch nachfolgenden hämatologischen Rezidivs oder Erhalt einer Salvage-Therapie nach Refraktärität.
- Klinisch aktive Leukämie des zentralen Nervensystems.
- Andere FLT3-Mutation als FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 oder FLT3-TKD/I836.

371 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert (247 Gilteritinib und 124 Salvage-Chemotherapie (MEC 22.6%, FLAG-IDA 32.3%, tief dosiertes Cytarabin 12.9%, Azacitidin 20.2%)).

Von den Patienten, die der Chemotherapie zugeteilt waren, wurden 60.5% zur hochintensiven und 39.5% zur niedrigintensiven Behandlung zugeteilt.

16 Patienten wurden randomisiert aber in der Studie nicht behandelt (1 Patient im Gilteritinib Arm und 15 Patienten im Chemotherapie Arm).

Eine Stratifizierung erfolgte anhand des Ansprechens auf die Vortherapie und der Intensität der für diese Studie gewählten Chemotherapie (hoch oder niedrig).

13.2% der Patienten erhielten zuvor eine Behandlung mit einem anderen FLT3-Inhibitor.

Langzeitnachbeobachtung alle 3 Monate für bis zu 3 Jahre nach Behandlungsende.

Die mediane Anzahl erhaltener Zyklen mit Gilteritinib betrug 5 (Bereich 1-33).

Diejenigen, die ansprachen und eine Transplantation erhielten, setzten die Studie fort und konnten die Gilteritinib-Therapie 30 bis 90 Tage nach der Transplantation wieder aufnehmen.
Zum Zeitpunkt der finalen Analyse waren 110 Patienten noch am Leben und 38 waren weiterhin unter der Therapie mit Gilteritinib.

Intervention:

- Gilteritinib (XOSPATA) 120 mg täglich.
Dosis-Eskalation auf 200 mg pro Tag war bei Patienten mit einer Dosis von 120 mg pro Tag erlaubt, die während oder nach Zyklus 1 kein CRc (CR, CRp oder CRi) erreichten.
- Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes
Niedrigdosis:
 - Cytarabin 20 mg zweimal täglich subkutan (s.c.) oder intravenös (i.v.) für 10 Tage (Tag 1 bis 10) (LoDAC)
 - Azacitidin 75 mg/m² einmal täglich s.c. oder i.v. für 7 Tage (Tag 1 bis 7)
 Hochdosis:
 - Mitoxantron 8 mg/m², Etoposid 100 mg/m² und Cytarabin 1000 mg/m² einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 1 bis 5) (MEC)
 - Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor 300 µg/m² einmal täglich s.c. für 5 Tage (Tag 1 bis 5), Fludarabin 30 mg/m² einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 2 bis 6), Cytarabin 2000 mg/m² einmal täglich i.v. für 5 Tage (Tag 2 bis 6), Idarubicin 10 mg/m² einmal täglich i.v. für 3 Tage (Tag 2 bis 4) (FLAG-IDA)

Die Niedrigdosis-Chemotherapien LoDAC und Azacitidin wurden in kontinuierlichen 28-Tages-Zyklen bis zum Auftreten unakzeptabler Toxizität oder dem Ausbleiben eines klinischen Nutzens verabreicht. Die Hochdosis-Chemotherapien MEC und FLAG-IDA wurden bis zu zwei Zyklen verabreicht, abhängig vom Ansprechen im ersten Zyklus.

Die komplette Remission (CR) war definiert als absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$, normales Knochenmark Differenzialblutbild mit $< 5\%$ Blasten, Unabhängigkeit von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen und keine Hinweise auf extramedulläre Leukämie.

CRh (Partial Hematologic Recovery) war definiert als Blasten im Knochenmark $< 5\%$, partielle hämatologische Erholung, absolute Neutrophilenzahl $\geq 0,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$, keine Hinweise auf extramedulläre Leukämie und keine Klassifikation als CR.

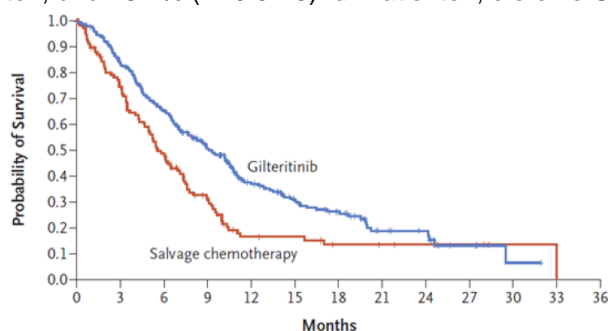
Co-primäre Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS) ITT Population
- Rate der kompletten Remissionen mit vollständiger oder partieller hämatologischer Erholung (CR/CRh)

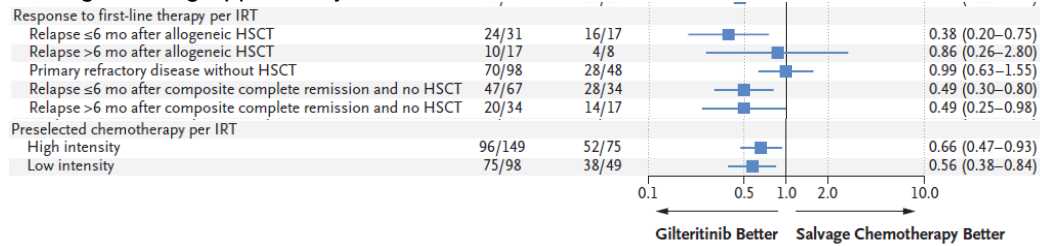
Resultate:

- Finale Analyse Gesamtüberleben (OS) (17. Sept. 2018, 261 Todesfälle): im Gilteritinib Arm im Median 9.3 (7.7-10.7) Monate vs. 5.6 (4.7-7.3) Monate im Chemotherapie Arm (HR 0.64; 95% KI: 0.49-0.83; $p < 0.001$).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 37.1% (KI 30.7-43.6) für Patienten, die Gilteritinib erhielten, und 16.7% (KI 9.9-25) für Patienten, die eine Chemotherapie erhielten.

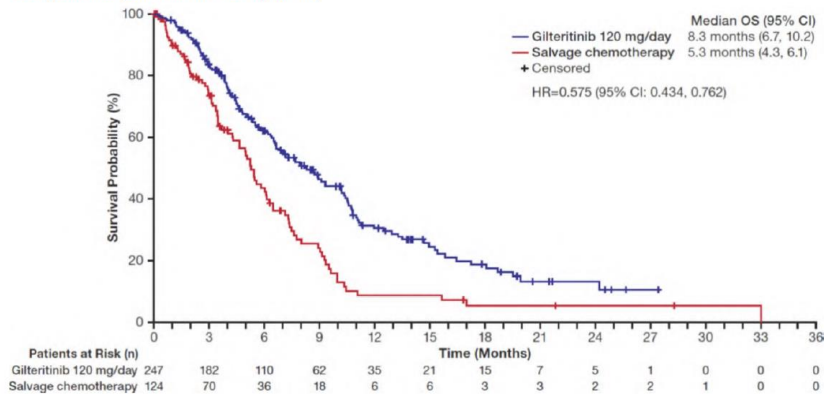


Wichtigste Subgruppenanalysen:



OS mit Zensurierung nach Transplantation:

Figure S1. Overall Survival in Subjects Treated With Gilteritinib or Salvage Chemotherapy With Censoring at Transplantation (Intention-to-Treat Population)



- Rate der kompletten Remissionen mit vollständiger oder partieller hämatologischer Erholung, Gilteritinib Arm 34.0% vs. 15.3% Chemotherapie; Risikounterschied 18.6 (95% KI: 9.8-27.4; $p=0.0001$).
- Bei Ausschluss der Remissionen, die nach der Transplantation auftraten: Rate der kompletten Remissionen mit vollständiger oder partieller hämatologischer Erholung, Gilteritinib Arm 26.3% vs. 15.3% Chemotherapie-Arm; Risikounterschied 10.9 (95% KI: 2.4-19.5).

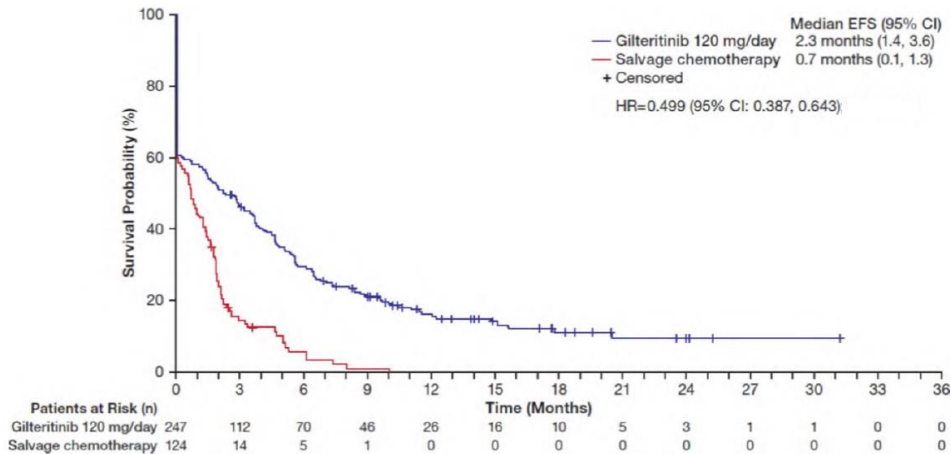
Sekundäre Endpunkte:

- Ereignisfreies Überleben (EFS) (kein Behandlungsversagen wie Rückfall oder Mangel an Remission oder Tod) ITT Population (sekundärer Hauptendpunkt)
- Ansprechraten: CR-Rate (sekundärer Hauptendpunkt), CRh-Rate, CRc-Rate
- Dauer der Remission CR/CRh (DOR)
- Rate der Umstellung von Transfusionsabhängigkeit auf Transfusionsunabhängigkeit.
- Rate der Transfusionskonversion und der Transfusionsunabhängigkeit (nur Gilteritinib-Arm)
- Transplantationsrate, definiert als der Prozentsatz der Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation nach der Randomisierung unterziehen.
- Leukämie-freies Überleben (Zeit ab der ersten CRc (= CR, CRp oder CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod)
- BFI (Brief Fatigue Inventory) → keine Resultate in der Studienpublikation
- FACIT-Dys-SF → keine Resultate in der Studienpublikation
- EQ-5D-VAS → keine Resultate in der Studienpublikation
- FACT-Leu → keine Resultate in der Studienpublikation

Resultate:

- Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) betrug unter Gilteritinib 2.8 Monate und unter Chemotherapie 0.7 Monate (HR 0.79; 95% KI: 0.58-1.09). $p=0.0830$ → nicht statistisch signifikant.
- EFS Auswertung nach Langzeitnachverfolgung:

Figure S3. Event-Free Survival With Long-Term Follow-Up (Intention-to-Treat Population)



Abbreviations: CI, confidence interval; EFS, event-free survival; HR, hazard ratio.
 The modified event-free survival was defined as a failure to obtain a composite complete remission (CRc) with failures assigned as an event on randomization, relapse, or death from any cause, including events and initiation of new anti-leukemia treatments reported in long-term follow up.
 Two-sided *P*-values were determined according to the log-rank test; the Kaplan-Meier method in combination with the Greenwood formula were used to determine event-free survival and corresponding 95% confidence intervals.

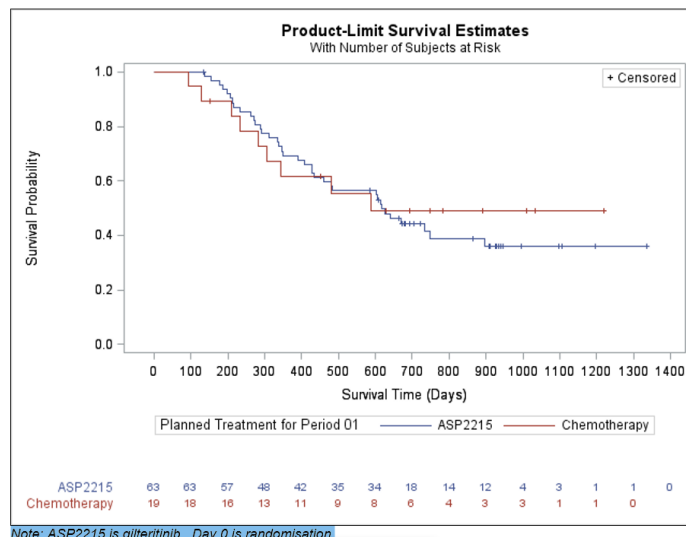
- Die CR für Patienten, die Gilteritinib erhielten, betrug 21.1% (KI 16.1, 26.7) und für die Chemotherapie 10.5% (KI 5.7, 17.3). Risikounterschied 10.6% (95% KI: 2.8-18.4). Bei Patienten, die FLT3-TKD Mutationen hatten, war die CR mit 19.0% vergleichbar zu dem Prozentsatz bei Patienten mit FLT3-ITD Mutationen (20.5%).
- Die CRh für Patienten, die Gilteritinib erhielten, betrug 13% (KI 9-17.8) und für die Patienten mit Chemotherapie 4.8% (KI 1.8-10.2).
- Die mediane Dauer des CR/CRh war im Gilteritinib-Arm 11.0 Monate und im Chemotherapie-Arm aufgrund von Zensur nicht bewertbar.
- 197 von 247 Patienten (79.8%), die der Gilteritinib-Gruppe zugeordnet worden waren, waren bei der Randomisierung transfusionsabhängig. Insgesamt wurden 68 dieser 197 Patienten (34.5%) transfusionsunabhängig.
- 25.5% im Gilteritinib-Arm vs. 15.3% im Chemotherapie Arm konnten transplantiert werden.
- Das mediane Leukämie-freie Überleben betrug im Gilteritinib-Arm 4.4 Monate (95% KI: 3.6-5.2) und unter Chemotherapie 6.7 Monate (95% KI: 2.1-8.5).

Post-HSCT Survival

Quelle: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta642/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-8830117118>

The median OS was longer in post-HSCT patients receiving gilteritinib (610 days) compared to HSCT patients treated with salvage chemotherapy (482 days) (hazard ratio [HR]: 1.108 [95% CI: 0.534 to 2.292; *p*<0.7836). See Figure 2.

Figure 2 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival Post-HSCT (ITT population)



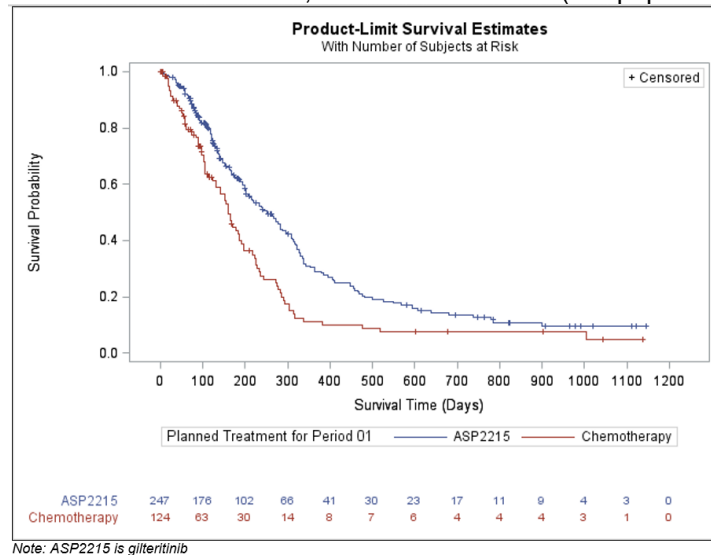
Note: ASP2215 is gilteritinib. Day 0 is randomisation.

Overall OS Data Censored for HSCT

Quelle: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta642/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-8830117118>

The median OS censored for HSCT was longer patients receiving gilteritinib (156 days) compared to HSCT patients treated with salvage chemotherapy (103 days) (hazard ratio [HR]: 0.600 [95% CI: 0.460 to 0.782; $p < 0.001$]). This data shows that when removing the treatment benefits patients receive with the HSCT, the OS benefit remains clear with gilteritinib. See Figure 3 below.

Figure 3 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival, Censored for HSCT (ITT population)



Studie 2 – CHRYSALIS (NCT02014558)

Perl A. et al. Selective Inhibition of FLT3 by Gilteritinib in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: a Multicenter, First-in-human, Open-label, Phase 1/2 Study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1061-1075

Multizentrische, first-in-human, offene, Phase 1/2, Dosisescalations-/Dosisexpansionsstudie
N=252 Patienten

58 Patienten mit Wildtyp FLT3 (FLT3WT)

194 Patienten mit mutiertem FLT3 (FLTmut+; FLT3-ITD n=162, FLT3-D835 n=16, FLT3-ITD und -D835 n=13, andere n=3)

Wesentliche Einschlusskriterien

- Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer morphologisch dokumentierten primären oder sekundären AML gemäss WHO-Klassifikation, die gleichzeitig refraktär bezüglich mindestens einem Zyklus Induktionschemotherapie sind oder nach (durch eine vorherige Therapie) erreichter Remission ein Rezidiv aufweisen.
- ECOG Performance Status ≤ 2
- FLT3-Mutationen nicht obligatorisch, aber ≥ 10 Patienten mit lokal bestätigten FLT3-Mutationen mussten bei jeder Dosisstufe in die Expansionskohorten aufgenommen werden.
- ≥ 2 Wochen Abstand zur vorherigen Behandlung für zytotoxische Wirkstoffe (ausser Hydroxyurea zur Blastenkontrolle) oder ≥ 5 Halbwertszeiten für vorherige experimentelle Wirkstoffe oder nicht-zytotoxische Wirkstoffe.

Wesentliche Ausschlusskriterien

- Diagnose einer akuten Promyelozytenleukämie.
- BCR-ABL-positive Leukämie (chronische myeloische Leukämie in der Blastenkrise).
- Klinisch aktive Leukämie des zentralen Nervensystems.
- Andere maligne Erkrankung als AML oder MDS.

- Persistierende non-hämatologische Toxizitäten vom Schweregrad ≥ 2 (CTCAE, Version 4) der vorherigen AML-Behandlung (einschliesslich Chemotherapie, Kinaseinhibitoren, Immuntherapie, experimentelle Wirkstoffe oder Operation) mit Symptomen und objektiven Befunden.
- Vorherige HSZT und
 - zwischen Transplantation und erster Behandlungsdosis sind weniger als 2 Monate vergangen oder/und
 - es liegt eine klinisch signifikante, behandlungsbedürftige Graft-versus-Host Disease vor oder/und
 - es liegt eine transplantatbedingte, persistierende non-hämatologische Toxizität vom Schweregrad ≥ 2 vor.

31.2% hatten 1 vorangegangene Therapie erhalten und 68.8% >1 vorangegangene Therapie.

Intervention:

XOSPATA oral einmal pro Tag gemäss einer von 7 Dosis-Eskalationskohorten (20, 40, 80, 120, 200, 300, 450 mg, n=23, jeweils ≥ 3 Patienten pro Dosisstufe) oder als Dosisexpansion (n=229)

Primäre Endpunkte:

- Sicherheit und Verträglichkeit
- Pharmakokinetik

Sekundäre Endpunkte:

- Antileukämische Aktivität in der FLT3mut+ und der FLT3WT Patientenpopulation
- Gesamtüberleben (OS)
- CR-Rate
- CRc-Rate (CR/CRp/CRi)
- Beste Ansprechrate (CRc/PR)
- Ansprechdauer
- Ereignisfreies Überleben
- Leukämiefreies Überleben

Resultate

- Die CRc-Raten in FLT3mut+ Patienten am Ende der Behandlung waren bei Patienten, die in die 20-mg- und 40-mg-Dosisgruppen randomisiert wurden, im Allgemeinen niedrig ($< 10\%$) und bei Patienten, die in die 80-mg- (42%), 120-mg- (46%) und 200-mg-Dosisgruppen randomisiert wurden, im Allgemeinen ähnlich.
- Die allgemeine Ansprechrate in FLT3mut+ Patienten (49%; komplette Remission CR=9%, komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung CRp=5%, komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten CRi=22%, partielle Remission PR=12%; n=191) war höher als in FLT3WT Patienten (12%; CR=2%, CRp=0%, CRi=7%, PR=3%; n=58).
Bei FLT3mut+ Patienten waren ≥ 80 mg-Dosierungen sowohl bei Tyrosinkinase- Inhibitor (TKI) naiven Patienten als auch bei mit TKI vorbehandelten Patienten mit antileukämischer Aktivität assoziiert, wobei bei TKI-naiven Patienten eine höhere Ansprechrate gesehen wurde (56% vs. 42%)
- Mit einer XOSPATA Dosis von 120 mg pro Tag erreichten Patienten mit R/R FLT3-mutierter AML ein medianes Gesamtüberleben von 8.1 Monaten und eine Überlebenschance nach einem Jahr von 31%. (aus dem Clinical Study report)
- FLT3-mutationspositive Patienten in der 120 mg Dosierungsgruppe, die eine komplette Remission oder eine komplette Remission mit nur partieller hämatologischer Erholung erreichten, hatten ein medianes Gesamtüberleben von 16.2 Monaten und eine Überlebenschance nach einem Jahr von 66.7%. (aus dem Clinical Overview)
- Das Ansprechen von FLT3WT Patienten war tiefer, mit einem medianen Gesamtüberleben von 3.9 Monate, einer medianen Dauer des Ansprechens von 2.8 Monate und einer 1-Jahres-Überlebenschance von 3.6%. (aus dem Clinical Study report).

Sicherheit / Verträglichkeit

Die drei häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Gilteritinib-Gruppe der ADMIRAL Studie aufgetreten während den ersten 30 Tagen der Therapie des Grades 3 oder höher waren febrile Neutropenie (45.9%), Anämie (40.7%) und Thrombozytopenie (22.8%).

Die Inzidenz der expositionsbereinigten (18 Wochen vs. 4 Wochen) medikamentenbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse betrug 7.11 Ereignisse pro Patient und Jahr in der Gilteritinib-Gruppe und 9.24 Ereignisse pro Patient und Jahr in der Chemotherapie-Gruppe.

Bei 11% der Patienten in der Gilteritinib-Gruppe führten unerwünschte Ereignisse zum Absetzen der Therapie.

Aus der Schweizer Fachinformation:

„Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥ 10 %) waren erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), Durchfall, Müdigkeit, Übelkeit, Verstopfung, Husten, peripheres Ödem, Atemnot, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Schwindelgefühl, niedriger Blutdruck, Schmerzen in den Gliedmassen, Kraftlosigkeit, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, Gelenkschmerzen und Muskelschmerzen.

Die am häufigsten bei Patienten berichteten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (≥ 2 %) waren akute Nierenschädigung, Durchfall, erhöhte ALT, erhöhte AST, tiefer Blutdruck, Atemnot und Differenzierungssyndrom.“

Aus der Fachinformation von DE:

„Die häufigsten Nebenwirkungen unter Gilteritinib waren ein Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut (93,4 %), Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) (82,1 %), Anstieg der Aspartataminotransferase (AST) (80,6 %), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (68,7 %), Diarrhoe (35,1 %), Ermüdung (30,4 %), Übelkeit (29,8 %), Obstipation (28,2 %), Husten (28,2 %), peripheres Ödem (24,1 %), Dyspnoe (24,1 %), Schwindelgefühl (20,4 %), Hypotonie (17,2 %), Schmerzen in den Extremitäten (14,7 %), Asthenie (13,8 %), Arthralgie (12,5 %) und Myalgie (12,5 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhoe (4,7 %), erhöhte ALT (4,1 %), Dyspnoe (3,4 %), erhöhte AST (3,1 %) und Hypotonie (2,8 %). Weitere klinisch signifikante, schwerwiegende Nebenwirkungen waren Differenzierungssyndrom (2,2 %), Elektrokardiogramm QT Verlängerung (0,9 %) sowie posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (0,6 %).“

Medizinische Leitlinien

ESMO-Guidelines (März 2020) empfehlen:

“Primary refractory and relapsed AML patients eligible for standard ChT and alloHCT:

For fit patients with relapsed AML, the recommended treatment is salvage ChT followed by alloHCT [III, B] (Figure 3).

The authors recommend a salvage protocol based on high- or intermediate-dose cytarabine in combination with an anthracycline and, optionally, a purine analogue (e.g. FLAGIda) [II, B]. Patients with late relapse (≥ 12 months after the end of first-line treatment) may also benefit from retreatment with the previously successful induction regimen

Primary refractory and relapsed AML patients not eligible for standard ChT:

The therapeutic options in unfit AML patients aim at controlling disease progression and minimising treatment-related mortality (TRM). In FLT3-mutated patients, the authors recommend treatment with gilteritinib, which showed a favourable response rate and improved OS compared with ChT (mOS 9.3 versus 5.6 months) [I, A]”

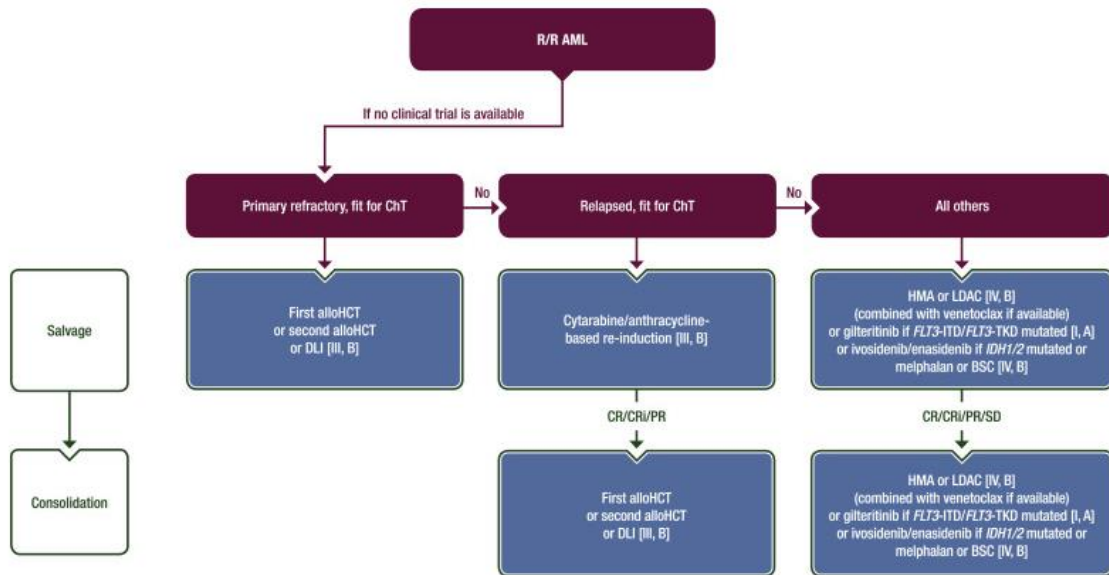



Figure 3 Treatment algorithm for second-line treatment in relapsed/refractory AML patients.

NCCN-Guidelines (Version 2.2022)

nennt für «relapsed/refractory disease» als Therapiealternativen zu einer Therapie mit Gilteritinib die in der ADMIRAL-Studie verwendeten Chemotherapieschemata .



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Acute Myeloid Leukemia (Age ≥18 years)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

THErapy FOR RELAPSED/REFRACTORY DISEASE¹

Clinical trial¹

Targeted therapy:

- Therapy for AML with *FLT3*-ITD mutation
 - ▶ Gilteritinib² (category 1)
 - ▶ Hypomethylating agents (HMAs) (azacitidine or decitabine) + sorafenib^{3,4}
- Therapy for AML with *FLT3*-TKD mutation
 - ▶ Gilteritinib² (category 1)
- Therapy for AML with *IDH2* mutation
 - ▶ Enasidenib⁵
- Therapy for AML with *IDH1* mutation
 - ▶ Ivosidenib⁶
- Therapy for CD33-positive AML
 - ▶ Gemtuzumab ozogamicin⁷

Aggressive therapy for appropriate patients:

- Cladribine + cytarabine + G-CSF⁸ ± mitoxantrone or idarubicin^{9,10}
- HIDAC (if not received previously in treatment) ± (idarubicin or daunorubicin or mitoxantrone)¹¹
- Fludarabine + cytarabine + G-CSF⁸ ± idarubicin^{12,13}
- Etoposide + cytarabine ± mitoxantrone¹⁴
- Clofarabine ± cytarabine ± idarubicin^{15,16}

Less aggressive therapy:

- HMAs (azacitidine or decitabine)
- LDAC (category 2B)
- Venetoclax¹⁷ + HMA/LDAC^{18,19}

¹⁰ Fridle C, Medinger M, Wilk MC, et al. Cladribine, cytarabine and idarubicin (CLA-Ida) salvane chemotherapy in relapsed acute myeloid leukemia (AML) 1: auk 1 umhnhma

Onkopedia Leitlinien Akute Myeloische Leukämie (AML) (Sept 2022) schreibt:

Rezidivtherapie

«Bei fitten Patient*innen, 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. Es gibt keine prospektiven, kontrollierten Studien zur Überlegenheit einer definierten Therapiestrategie im Rezidiv der AML. Allgemeiner Konsens ist jedoch die Durchführung einer remissionsinduzierenden Reinduktionstherapie, die intermediär- oder hoch-dosiertes Cytarabin einschließt. Alternativ können Venetoclax-basierte oder GO-basierte Kombinationen erwogen werden.

Mit Zulassung des Zweitgenerations-Typ-I-FLT3-Inhibitors Gilteritinib für die Monotherapie der rezidiert/refraktären AML mit FLT3-Mutation eröffnet sich ein zusätzlicher dritter Weg zur allogenen SZT.

Rezidierte Patient*innen mit FLT3-Mutation, die für eine intensive Salvage-Therapie nicht geeignet sind, sollten mit Gilteritinib behandelt werden. FLT3-Wildtyp-Patient*innen, die bislang keine HMA erhalten haben („HMA-naiv“), können mit HMA behandelt werden.

Bei Patient*innen mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung und FLT3-Mutation wird daher Gilteritinib als Rezidivtherapie der ersten Wahl empfohlen, auch wenn der Patient für eine intensive Salvage-Therapie geeignet und eine allogene SZT geplant ist. Bei Versagen von Gilteritinib kann eine intensive Standard-Salvage-Therapie erwogen werden.»

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Die ADMIRAL Studie ist ein Vergleich gegen eine Hochdosis- und Niedrigdosis-Chemotherapie. Weitere Head-to-Head-Daten liegen nicht vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die ADMIRAL Studie konnte ein Überlebensvorteil unter Gilteritinib nachweisen.

Der Einsatz von XOSPATA nach RYDAPT (Midostaurin) ist nur ungenügend untersucht, da in der Studie nur 5.7% der Patienten mit RYDAPT vorbehandelt waren.

Für den Einsatz bei Patienten in der 3. und den folgenden Linien liegen keine Daten vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Standarddosierung: 120 mg (drei 40 mg Filmtabletten)

Dosisstärke: 40 mg

Packungsgrösse: 84 Filmtabletten, die bei der Standarddosierung für 28 Tage Behandlung reichen.

Die tägliche Dosis kann reduziert werden von 120 mg auf 80 mg.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (EPAR 19 September 2019)

Epidemiology and risk factors

Acute myeloid leukaemia (AML) accounts for approximately 80% of acute leukaemias diagnosed in adults.

Approximately 30% of adult AML patients are refractory to induction therapy. Furthermore, of those who achieve CR, approximately 75% will relapse. The, 5-year survival after first relapse is approximately 10%.

Biologic features

Among the molecular abnormalities, FLT3 mutations are the most common.

Management

Possible salvage regimens are IDAC (intermediate dose cytarabine) with or without anthracycline, MEC (mitoxantrone; etoposide; cytarabine) or FLAG-IDA (fludarabine; cytarabine; idarubicin; G-CSF). For unfit patients or patients not suitable for intensive chemotherapy, hypomethylating agents (azacytidine or decitabine frequently used in combination with sorafenib, in AML with FLT3-ITD mutation although sorafenib has not been approved for this indication) or low dose cytarabine (LoDAC) are possible alternatives.

The choice of specific regimen is based on factors such as prior treatment, eligibility for allogeneic HSCT and institutional preference.

Design and conduct of clinical studies

The open label design is considered acceptable, due to the differences in the mode of administrations of gilteritinib and the different chemotherapy regimens.

Patients could be defined as refractory after receiving only 1 cycle of induction therapy. This deviates from standard of care (ELN guidelines) which recommends 2 cycles. The majority of patients classified as primary refractory (90/146) had only received 1 cycle of high intensity chemotherapy.

Supplemental data from the pivotal study confirms that a substantial proportion of patients will only respond after several treatment cycles; therefore, continuation of treatment at the prescribed dose for up to 6 months should be considered to allow time for a clinical response.

The co-primary efficacy endpoint of CR/CRh rate was evaluated at the first interim analysis only. For the second interim analysis and in the final analysis, OS was the primary endpoint and CR and EFS was defined as key secondary endpoints.

Efficacy data and additional analyses

In primary refractory patients the observed median OS benefit was not supported by the HR. However, this discrepancy could be explained by the crossing of survival curves at 15 months, making the HR estimate unreliable. Furthermore, the median OS benefit was supported by a consistent increase in response rates for gilteritinib vs chemotherapy, thus supporting a positive B/R also in this subpopulation.

Uncertainties and limitations about favourable effects

The key secondary endpoints (CR and EFS) were of limited value. The lack of long-term (beyond 2 months) systematic documentation of response and relapse status in the high intensity chemotherapy group, and the large proportion of patients with no evaluable post-baseline response assessments in the salvage chemotherapy arm preclude relevant comparisons of response rates and response related time to event endpoints between the treatment arms. However, despite the lack of support from these endpoints, the robust and clinically relevant benefit on OS is considered sufficient to establish the benefit of gilteritinib.”

FDA (NDA Multidisciplinary Review and Evaluation NDA 211349 Xospata (gilteritinib))

There is substantial evidence that Gilteritinib is active in patients with FLT3-mutant R/R AML based on CR/CRh rate and conversion to transfusion independence while on therapy.

The overall short-term safety profile of gilteritinib is acceptable for patients with R/R AML. Monitoring, including ECG and laboratory monitoring is needed to minimize the risks. Studies of long-term use and DS are needed to confirm safety.

The FDA granted this application Fast Track and Priority Review designation. Xospata also received Orphan Drug designation, which provides incentives to assist and encourage the development of drugs for rare diseases.

The FDA granted the approval of Xospata to Astellas Pharma.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG (02.03.2020)

Gilteritinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML mit einer FLT3-Mutation.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet

Die vom pU ausgewiesene Anzahl in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund kritischer Anteilsberechnungen insgesamt mit Unsicherheit verbunden. Sie würde darüber hinaus höher ausfallen, wenn aktuellere Anzahlen zur Inzidenz der AML [3,31] zugrunde gelegt würden.

GB-A (02.03.2020)

Die Patientinnen und Patienten wurden dabei entweder a) einer intensivierten Chemotherapie (MEC oder FLAG-IDA) zugeordnet, die das Ziel hat, die Patientinnen und Patienten einer potentiell kurativen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) zuzuführen oder b) einer niedrig dosierten Chemotherapie (LoDAC oder Azacitidin), die als palliative Therapie betrachtet wird. Der pU verweist in seinem Dossier zu Gilteritinib nicht auf einen potentiell kurativen Therapieansatz. Bezüglich der Rezidive

bei Patientinnen und Patienten, die einer intensivierten Chemotherapie zugeordnet wurden, ist zu beachten, dass im EFS nicht nur Rezidive erfasst wurden, die nach einer potentiell kurativen HSZT aufgetreten sind, sondern auch Rezidive vor einer HSZT (z. B. bei Patientinnen und Patienten ohne HSZT).

Unabhängig von der Patientenrelevanz des Auftretens von Rezidiven bei palliativer Behandlung bzw. nach intensiver Chemotherapie mit oder ohne HSZT wurden in der Studie ADMIRAL Rezidive nicht vollständig erhoben. Die Tumorstatusbestimmung erfolgte nur so lange, wie die Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt wurden. Während der Nachbeobachtungsperiode wurde der Tumorstatus nicht mehr erhoben.

Die finale OS-Analyse war bei Erreichen von etwa 258 Todesfällen geplant. Diese liegt mit dem Datenschnitt vom 17. September 2018 vor, zu dem noch 38 der Patientinnen und Patienten im Gilteritinib-Arm (15 %) und kein Patient im Kontrollarm unter Behandlung waren.

Mit Beginn der Nachbeobachtungsperiode wurden 46 % der Patientinnen und Patienten im Gilteritinib-Arm und 61 % im Kontrollarm mit mindestens einer Folgetherapie behandelt. Bei Betrachtung des Unterschiedes zwischen den Gruppen ist zu beachten, dass HSZT, die vor Eintritt in die Nachbeobachtungsperiode durchgeführt wurden, nicht als Folgetherapie erfasst und daher nicht in diesen Daten berücksichtigt wurden. Das betrifft die Patientinnen und Patienten des Gilteritinib-Arms, die nach einer HSZT weiter mit Gilteritinib behandelt wurden. Insgesamt wurden während der Studienperiode (einschließlich der Nachbeobachtungsperiode) bei 26 % der Patientinnen und Patienten im Gilteritinib-Arm und bei 15 % im Kontrollarm eine HSZT durchgeführt.

Beschluss vom 14. Mai 2020

Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Gilteritinib: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen»

NICE (published 12 August 2020)

Recommendations

- Gilteritinib monotherapy is recommended as an option for treating relapsed or refractory FLT3-mutation-positive acute myeloid leukaemia (AML) in adults only if the company provides gilteritinib according to the commercial arrangement.
- Gilteritinib should not be given as maintenance therapy after a haematopoietic stem cell transplant.”

Relapsed or refractory FLT3-mutation-positive AML is usually treated with salvage chemotherapy (a type of chemotherapy offered when a first course of chemotherapy has not worked, or the disease has come back after treatment). Gilteritinib is an alternative treatment taken as an oral tablet at home, which is an important quality-of-life benefit for patients.

Clinical evidence shows that people having gilteritinib live longer compared with people having salvage chemotherapy. However, there is considerable uncertainty about long-term survival, particularly after stem cell transplant. There is no robust evidence of further benefit if someone restarts gilteritinib after stem cell transplant when they have had it before the transplant.

Price

The list price for gilteritinib is £14,188 per 28-day pack (company submission). The company has a commercial arrangement. This makes gilteritinib available to the NHS with a discount.

Guidance

The company included a blended comparator of salvage chemotherapy based on ADMIRAL in its economic model results.

In response to consultation the company provided updated data from the ADMIRAL study that did not suggest a benefit for gilteritinib over chemotherapy for overall survival after stem cell transplant (hazard ratio 1.108; 95% confidence interval 0.53 to 2.29, p=0.7836). The company did not update the indirect comparison with the updated 2019 data.

Although the committee understood there might be a clinical benefit to gilteritinib maintenance treatment after stem cell transplant, it did not see robust evidence supporting this benefit.

SMC (Published 7 September 2020)

following a full submission assessed under the end of life and orphan medicine process gilteritinib (Xospata®) is accepted for use within NHSScotland.

NCPE (11/19)

A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of gilteritinib compared with the current standard of care.

HAS (le 02 juil. 2020)

Avis favorable au remboursement dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation du gène FLT3.

Le service médical rendu par XOSPATA (giltéritinib) est important dans l'indication de l'AMM. Amélioration du service médical rendu (ASMR) : IV (mineur)

Place du médicament

Compte tenu de la supériorité démontrée sur la durée de survie globale d'une stratégie thérapeutique comprenant XOSPATA (giltéritinib), en monothérapie par voie orale, par rapport à une stratégie thérapeutique basée sur la chimiothérapie de rattrapage, XOSPATA (giltéritinib) est un traitement de première intention à utiliser chez les patients atteints d'une LAM en rechute ou réfractaires avec une mutation FLT3.

La Commission souligne toutefois que l'on ne dispose pas de données chez les patients en 3ème ligne et plus et que les données sont limitées chez les patients avec une mutation FLT3-TKD, chez les patients avec un score ECOG > 1 et chez les patients traités en 1ère ligne par un inhibiteur de FLT3. De plus, il n'est pas possible d'évaluer l'utilité propre du traitement d'entretien post-greffe par XOSPATA (giltéritinib).

Medizinischer Bedarf

Es gibt keinen allgemein anerkannten Behandlungsstandard für Patienten mit R/R AML; mögliche Salvage-Therapien sind IDAC mit oder ohne Anthrazyklin, MEC oder FLAG-IDA. Außerdem gibt es keine Studien, die die Überlegenheit eines einzelnen Behandlungsschemas belegen und Patienten sollten, wenn immer möglich, in eine klinische Studie aufgenommen werden.

Angesichts der inhärent schlechten Prognose von R/R FLT3-mutationspositiver AML und da in der EU keine Therapien in der EU zugelassen sind, besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf.

(EMA EPAR 11/19)

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

| | FAP | PP |
|------------------------------|---------------|---------------|
| Filmtabletten 40 mg, 84 Stk. | Fr. 16'138.27 | Fr. 16'787.75 |

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.05.2026

„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer und nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Nur zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die an rezidivierter oder refraktärer akuter myeloider Leukämie (AML) mit FMS-ähnlichen Tyrosinkinase 3 (FLT3)-Mutationen leiden

Nur nach Verordnung durch einen Facharzt der Hämatologie oder Onkologie

Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung XOSPATA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21103 01.“,

- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71 a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung (21103) XOSPATA bekannt. Diese Informationen sind auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 36 Monate. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (31. Mai 2026) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von (21103) XOSPATA spätestens per 25. Januar 2026 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Reicht die Zulassungsinhaberin die benötigten Unterlagen dem BAG nicht innert Frist ein und verspätet sich dadurch der Verfügungstermin, können Rückerstattungen für die betreffenden zu hoch vergüteten Monate zurückverlangt werden.
 - 18 Monate nach befristeter Aufnahme von (21103) XOSPATA in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von (21103) XOSPATA basierend auf dem APV und dem TQV zu überprüfen. Dem BAG ist hierzu 18 Monate nach befristeter Aufnahme von (21103) XOSPATA in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und die Berechnung der wirtschaftlichen Preise vorzulegen. Liegt der mittels APV und TQV ermittelte wirtschaftliche Preis 18 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuellen wirtschaftlichen Preis gemäss dieser Verfügung, so ist der wirtschaftliche Preis auf den neu ermittelten wirtschaftlichen Preis zu senken und die Höhe der Rückerstattungen entsprechend anzupassen. Bei gesenktem APV ist der FAP entsprechend anzupassen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2026.