

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Quizartinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Quizartinib in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionschemotherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungschemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die FLT3-ITD-positiv ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Quizartinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>Erwachsene mit neu diagnostizierter AML, die FLT3-ITD-positiv ist, in Kombination mit einer Standard-Cytarabin- und Anthrazyklin-Induktionstherapie und einer Standard-Cytarabin-Konsolidierungstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Quizartinib als Monotherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>eine Induktionstherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin ▪ <u>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^b:</u> 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 ▪ <u>gefolgt von einer Erhaltungstherapie^b:</u> eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist) ▫ Midostaurin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist) ▫ Sorafenib^c (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>c. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind außer dem hier zu bewertenden Quizartinib keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Bei dieser Patientengruppe ist gemäß G-BA der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA 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.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation</p>	

Der pU weicht von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern ab als er für die 3 Therapiephasen jeweils zusätzliche Optionen benennt.

Diese zusätzlichen Optionen sind in der Induktionsphase die Gabe von Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin und in der Konsolidierungsphase eine Cytarabin-Monotherapie als eine zusätzliche Auswahlmöglichkeit für die Chemotherapie. Für die Erhaltungsphase führt der pU zusätzlich zu den vom G-BA benannten Auswahlmöglichkeiten einer patientenindividuellen Therapie Midostaurin als Option nach einer allogenen Stammzelltransplantation sowie beobachtendes Abwarten auf.

Insgesamt legt der pU keine geeigneten Argumente vor, um eine Abweichung von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu begründen. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Quizartinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCT QuANTUM-First und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie QuANTUM-First ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt.

Vom pU vorgelegte Studie QuANTUM-First

Die Studie QuANTUM-First ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT zum Vergleich von Quizartinib mit Placebo in den 3 Phasen der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie.

Eingeschlossen 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. Patientinnen und Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie, einer Therapie-assoziierten AML, einer BCR-ABL-positiven Leukämie sowie mit einem Leukämiebefall des zentralen Nervensystems durften nicht an der Studie teilnehmen. Ausgeprägte Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskuläre, gehörten ebenso zu den Ausschlusskriterien.

In die Studie QuANTUM-First wurden insgesamt 539 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig dem Interventionsarm (N = 268) oder dem Vergleichsarm (N = 271) zugeteilt. 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. Bei Patientinnen und Patienten, die auch nach 2 Zyklen Induktionstherapie keine Komplettremission erreicht hatten, wurde die Studienbehandlung abgebrochen. 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. Eine Stammzelltransplantation konnte jederzeit während der Konsolidierungsphase und unter bestimmten Bedingungen innerhalb der ersten 3 Monate der Erhaltungsphase durchgeführt werden. Befanden sich die Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Konsolidierungstherapie weiterhin in einer Komplettremission, erhielten sie 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 weitgehend den Vorgaben der Fachinformation und der Leitlinien.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie QuANTUM-First nicht umgesetzt

In der Studie QuANTUM-First ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in allen 3 Therapiephasen nicht umgesetzt, insbesondere fand kein Vergleich gegenüber dem Therapiestandard Midostaurin statt.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Induktionsphase eine Chemotherapie mit Cytarabin und dem Anthrazyklin Daunorubicin in Kombination mit Midostaurin festgelegt. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie QuANTUM-First erhielten jedoch eine Chemotherapie mit Cytarabin und dem Anthrazyklin Daunorubicin oder Idarubicin ohne die Gabe von Midostaurin.

Für die Konsolidierungsphase besteht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl einer Chemotherapie mit Cytarabin in Kombination mit Midostaurin und einer allogenen Stammzelltransplantation. In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm hingegen eine Chemotherapie mit hochdosiertem Cytarabin ohne Midostaurin und / oder eine Stammzelltransplantation.

In der Erhaltungsphase besteht die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl der Wirkstoffe Azacitidin, Midostaurin und Sorafenib. Keine dieser aktiven Interventionen war in der Studie vorgesehen, die Erhaltungsphase wurde unter Gabe von Placebo durchgeführt.

In der vom pU vorgelegten Studie QuANTUM-First ist die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht umgesetzt. Die Studie QuANTUM-First ist daher für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, die eine FLT3-ITD-Mutation aufweist, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Quizartinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Quizartinib.

Tabelle 3: Quizartinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene 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>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>eine Induktionschemotherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin und Midostaurin ▪ <u>gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^b:</u> 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 ▪ <u>gefolgt von einer Erhaltungstherapie^b:</u> eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist) ▫ Midostaurin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist) ▫ Sorafenib^c (nur für Personen nach einer allogenen Stammzelltransplantation) unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie 	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p>		

Tabelle 3: Quizartinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>c. Für die Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit AML und FLT3-ITD-Mutation, die sich in erster kompletter Remission nach einer Stammzelltransplantation befinden, sind außer dem hier zu bewertenden Quizartinib keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Bei dieser Patientengruppe ist gemäß G-BA der Einsatz von Sorafenib als nicht zugelassene Therapieoption in der Erhaltungstherapie medizinisch notwendig. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA 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.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.