

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende gilteritinib til behandling af relaps eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3- mutation

*Vers. 2.0*



# Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. gilteritinib til AML, version 2.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. gilteritinib
3. Høringssvar fra ansøger, inkl. eventuel efterfølgende dialog
  - 3.1. Ansøgers notat vedr. Rådets spørgsmål vedr. genbehandling med FLT3-hæmmere
4. Medicinrådets vurdering vedr. gilteritinib til behandling af recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation, version 1.0
5. Ansøgers endelige kliniske ansøgning vedr. gilteritinib til AML
6. Medicinrådets protokol vedr. gilteritinib til behandling af recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation, version 1.0

# Sundhedsøkonomisk afrapportering

## Gilteritinib

*Voksne patienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation*



# Indholdsfortegnelse

Opsummering .....	4
Liste over forkortelser .....	6
<b>1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>7</b>
1.1 Patientpopulation.....	7
1.1.1 Komparator .....	8
1.2 Problemstilling.....	8
<b>2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>9</b>
2.1 Antagelser og forudsætninger for model .....	9
2.1.1 Modelbeskrivelse .....	9
2.1.2 Analyseperspektiv .....	14
2.2 Omkostninger.....	14
2.2.1 Lægemiddelomkostninger.....	14
2.2.2 Hospitalsomkostninger.....	16
2.2.3 Bivirkningsomkostninger .....	19
2.2.4 Patientomkostninger .....	21
2.3 Følsomhedsanalyser .....	21
2.4 Opsummering af basisantagelser .....	22
<b>3. Resultater .....</b>	<b>24</b>
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse .....	24
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser .....	24
<b>4. Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>26</b>
4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel .....	26
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	27
4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen.....	28
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>29</b>
5.1 Usikkerheder .....	29
<b>6. Referencer .....</b>	<b>30</b>
<b>7. Versionslog .....</b>	<b>31</b>
<b>8. Bilag.....</b>	<b>32</b>
8.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse .....	32
8.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse .....	32





## Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for gilteritinib til voksne patienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene "Sekretariatets vurdering". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse.

Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

© Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 19. maj 2022



## Opsummering

### Baggrund

Gilteritinib er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation. Omkring 18-31 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Astellas.

### Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med gilteritinib over en tidshorizont på 40 år. Gilteritinib sammenlignes med kemoterapi til patienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation.

### Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger pr. patient for gilteritinib ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med kemoterapi over en tidshorizont på 40 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 826.000 DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af gilteritinib som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 14,7 mio. DKK i år 5.

### Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for gilteritinib. Estimatet for behandlingsslængden for gilteritinib er baseret på umodne data. Dette betyder, at der er stor usikkerhed på, hvor længe patienterne vil være i behandling med gilteritinib og dermed stor usikkerhed forbundet med lægemiddelomkostningerne for gilteritinib.



## Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	18. maj 2022
<b>Ikrafttrædelsesdato</b>	18. maj 2022
<b>Dokumentnummer</b>	125362
<b>Versionsnummer</b>	2.0
<b>Arbejdsgruppe</b>	Camilla Nybo Holmberg, Christian Graves Beck



## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AML	Akut myeloid leukæmi
BSA	Legemsoverfladearealet
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
FLAG-IDA	Fludarabin, cytarabin, granulocyt-kolonistimulerende faktor og idarubicin
FLT-3	FMS-relateret tyrosinkinase 3
G-CSF	Human granulocyt-kolonistimulerende faktor
MEC	Mitoxantron, etoposid, og cytarabin
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser



# 1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Astellas (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af gilteritinib og har den 24. april 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af gilteritinib som standardbehandling på danske hospitaler til den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har indsendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Patientpopulation

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller, hvilket fører til akut knoglemarvssvigt inklusive anæmi og trombocytopeni [1].

Kurativ intenderet behandling tilbydes godt halvdelen af alle nydiagnosticerede patienter med AML, som har FMS-relateret tyrosinkinase 3 (FLT3)-mutationer, baseret på alder, risici samt performancestatus [2]. I praksis svarer dette til, at næsten alle yngre patienter (ca. < 60-70 år), men kun få ældre, behandles med intensiv kurativ intenderet kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at ca. 45 AML-patienter med FLT3-mutationer indgår i det kurative regime årligt, hvoraf komplet remission opnås hos ca. 75-80 % af patienterne under 60-70 år. Fagudvalget vurderer, at ca. halvdelen af de, der opnår komplet remission, kan stamcelletransplanteres [3].

En andel af patienterne, som indgår i det kurative intenderede behandlingsregime, vil være behandlingsrefraktære, hvilket defineres som > 15 % knoglemarvsblaster efter induktionsterapi eller som manglende opnåelse af komplet remission efter 2. induktionsterapi [4], mens en andel af patienterne, som tidligere har opnået komplet remission, kan få relaps (recidiv) både før eller efter en eventuel allogen stamcelletransplantation. Sygdomsrelaps defineres som > 5 % knoglemarvsblaster [3].

Fagudvalget vurderer, at der årligt er 250 incidente AML-patienter. Herudaf vil 45 patienter uden kromosomale forandringer have en FLT3-mutation. Ud af disse vil 40-70 % være refraktære eller opleve recidiv (n = 18-31). Fagudvalget vurderer, at omkring halvdelen af disse patienter vil kunne blive behandlet med salvage kemoterapi med kurativ intention (n = 10-15), og de resterende vil blive behandlet palliativt. For de patienter, der fortsat kan behandles med helbredende sigte, estimerer fagudvalget, at med nuværende standardbehandling kan 30 % forventes at opnå komplet remission (n = 3-5), og heraf kan maks. halvdelen transplanteres (n = 1-3) [3].



### 1.1.1 Komparator

Medicinerådet har defineret salvage kemoterapi som komparatorer til gilteritinib for populationen specificeret i afsnit 1.1, se Tabel 1.

**Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.**

Population	Komparator
Voksne patienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutationer	Salvage kemoterapi

Salvage kemoterapi kan for disse patienter både være lavdosis- og højdosiskemoterapi i forskellige regimer, hvilket efterfølgende vil blive omtalt som kemoterapi. Fagudvalget bemærker, at for lavdosis- vs. højdosiskemoterapi er der tale om to forskellige komparatorer, både hvad angår effektiviteten, byrden af bivirkningen samt patientgruppen, som de tilbydes til. Højdosiskemoterapi er mere effektiv og bivirkningstung sammenlignet med de lavdosiskemoterapi. Højdosiskemoterapi gives til patienter, som vurderes at kunne have mulighed for at kunne bringes til alloge stamcelletransplantation, hvor kuration er hovedformålet med behandlingen. Lavdosiskemoterapi gives udelukkende palliativt.

## 1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af gilteritinib som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation.

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af gilteritinib og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

*Hvad er værdien af gilteritinib sammenlignet med kemoterapi til patienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutationer?*



## 2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for gilteritinib sammenlignet med kemoterapi. I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

### 2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær AML med FLT3-mutationer. Sammenligningen med kemoterapi er udarbejdet på baggrund af data fra ét randomiseret, kontrolleret fase III-studie, ADMIRAL [5], der direkte sammenligner gilteritinib med kemoterapi hos voksne patienter med recidiverende eller refraktær AML med FLT3-mutation. I studiet består kemoterapi af fire kemoregimer, to lavdosis- og to højdosis-kemoterapier, hvor *investigator* vælger, hvilket kemoterapiregime patienten skal gennemgå. De to lavdosis-kemoterapier består af azacitidin og lavdosis-cytarabin og de to højdosis-kemoterapier består af en kombination af fludarabin, cytarabin, human granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) og idarubicin (FLAG-IDA) og en kombination af mitoxantron, etoposid og cytarabin (MEC). Ansøger anvender fordelingen af de forskellige kemoregimer observeret i ADMIRAL-studiet i modellen, således at kemoterapi består af 25,8 % azacitidin, 13,7 % lavdosis-cytarabin, 33,9 % FLAG-IDA og 26,6 % MEC.

Grundet sparsomt opfølgingsdata på patienter som modtager alloge stamcelletransplantation i ADMIRAL-studiet, anvender ansøger et studie af Evers et al. [6] og et studie af Ustun et al. [7] til at beskrive patienternes forløb efter alloge stamcelletransplantation. Studiet af Ustun et al. inkluderede 284 patienter med recidiverende eller refraktær AML med FLT3-mutationer efter første eller anden komplette remission. Studiet af Evers et al. inkluderer patienter med recidiverende eller refraktær AML efter 1. linjebehandling. Data fra studiet af Evers et al. er dog ikke stratificeret på FLT3-mutation, hvorfor studiepopulationen afviger fra populationen defineret i protokollen. Ansøger argumenterer for, at FLT3-mutation ikke forventes at have indflydelse på overlevelsen efter en alloge stamcelletransplantation, hvorfor ansøger anser studiet af Evers et al. som brugbart. Ingen af patienterne i de to studier har fået gilteritinib, dog antager ansøger, at alle patienter forventes at have samme kliniske effekt af alloge stamcelletransplantation, uanset hvilken behandling de havde modtaget inden transplantationen.

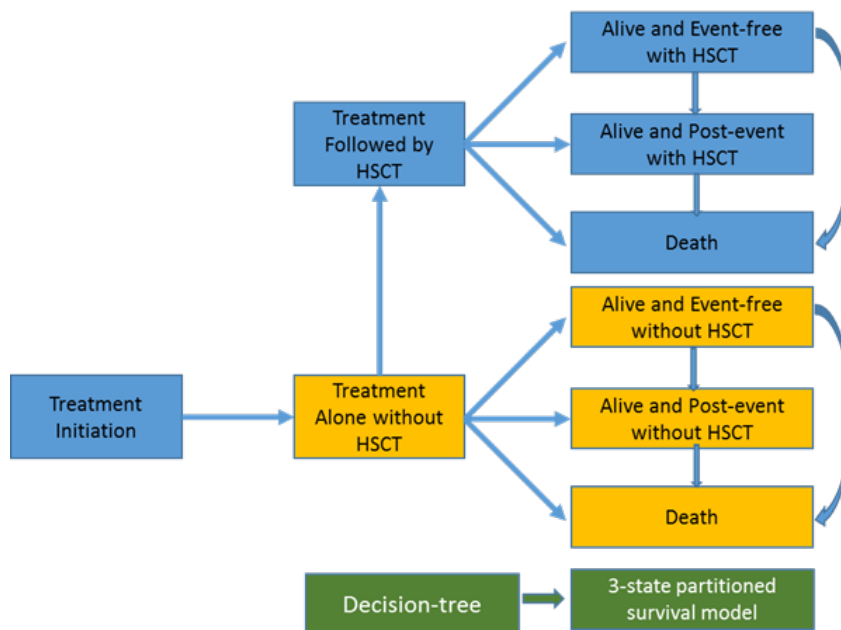
#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indleveret en model, der består af to dele: et beslutningstræ og en *partition survival model*. Beslutningstræet stratificerer patientpopulationen i patienter, som modtager alloge stamcelletransplantation, og patienter som ikke modtager alloge



stamcelletransplantation, hvorefter resten af modellen estimerer omkostninger baseret på den tid, patienten er i behandling, samt hvor i sygdomsforløbet patienten befinder sig.

Modellen består af tre sygdomsstadier: overlevelse uden event (EFS), overlevelse med event (post EFS) eller død. Patienterne er i EFS-stadiet, indtil de oplever et event, f.eks. erkendes refraktære eller oplever recidiv, hvorefter de transitionerer post-EFS-stadiet, indtil de dør. En cyklus i modellen er 28 dage. Figur 1 viser modellens struktur.



Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.

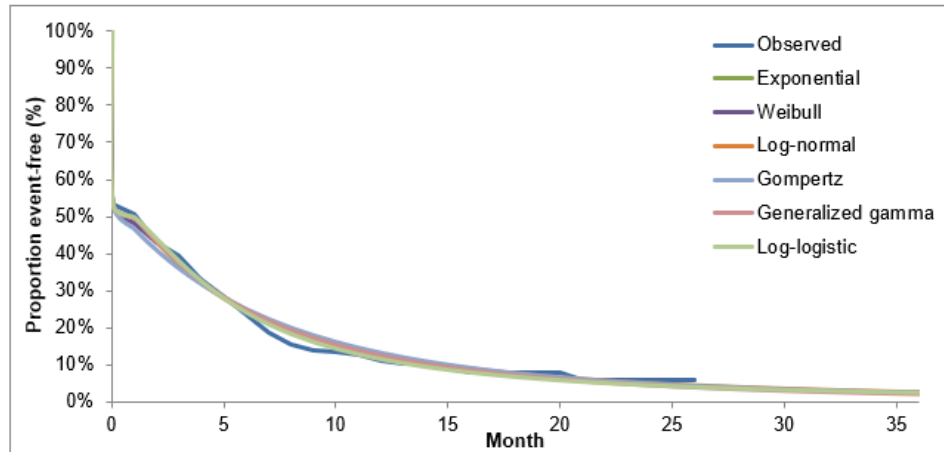
Andelen af patienter, der får tilbudt en allogen stamcelletransplantation, er baseret på data fra ADMIRAL-studiet, som inkluderer både patienter, som enten opnåede komplet remission, eller som var erklæret egnet til allogen stamcelletransplantation af en kliniker. 25,5 % af de patienter, der modtog gilteritinib (63 patienter), og 15,3 % af de patienter, der modtog kemoterapi (19 patienter), fik efterfølgende en allogen stamcelletransplantation. 21,1 % af de patienter, der blev behandlet med gilteritinib, og 10,5 % af de patienter, der blev behandlet med kemoterapi, opnåede komplet remission i studiet. I ADMIRAL-studiet gik der i gennemsnit 4 måneder fra initiering af behandling indtil allogen stamcelletransplantation for patienter behandlet med gilteritinib, mens der i gennemsnit gik 3 måneder for patienter behandlet med kemoterapi.

Ansøger modellerer tiden i de forskellige stadier ved at anvende ekstrapolerede Kaplan-Meier (KM)-data for EFS og OS. Ansøger har anvendt en log-logistisk funktion til at ekstrapolere EFS for både gilteritinib og kemoterapi, se Figur 2 og Figur 3. For OS har ansøger valgt en generalized gamma funktion til at ekstrapolere OS for både gilteritinib og kemoterapi, se Figur 4 og Figur 5.

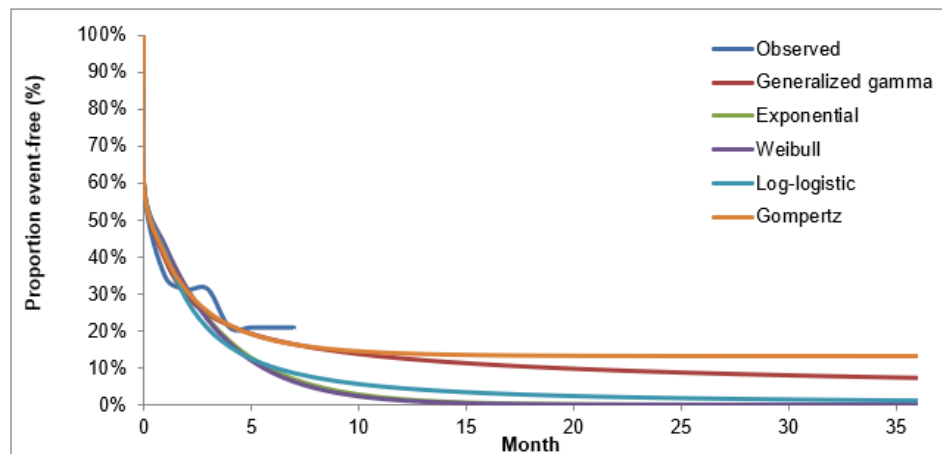




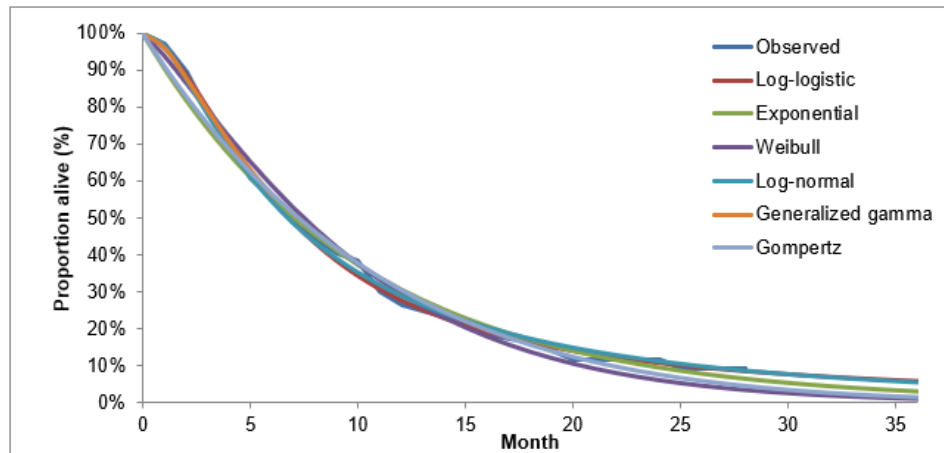
Ansøger antager, at patienter, der er i EFS-stadiet efter 2 år, kan betragtes som kurerede. Derfor anvendes nedenstående ekstrapoleringerne kun frem til 24 måneder. Dog antages det, at disse patienter efter 24 måneder har en øget risiko for at dø, hvorfor patienternes dødelighed vil følge den generelle mortalitetsrate justeret med en standardiseret mortalitetsratio på 1,3.



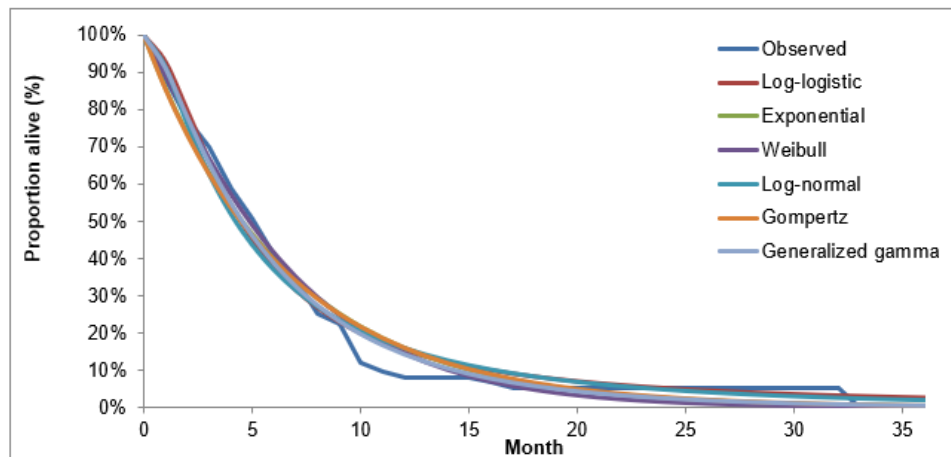
Figur 2: Ekstrapolerede funktioner for EFS for gilteritinib.



Figur 3: Ekstrapolerede funktioner for EFS for kemoterapi.

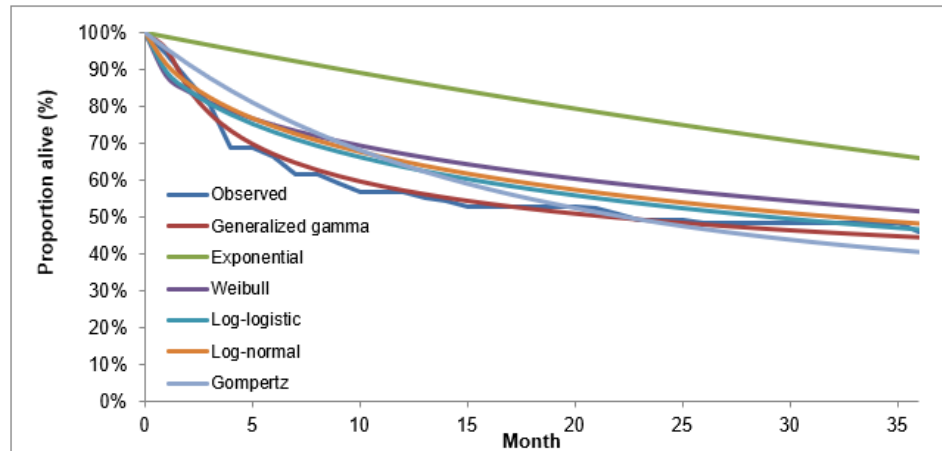


Figur 4: Ekstrapolerede funktioner for OS for gilteritinib.



Figur 5: Ekstrapolerede funktioner for OS for kemoterapi.

Som beskrevet tidligere, var der ikke tilstrækkeligt langtidsopfølgning for patienterne i ADMIRAL-studiet, som gennemgik en allogene stamcelletransplantation. Ansøger anvender derfor data fra et studie af Evers et al. til at beskrive overlevelsen for patienter, der modtog allogene stamcelletransplantation. Ansøger har anvendt en generalized gamma funktion til at ekstrapolere OS for patienter, som modtager allogene stamcelletransplantation, se Figur 6. Da Evers et al. ikke rapporterer data for EFS, er dette input afledt fra OS under forudsætning af en konstant kumulativ HR. Ansøger anvender et studie af Ustun et al. til at udregne en hazard ratio (HR) mellem EFS og OS på 0,89, hvilket ansøger benytter til at finde EFS-data ud fra de ekstrapolerede OS-data fra Evers et al.



**Figur 6:** Ekstrapolerede funktioner for OS for patienter, der modtager allogene stamcelletransplantation.

Ansøger har baseret behandlingslængden for både gilteritinib og kemoterapi på den gennemsnitlige behandlingslængde observeret ved tiden for data cut-off i ADMIRAL-studiet. Data for behandlingslængden for gilteritinib er dog umodne, da 7 % af patienterne stadig var i behandling ved data cut-off. 69 % af de patienter, som fik allogene stamcelletransplantation, genoptog vedligeholdelsesbehandling med gilteritinib 30-90 dage efter allogene stamcelletransplantation. I gennemsnit var patienter i behandling i 6,45 cykler a 28 dage, hvis man inkluderer patienter i behandling med gilteritinib både før og efter allogene stamcelletransplantation.

For kemoterapi var data for behandlingslængden modne, da alle patienter var stoppet i behandling ved data cut-off. Den gennemsnitlige behandlingslængde var 2,28 cykler a 28 dage for patienter på azacitidin, 1,68 cykler a 28 dage for patienter på cytarabin, 1,02 cykler a 28 dage for FLAG-IDA og 1,13 cykler a 28 dage for patienter på MEC.

### *Sekretariatets vurdering*

Da der stadig var 7 % af patienterne, som fik gilteritinib ved studiets afslutning, er der risiko for at underestimere behandlingslængden og dermed lægemiddelomkostningerne for gilteritinib ved at bruge den observerede behandlingslængde.

Der er usikkerhed vedr. langtidsoverlevelsen i form af helbredelse efter allogene stamcelletransplantation grundet det sparsomme datagrundlag i ADMIRAL-studiet. Der er derfor anvendt data fra andre studier, som ikke svarer helt overens med populationen i ADMIRAL. Dette introducerer stor usikkerhed for disse ekstrapolationer. Sekretariatet accepterer dog ansøgers antagelser i mangel på bedre data.

Fagudvalget vurderer, at mere end 90 % af alle tilbagefald sker indenfor 2 år, og ansøgers antagelse om, at patienter opnår et kurativt stadie efter to år, vurderes derfor at være rimelig. Dog vurderer fagudvalget, at der er usikkerhed omkring den standardiserede mortalitetsratio på 1,3 brugt til at estimere overdødeligheden for patienter, der betragtes som



kurerede, sammenlignet med den generelle mortalitetsrate. Sekretariatet udfører derfor følsomhedsanalyser, hvor estimatet varieres til 1,5 og 2.

*Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser vedr. modellen, men udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor den standardiserede mortalitetsratio ændres til 1,5 og 2.*

### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 40 år, svarende til livstid. Dette er valgt, da ansøger argumenterer for, at en tidshorizont på livstid opfanger alle omkostninger fra initiering af behandlingen. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %, mens omkostninger fra år 36 er diskonteret med en rate på 3 %.

#### *Sekretariatets vurdering*

Finansministeriet har opdateret den gældende samfundsøkonomiske diskonteringsrente fra 1. januar 2021, således at omkostninger, der ligger efter det første år, skal diskonteret med en rate på 3,5 %, mens omkostninger fra år 36 er diskonteret med en rate på 2,5 %. Sekretariatet vælger derfor at ændre diskonteringsrenten således dette stemmer overens med den gældende diskonteringsrente.

*Sekretariatet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv, men ændrer diskonteringsrenten i egen hovedanalyse.*

## 2.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af gilteritinib sammenlignet med kemoterapi. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

### 2.2.1 Lægemiddelomkostninger

Gilteritinib doseres som 120 mg dagligt oralt hver 4. uge

Komparator angives som følgende:

- Azacitidin doseres som 75 mg/ m<sup>2</sup> dagligt som s.c. på dag 1-7 hver 4. uge.
- Cytarabin doseres som 20 mg to gange dagligt som s.c. på dag 1-10 hver 4. uge.
- FLAG-IDA doseres hver 4. uge som 300 µm/m<sup>2</sup> G-CSF dagligt som s.c. på dag 1-5, 2000 mg/m<sup>2</sup> cytarabin dagligt som i.v. på dag 2-6, 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabin dagligt som i.v. på dag 2-6 og 10 mg/m<sup>2</sup> idarubicin dagligt som i.v. på dag 2-6.



- MEC doseres hver 4. uge som 1000 mg/m<sup>2</sup> cytarabin dagligt som i.v. på dag 1-5, 100 mg/m<sup>2</sup> etoposid dagligt som i.v. på dag 1-5 og 8 mg/m<sup>2</sup> mitoxantron dagligt som i.v. på dag 1-5.

Ved lægemidler doseret efter legemsoverfladearealet (BSA) anvender ansøger det gennemsnitlige BSA fra ADMIRAL-studiet på 1,80 m<sup>2</sup>.

Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP, se Tabel 2.

**Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (oktober 2021).**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Betingede pris* [DKK]	Kilde
Gilteritinib	40 mg	84 stk.	██████	██████	Amgro
Azacitidin	25 mg/ml	4 ml	██████		Amgro
Cytarabin	100 mg/ml	20 ml	██████		Amgro
	100 mg/ml	10 ml	██████		Amgro
Fludarabin	25 mg/ml	2 ml	██████		Amgro
G-CSF	30 ME/0,5 ml	2,5 ml	██████		Amgro
Idarubicin	10 mg	1 stk.	██████		Amgro
Mitoxantron	2 mg/ml	50 ml	██████		Amgro
Etoposid	20 mg/ml	5 ml	██████		Amgro

\*Astellas har tilbudt en pris betinget af at gilteritinib bliver anbefalet til voksne patienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation.

Ansøger har inkluderet den relative dosisintensitet for alle lægemidlerne observeret i ADMIRAL-studiet, hvilket er ratio for den reelle dosis givet i studiet i relation til den anbefalede dosis, se Tabel 3.



**Tabel 3: Den relative dosisintensitet for anvendte lægemidler.**

Lægemiddel	Dosisintensitet
Gilteritinib	99 %
Azacitidin	101 %
Cytarabin	90 %
FLAG-IDA	
G-CSF	87 %
Cytarabin	99 %
Fludarabin	99 %
Idarubicin	99 %
MEC	
Cytarabin	106 %
Mitoxantron	106 %
Etoposid	106 %

### *Sekretariatets vurdering*

*Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser for lægemiddelomkostninger.*

### **2.2.2 Hospitalsomkostninger**

Da gilteritinib administreres oralt, har ansøger antaget, at patienterne vil have ét ambulant besøg pr. 28-dages cyklus. Derudover vil patienterne have to besøg i første cyklus svarende til den initierende monitorering. Patienter, der behandles med kemoterapi, antages at have et ambulant besøg pr. administration. For patienter, der behandles med cytarabin to gange dagligt, antager ansøger, at patienterne kun har ét ambulant besøg om dagen.

Ansøger anvender 2022 DRG-taksten 17MA98 på 3.225 kr. som enhedsomkostning for et ambulant besøg, se Tabel 4.



**Tabel 4: Omkostninger til lægemiddeladministration, DKK.**

	Antal besøg pr. cyklus	Total omkostning pr. cyklus [DKK]
Gilteritinib	3 (første cyklus)	9.675 (første cyklus)
	1 (efterfølgende cykler)	3.225 (efterfølgende cykler)
Azacitidin	7	22.575
Cytarabin	10	32.250
FLAG-IDA	6	19.350
MEC	5	16.125

Ansøger antager forskellige monitoreringsomkostninger mellem sygdomsstadierne EFS og post-EFS samt det stadie, hvor patienten er kureret, se Tabel 5.

**Tabel 5: Ansøgers antagelser vedrørende monitorering og indlæggelser i stadierne EFS, post-EFS og kureret.**

	Omkostning pr. cyklus [DKK]	Antagelse	Kilde
EFS	3.225	Ét ambulant besøg pr. cyklus	2022 DRG, 17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Post-EFS	42.568	Én indlæggelse pr. cyklus	2022 DRG-taksten, 17MA01: Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år
Kureret	538	Ét ambulant besøg hver 6. måned	2022 DRG, 17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år

Derudover inkluderer ansøger også forskellige hospitalsomkostninger for behandlingen med gilteritinib, lavdosiskemoterapi og højdosis kemoterapi for patienter i EFS. Denne forskel i hospitalsomkostninger mellem de forskellige behandlinger ses kun for patienter i EFS, da patienter, der er post-EFS, ikke længere modtager behandling. Hospitalsomkostningerne dækker over dage, hvor patienten er indlagt på intensivafdelinger og almindelige afdelinger, inklusive indlæggelser grundet bivirkninger, observeret i ADMIRAL-studiet, se Tabel 6. Ansøger anvender en enhedsomkostning på 42.558 kr. svarende til 2022 DRG-taksten 17MA01 (malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18



år). For at estimere omkostningen pr. dag dividerer ansøger taksten med trimpunktet<sup>1</sup> for DRG-taksten, hvilket giver en enhedsomkostning til 3.870 kr. pr. dag, hvilket ansøger har anvendt for hver dag, patienten er indlagt. Der anvendes samme omkostninger, uanset om patienten er indlagt på intensiv eller andre afdelinger.

**Tabel 6: Ansøgers antagelser vedrørende hospitalsomkostninger for gilteritinib og kemoterapi for patienter i EFS pr. cyklus.**

	Gilteritinib	Lavdosiskemoterapi	Højdosiskemoterapi
Dage på intensiv	0,04	0,00	0,54
Dage på almindelige afdelinger	1,99	1,03	6,59
Både dage på intensiv og almindelige afdelinger	0,17	0,39	0,80
<b>Total omkostning pr. cyklus</b>	<b>8.499,35</b>	<b>20.726,75</b> (vægtet gennemsnit)	

Ansøger har inkluderet omkostninger til allogen stamcelletransplantation til de patienter, som gennemgik dette. Omkostningerne er opdelt i to grupper: omkostninger til allogen stamcelletransplantationen og omkostninger til behandling af komplikationer, se Tabel 7. Ansøger antager, at komplikationer forekommer i 39 % af tilfældene.

**Tabel 7: Omkostninger til allogen stamcelletransplantation, DKK.**

	Enhedsomkostninger [DKK]	Omkostning pr. stamcelletransplantation [DKK]	Kilde
Stamcelletransplantation	747.851,00	747.851,00	2022 DRG, 26MP22: Allogen stamcelletransplantation
Komplikationer	67.373,00	26.275,47	2022 DRG, 26MP23: Tilstand med allogen knoglemarvstransplantation.

Ansøger antager desuden en terminal omkostning på 42.568 kr., svarende til en indlæggelse ved brug af 2022 DRG-taksten 17MA01 (malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år).

<sup>1</sup> Trimpunktet er en værdi for det maksimale antal sengedage, som den enkelte DRG-takst omfatter.





### *Sekretariatets vurdering*

Fagudvalget vurderer, at det kun er ca. 30 % af de kurerede patienter, som vil have et ukompliceret efterforløb, hvor de kun har brug for ét ambulant besøg hver 6. måned. Fagudvalget vurderer, at de resterende 70 % vil have ét ambulant besøg hver anden måned i 5 år, efter de er blevet kureret. Sekretariatet ændrer derfor i sekretariatets hovedanalyse ressourceforbruget for kurerede patienter til dette i de første 5 år. Denne ændring har minimal betydning for analysens resultat.

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. hospitalsomkostninger. Dog vælger sekretariatet i sekretariatets hovedanalyse at ændre antallet af ambulante besøg for kurerede patienter, så dette stemmer overens med fagudvalgets vurdering.*

### **2.2.3 Bivirkningsomkostninger**

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger for gilteritinib og kemoterapi. Ansøger anvender frekvenser for bivirkning af grad 3 eller mere, som forekommer i mere end 5 % af patienterne. Bivirkningsfrekvenserne er taget fra ADMIRAL-studiet.

Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på 2022 DRG-taksten 17MA98 på 3.225 kr. Som beskrevet tidligere er indlæggelser grundet bivirkninger medtaget i hospitalsomkostningerne.

Bivirkningsfrekvenserne kan ses i Tabel 8.



**Table 8: Reported side effect frequencies with treatment with gilteritinib and chemotherapy.**

	Gilteritinib [%]	Kemoterapi [%]
Anæmi	40,7 %	30,3 %
Forhøjet alanin-aminotransferase	13,8 %	4,6 %
Forhøjet aspartat-aminotransferase	14,6 %	1,8 %
Forhøjet kreatinkinase	5,3 %	0,0 %
Febril neutropeni	45,9 %	36,7 %
Hyperglykæmi	7,3 %	8,3 %
Hypertension	8,1 %	3,7 %
Hypokaliæmi	13,0 %	11,0 %
Hyponatriæmi	6,5 %	2,8 %
Hypofosfatæmi	8,1 %	3,7 %
Hypotension	7,7 %	2,8 %
Neutropeni	13,4 %	13,8 %
Fald i neutrofilantal	17,1 %	11,0 %
Fald i trombocytantal	22,0 %	24,8 %
Lungebetændelse	11,8 %	4,6 %
Trombocytopeni	22,8 %	16,5 %
Fald i antallet af hvide blodlegemer	13,0 %	17,4 %
<b>Total omkostning pr. behandling</b>	<b>8.953,96</b>	<b>6.390,83</b>

### *Sekretariatets vurdering*

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkninger.*



#### 2.2.4 Patientomkostninger

Ansøger har valgt ikke at inkludere patient- og transportomkostninger, da de argumenterer for, at de inkrementelle omkostninger hovedsageligt drives af lægemiddelomkostningerne for gilteritinib. Dog har ansøger, efter anmodning fra sekretariatet, lavet muligheden for at til- og fravælge patient- og transportomkostninger i modellen. Hvis patient- og transportomkostninger tilvælges, inkluderes patientomkostninger for hvert ambulante besøg svarende til 45 minutters patienttid samt transportomkostninger svarende til 28 km transport. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 3,52 kr./km, jf. Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger.

##### *Sekretariatets vurdering*

Sekretariatet er enig med ansøger i, at patient- og transportomkostninger har mindre betydning for analysens resultat. Dog vurderer sekretariatet, at patient- og transportomkostninger er et omkostningselement, som burde inkluderes, da der er forskelle i antallet af ambulante besøg mellem gilteritinib og kemoterapi. Sekretariatet vælger derfor at inkludere patient- og transportomkostninger i sekretariatets hovedanalyse. Denne ændring har minimal betydning for analysens resultat.

*Sekretariatet accepterer ikke ansøgers tilgang vedr. patientomkostninger, og sekretariatet vælger at inkludere patient- og transportomkostninger i sekretariatets hovedanalyse.*

### 2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Alle parametre blev enten varieret med 95 % konfidensinterval (95 % CI) eller varieret med +/- 25 % fra ansøgers hovedanalyse. Følgende følsomhedsanalyser havde størst indvirkning på analysens resultat:

- Lægemiddelpris for gilteritinib – +/- 25 %
- Ingen allogen stamcelletransplantation til patienter, som blev behandlet med kemoterapi
- Rate for allogen stamcelletransplantation hos patienter, som blev behandlet med gilteritinib – 95 % CI.
- Rate for allogen stamcelletransplantation hos patienter, som blev behandlet med kemoterapi – 95 % CI
- Omkostninger pr. allogen stamcelletransplantation – +/- 25 %
- Lægemiddelpris for kemoterapi – +/- 25 %
- Tid til kurering – 3 år
- Den standardiserede mortalitetsratio – 1,5 og 2



### *Sekretariatets vurdering*

Sekretariatet vurderer ansøgers følsomhedsanalyser som relevante, dog vælger sekretariatet kun at præsentere et udvalg af de mest usikre parametre. Derudover udarbejder sekretariatet en følsomhedsanalyse, hvor omkostningerne til stamcelletransplantation ekskluderes.

*Sekretariatet vælger at præsentere et udvalg af ansøgers følsomhedsanalyser samt udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor omkostningerne til stamcelletransplantation ekskluderes.*

## 2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 9 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.

**Tabel 9: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.**

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Komparator	Kemoterapi:	Kemoterapi:
	Azacidin: 25,81 %	Azacidin: 25,81 %
	Cytarabin: 13,71 %	Cytarabin: 13,71 %
	FLAG-IDA: 33,87 %	FLAG-IDA: 33,87 %
	MEC: 26,61 %	MEC: 26,61 %
Tidshorisont	40 år (livstid)	40 år (livstid)
Diskonteringsrate	4 % ≤ år 35	3,5 % ≤ år 35
	3 % > år 35	2,5 % > år 35
Inkluderede omkostninger	Lægemediomkostninger	Lægemediomkostninger
	Hospitalsomkostninger	Hospitalsomkostninger
	Omkostninger til allogen stamcelletransplantation	Omkostninger til allogen stamcelletransplantation
	Bivirkningsomkostning	Bivirkningsomkostning
		Patientomkostninger
Behandlingslængder		
	Gilteritinib:	6,45 cykler a 28 dage
	Azacidin: 2,28 cykler a 28 dage	Azacidin: 2,28 cykler a 28 dage



Kemoterapi:	Cytarabin: 1,68 cykler a 28 dage	Cytarabin: 1,68 cykler a 28 dage
	FLAG-IDA: 1,02 cykler a 28 dage	FLAG-IDA: 1,02 cykler a 28 dage
	MEC: 1,13 cykler a 28 dage	MEC: 1,13 cykler a 28 dage
Parametriske overlevelsesh-funktioner for EFS		
Gilteritinib:	Generalized gamma	Generalized gamma
Kemoterapi:	Generalized gamma	Generalized gamma
Parametriske overlevelsesh-funktioner for OS		
Gilteritinib:	Log-logistisk	Log-logistisk
Kemoterapi:	Log-logistisk	Log-logistisk
Parametriske overlevelsesh-funktioner for allogen stamcelletransplantation		
EFS:	Generalized gamma	Generalized gamma
OS:	HR: 0,89	HR: 0,89
Tid indtil kurering:	2 år	2 år
Inkludering af spild	Nej	Nej



## 3. Resultater

### 3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Ændring i antallet af ambulante besøg om året for kurerede patienter
- Inkludering af patientomkostninger

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 40 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 826.000 DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 10.

**Tabel 10: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med kemoterapi, DKK, diskonterede tal.**

	Gilteritinib	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	279.620	274.890	4.730
Omkostninger til allogen stamcelletransplantation	197.449	118.616	78.833
Bivirkningsomkostninger	8.954	6.391	2.563
Patientomkostninger	4290	3765	525
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger udfører sekretariatet en følsomhedsanalyse på modellens parametre med størst usikkerhed og størst indvirkning på analysens resultat, se Tabel 11.



Tabel 11: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger	
Resultatet af hovedanalysen	████████	
Ekskludering af omkostninger til allogen stamcelletransplantation	████████	
Rate for allogen stamcelletransplantation hos patienter som blev behandlet med gilteritinib – 95 % CI	Nedre grænse af 95 % CI	████████
	Øvre grænse af 95 % CI	████████
Rate for allogen stamcelletransplantation hos patienter som blev behandlet med kemoterapi – 95 % CI	Nedre grænse af 95 % CI	████████
	Øvre grænse af 95 % CI	████████
Tid til kurering – 3 år	████████	
En standardiseret mortalitetsratio på 1,5	████████	
En standardiseret mortalitetsratio på 2	████████	



## 4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at gilteritinib vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Gilteritinib bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Gilteritinib bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at 25 patienter årligt kandiderer til behandling med gilteritinib. Ud af de 25 patienter antager ansøger, at 5 patienter årligt forventes at være inkluderet i kliniske forsøg.

Ansøger antager, at ved en anbefaling af gilteritinib vil gilteritinib overtage 60 % af markedsandelen i år 1, 80 % af markedet i år 2, 85 % af markedet i år 3 og 90 % af markedet i år 4 og 5. Ansøger antager derudover, at patienter, der skal opstartes i behandling med gilteritinib i år 1, først vil starte på behandling i juni 2020, hvilket er ansøgers forventede måned for anbefaling af gilteritinib.

Tabel 12 viser estimatet af antal patienter årligt i budgetkonsekvenserne.

**Tabel 12: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år.**

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Gilteritinib	7	16	17	18	18
Kemoterapi	13	4	3	2	2
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Gilteritinib	0	0	0	0	0
Kemoterapi	20	20	20	20	20





## Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ikke, at ansøger kun forventer, at patienter kan opstartes i behandling med gilteritinib i få måneder i år 1 i budgetkonsekvenserne, da formålet med budgetkonsekvensanalysen er at beregne de totale budgetkonsekvenser for regionerne uafhængigt af, hvornår på året gilteritinib anbefales. Sekretariatet ændrer derfor markedsoptaget til 60 % i år 1 i sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.

Ansøger har inkluderet patienter, som både modtager palliativ behandling og behandling med kurativ intention. Fagudvalget vurderer, at når behandlingen har et rent palliativt sigte, og hvor alternativet er lavdosiskemoterapi, er det ikke klinisk meningsfuldt at give gilteritinib. Fagudvalget vurderer samtidig, at 10-15 patienter vurderes at kunne have mulighed for at kunne bringes til allogene stamcelletransplantation, hvor kuration er hovedformålet med behandlingen. Derfor udarbejder sekretariatet en følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenserne, hvor 10 patienter kandiderer til behandling med gilteritinib. I scenariet i følsomhedsanalysen, hvor gilteritinib ikke anbefales, antages patienterne kun at modtage højdosiskemoterapi. Det er dog ikke muligt at separere data i ansøgers model således, at komparator udelukkende består af højdosiskemoterapi. Derfor vil komparator i følsomhedsanalysen bestå af samme fordeling af lavdosis- og højdosiskemoterapi, som i hovedanalysen i omkostningsanalysen. Derfor er der usikkerhed forbundet med resultaterne.

*Sekretariatet udfører egen budgetkonsekvensanalyse, hvor markedsoptaget i år 1 ændres til 60 % for gilteritinib. Derudover udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor budgetkonsekvensanalysen kun inkluderer patienter, som behandles med kurativ intention.*

## 4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- 60 % markedsoptag for gilteritinib i år 1

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af gilteritinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 13.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 14,7 mio. DKK i år 5.



Tabel 13: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

#### 4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men hvor kun patienter som behandles med kurativ intention inkluderes, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. ■ DKK i år 5, se Tabel 14.

Tabel 14: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser ved inklusion patienter med kurativ behandling, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■



## 5. Diskussion

Behandling med gilteritinib er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for gilteritinib.

### 5.1 Usikkerheder

Behandlingslængden med gilteritinib bygger på umodne data, og derfor er der stor usikkerhed omkring behandlingslængden og dermed lægemiddelomkostningerne for behandling med gilteritinib. Dette har betydning for analysens resultat, idet de inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostningerne.

Allogen stamcelletransplantationsraterne har ligeledes betydning for resultatet. Hvis raterne for allogen stamcelletransplantation hos patienter, der behandles med gilteritinib og kemoterapi, varierer inden for de respektive estimaters 95 % CI, ligger de inkrementelle omkostninger mellem [redacted] DKK pr. patient. Hvis omkostningerne for allogen stamcelletransplantation derimod ekskluderes, falder de inkrementelle omkostninger med ca. [redacted] DKK pr. patient. Dette skyldes, at en større andel af patienterne, der behandles med gilteritinib, vil modtage allogen stamcelletransplantation.

Fagudvalget vurderer, at gilteritinib kun er klinisk meningsfuldt at give til patienter, som behandles med kurativ intention. I sekretariatets følsomhedsanalyse for budgetkonsekvensanalysen, som kun inkluderer patienter, som behandles med kurativ intention, falder budgetkonsekvenserne til [redacted] i år 5. Det har således stor betydning for budgetkonsekvenserne, hvilke patienter gilteritinib gives til.



## 6. Referencer

1. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2017;31(1):63–76.
2. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia.* 2015;29(3):548–55.
3. Medicinrådets protokol for vurdering af gilteritinib til behandling af patienter med relaps eller refraktær akut myeloid leukæmi med. :0–16.
4. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML) [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <https://www.hematology.dk/index.php/alg-vejledninger>.
5. Gorcea CM, Burthem J, Tholouli E. ASP2215 in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: Background and design of the ADMIRAL trial. *Futur Oncol.* 2018;14(20):1995–2004.
6. Evers G, Beelen DW, Braess J, Sauerland C, Kolb H-J, Reichle A, et al. Outcome of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Beyond First Complete Remission (CR1). *Blood.* 2018;132(Supplement 1):4649–4649.
7. Celalettin U, Federica G, Mei-Jie Z. OUTCOMES OF UCB TRANSPLANTATION ARE COMPARABLE IN FLT3+ AML: RESULTS OF CIBMTR, EUROCORD AND EBMT COLLABORATIVE ANALYSIS. 2017;31(6):1408–14.



## 7. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	18. maj 2022	Godkendt af Medicinrådet efter nyt pristilbud. Opdateringer af DRG-takster og diskonteringsrate gældende for 2022.
1.0	23. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.



## 8. Bilag

### 8.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning [REDACTED] DKK pr. patient over en tidshorizont på 40 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 15.

**Tabel 15: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.**

	Gilteritinib	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	274.752	271.933	2.818
Omkostninger til allogen stamcelletransplantation	197.449	118.616	78.833
Bivirkningsomkostninger	8.954	6.391	2.563
Patientomkostninger	0	0	0
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 8.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af gilteritinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 16.



Tabel 16: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)





## Konkurrencesituationen

Medicinerådet har tidligere behandlet midostaurin til patienter med nydiagnosticeret AML som er FLT3-mutation-positive, og en anbefaling af gilteritinib vil derfor ikke skabe konkurrence, da det ikke er den samme indikation. [REDACTED]

Årlig behandlingspris i lægemiddelomkostninger for gilteritinib og midostaurin:

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddelpriser

Lægemiddel	Styrke/dosis/form	Pakningsstørrelse	Pakningspris SAIP (DKK)	Antal pakninger/år	Årlig lægemiddelpris SAIP pr. år (DKK)
Gilteritinib	40 mg/120 mg dagligt/tabletter	84 stk.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Midostaurin	25 mg/50 mg dagligt/tablet	112 stk.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Status fra andre lande

Norge har lavet en betinget godkendelse af gilteritinib til AML, men forventer at ansøger indsender yderligere dokumentation efter 2 år<sup>1</sup>.

Sverige: godkendt

England: Godkendt<sup>2</sup>

## Konklusion

Der er på nuværende tidspunkt ingen behandlingsvejledning til AML og ingen konkurrence på området. Amgros vurderer, at vi på nuværende tidspunkt har opnået den bedste pris baseret på det forventede begrænsede antal patienter.

<sup>1</sup> [Gilteritinib \(Xospata\) \(nyemetoder.no\)](https://nyemetoder.no)

<sup>2</sup> [Gilteritinib for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia \(nice.org.uk\)](https://nice.org.uk)

## Hearing answer to the assessment report for gilteritinib (Xospata)

Astellas has read the clinical assessment report and accept the assessment of the clinical value for gilteritinib. Astellas is thankful for the opportunity to provide further comments to the assessment report and have following remarks.

In the assessment report, an interpretation of the overall survival data for the subgroup “primary refractory patients” is made with following comments:

*“Fagudvalget bemærker, at der ikke er påvist en overlevelsesgevinst i gruppen med primær refraktær sygdom til trods for, at det er den største patientgruppe. Effektestimatet er tæt på 1 (ingen effekt) og de tilhørende konfidensintervaller er brede, og data anses dermed for værende inkonklusivt” p. 20*

This subgroup was not prespecified in the protocol and Astellas would like to add a few comments. It should be noted, while the prognosis of primary refractory patients remains poor, a proportion of this patient group can still be potentially cured with a HSCT. Therefore, different guidelines suggest the option of HSCT to some of those refractory patients fit for intensive salvage chemo therapy [ALG 2015; ELN recommendations].

From the ADMIRAL study, (unpublished) post-hoc analyses of the response rates in patients with primary refractory disease without HSCT has been conducted [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

We believe this data supports, that refractory patients that would be treated with curative intent should be considered candidates for gilteritinib treatment.

**References:**

1. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML). Anden reviderede udgave (version 3) 2015.  
<https://hematology.dk/index.php/vejledninger/kliniske/2012-11-06-06-19-25/43-aml/file>
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129:424–47.

**Fra:** [Ehm Andersson Galijatovic](#)  
**Til:** [Skrijelj, Samra](#)  
**Cc:** [Norgaard, Kamilla](#); [Camilla Nybo Holmberg](#)  
**Emne:** SV: Astellas høringssvar - gilteritinib vurderingsrapport  
**Dato:** 10. september 2020 10:13:00  
**Vedhæftede filer:** [image001.png](#)  
[image003.png](#)

---

Kære Samra,

Tak for jeres høringssvar vedrørende Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi for gilteritinib.

Vi har gennemgået jeres kommentarer med fagudvalgsformanden og finder ikke anledning til at ændre i vurderingsrapporten.

Jeres høringssvar indgår i den videre behandling og bliver offentliggjort sammen med den endelige anbefaling. Fortrolig tekst og data vil blive sort-markeret ved offentliggørelsen.

Mh Ehm

**Med venlig hilsen**

**Ehm Andersson Galijatovic**

Sundhedsvidenskabelig Specialkonsulent

Cand.scient, Ph.d.

+45 27 12 45 94

[eag@medicinraadet.dk](mailto:eag@medicinraadet.dk)

**Medicinrådet**

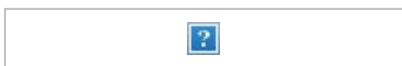
Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)



**Medicinrådets behandling af personoplysninger**

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

---

**Fra:** Skrijelj, Samra <samra.skrijelj@astellas.com>

**Sendt:** 2. september 2020 15:06

**Til:** Ehm Andersson Galijatovic <EAG@medicinraadet.dk>

**Cc:** Norgaard, Kamilla <kamilla.norgaard@astellas.com>

**Emne:** Astellas høringssvar - gilteritinib vurderingsrapport

Kære Ehm

Vi takker for muligheden for at indsende et høringssvar til vurderingsrapporten for Xospata. Hermed vedhæftet. Jeg gør opmærksom på, at en del af høringssvaret skal behandles konfidentielt, da vi præsenterer upubliceret data. I vedhæftede dokument er de konfidentielle dele markeret med gult.

Vi vil også lige benytte lejligheden til at takke for en god og konstruktiv dialog i processen!

Mange hilsner

Samra

**Samra Skrijelj Vilic**

Market Access Manager

Astellas Pharma a/s – Nordic Operations

Kajakvej 2, DK-2770 Kastrup, Denmark

Tel: +45 4343 0355

Mobile: +45 2674 5536



[www.astellas.dk](http://www.astellas.dk) - [www.astellas.se](http://www.astellas.se) - [www.astellas.no](http://www.astellas.no) - [www.astellas.fi](http://www.astellas.fi)

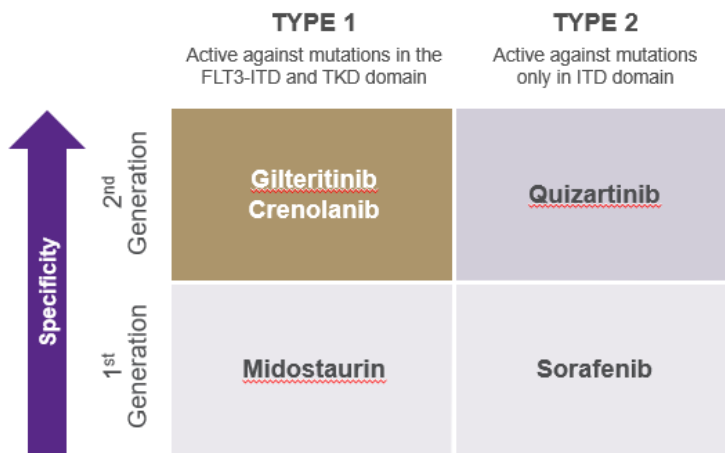
*If you are reporting an adverse event, please email [drug.safety.nordic@astellas.com](mailto:drug.safety.nordic@astellas.com) or call +45 4343 0355*

## Additional information for the re-evaluation of Xospata in Denmark

The Medicines Council has requested the Clinical Expert Committee to provide input on a few questions related to treatment of FLT3 mut+ R/R AML in Danish clinical practise including sequential use of FLT3 inhibitors. To supplement this discussion in the Clinical Expert committee, Astellas would like to provide a short overview of the various types of FLT3 inhibitors and to share additional data published since 2020.

### Overview of FLT3 inhibitors

Figure 1: Overview of different FLT3 inhibitors



Several FLT3 inhibitors have been developed and are currently approved or in clinical trials. These FLT3 inhibitors vary in their ability to target non-FLT3 signaling pathways, which influences both the tolerability and the efficacy of different agents. 1<sup>st</sup> generation FLT3 inhibitors (such as midostaurin and sorafenib) are less specific for FLT3 and have broad kinome profiles with more off-target toxicities. In contrast, 2<sup>nd</sup> generation FLT3 inhibitors (gilteritinib, among others not yet approved) are more specific and potent at inhibiting FLT3 with narrower kinome profiles (Short et al 2019).

In addition to their off-target effects, FLT3 inhibitors have varying potencies against different FLT3 mutations. Type I inhibitors are active against both FLT3-ITD and TKD mutations, while type II is only active against FLT3-ITD mutations (Figure 1).

The reason the targeting and specificity is important is that FLT3-ITD is a common driver mutation that presents with a high leukaemic burden and confers a poor prognosis in patients with AML (Daver, 2019). Therefore, it is important to block the FLT3 pathway, more than any other genetic mutations, for such FLT3 mutation positive patients. The two generations of FLT3 inhibitors have slightly different activity on the FLT3 target. Midostaurin and sorafenib have a relatively low affinity to the FLT3 receptor (IC50 6.3 nM) (Weisberg, 2017) while gilteritinib is a potent inhibitor for FLT3 (IC50 0.29 nM) (Mori, 2017). Considering that midostaurin is a relatively weak FLT3 inhibitor as shown in the Plasma Inhibitor Activity

assay (Theis et al 2017) it would be expected that a significant fraction of R/R AML patients should have FLT3 mutations. Patients who are refractory or relapse after any frontline indication should be re-tested for FLT3 mutations. If FLT3 mutations are present, patients should benefit from gilteritinib treatment compared to currently available salvage chemotherapy.

In Table 1 below, the characteristics of the three FLT3 inhibitors available in Denmark are summarized. The underlying differences between the FLT3 inhibitors result in different clinical response rates in R/R FLT3mut+ AML and toxicity profiles.

Table 1: Characteristics of the three FLT3 inhibitors available in Denmark

<b>FLT3 inhibitor</b>	<b>Non-FLT3 targets</b>	<b>FLT3-TKD mutation activity</b>	<b>Single-agent CRc rates in R/R FLT3-mutated AML</b>	<b>Dose</b>	<b>Major toxicities</b>
Midostaurin	c-KIT, PKC, PDGFR, VEGFR	Yes	<10%	50 mg bid	GI toxicity, myelosuppression
Sorafenib	c-KIT, PDGFR, RAF, VEGFR	No	<10%	400 mg bid	Rash, hemorrhage, myelosuppression
Gilteritinib	AXL	Yes	37% - 54%*	120 mg daily	Elevated transaminase, diarrhea

Table modified by Astellas based on Short et al 2019. \*Response rate reported in the ADMIRAL study (Pearl et al 2019).

### Sequential use of FLT3-inhibitors

In the application to the Medicines Council submitted in February 2020, Astellas presented an analysis of the 46 patients previously exposed to a FLT3-inhibitor in the ADMIRAL trial. In addition to data from the clinical trial setting, data on real-world use and outcomes for gilteritinib are becoming available from markets that have had an early introduction of gilteritinib in clinical practise. Note that follow-up in these studies is short and patient outcomes are not directly comparable to the ADMIRAL trial.

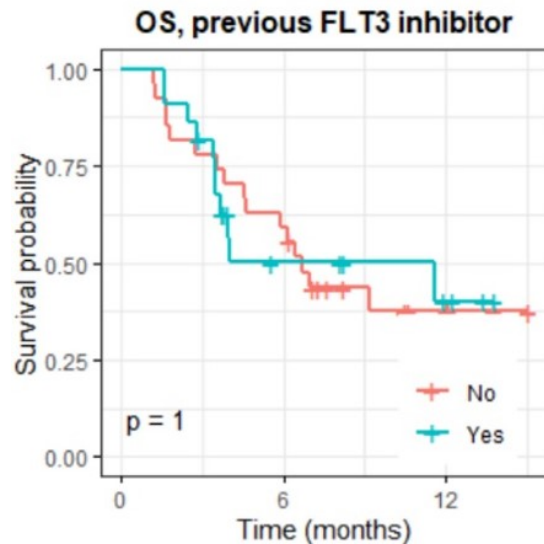
Recently, a manuscript has been published by Numan et al. The study was conducted as a retrospective analysis using data of 113 patients from 11 US centers who received gilteritinib alone or as combination therapy for the treatment of R/R FLT3mut+ AML. All patients were previously treated with a FLT3 inhibitor, and the majority had received midostaurin (57.5%) or sorafenib (30%). In the group of patients who previously had received treatment with midostaurin, gilteritinib produced a CRc rate of 58% and a



median OS of 7.8 months. 21.2% of patients received a stem cell transplantation after treatment with gilteritinib (Numan et al 2022).

In the UK, the National Health Service (NHS) made gilteritinib available to patients aged >16y with R/R FLT3mut+ AML, as an emergency measure from late April 2020 with the aim of reducing both mortality and healthcare resource use during the COVID pandemic and prior to finalization of the NICE assessment. At ASH in December 2021, Ortman et al presented data from 81 patients receiving gilteritinib under this scheme. 45% patient had prior FLT3 inhibitor therapy. The rate of combined CR/CRi did not differ in those with previous exposure to FLT3 inhibitors (23% vs 32%,  $p=0.6$ ). In addition, the survival did not differ in those with previous FLT3 inhibitor exposure (HR 1.0,  $p>0.9$ ) (Figure 2). Seven patients (14%) had been bridged with gilteritinib to allogeneic transplantation at the time of publication (Ortman et al 2021).

Figure 2: Overall survival for patients with and without prior treatment with a FLT3 inhibitor



### Clinical practise in other countries

Xospata was granted marketing authorization by EMA as of October 24<sup>th</sup> 2019, and has been granted reimbursement in the majority of EU countries, including Sweden, Norway and Finland. Both midostaurin and gilteritinib are implemented in clinical practise in the three Nordic countries and are recommended in treatment guidelines (link to guidelines in reference list).

### References

Daver N., Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* 33, 299–312 (2019).

Mori M., Kaneko N., Ueno Y. et al. Gilteritinib, a FLT3/AXL inhibitor, shows antileukemic activity in mouse models of FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Invest New Drugs* 35, 556–565 (2017).

Numan Y, Abdel Rahman Z, Grenet J, et al. Gilteritinib clinical activity in relapsed/refractory FLT3 mutated acute myeloid leukemia previously treated with FLT3 inhibitors. *Am J Hematol.* 2022;97(3):322-328. doi:10.1002/ajh.26447

Othman J, Afzal U, Amofa R, et al. Gilteritinib for Relapsed Acute Myeloid Leukaemia with FLT3 Mutation during the COVID-19 Pandemic: Real World Experience from the UK National Health Service. *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 1254. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-150169>

Perl AE, Martinelli G, Cortes JE et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3 Mutated AML. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1728-40.

Short NJ, Hagop K, Farhad R et al. Emerging treatment paradigms with FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol* 2019, Vol. 10: 1–18

Theis F, Paschka P, Weber D, Gaidzik VI, Bullinger L, Göhring G, et al. Pharmacodynamic monitoring of targeted therapy with midostaurin by plasma inhibitor activity (PIA) analysis in FLT3 -ITD positive AML patients enrolled in the AMLSG 16-10 trial: A Study of the AML Study Group (AMLSG). *Blood.* 2017;130:1390.

Treatment guidelines from Finnish AML group (date assessed: March 18th 2022):  
<https://www.hematology.fi/fi/hoito-ohjeet/veritaudit/akuutit-leukemiat/aml/hoito/aml-2018>

Treatment guidelines from Norsk selskab for hematologi (data assessed: March 18th 2022):  
<https://www.legeforeningen.no/contentassets/830ca1e1e1f747ef90df5d0b047ef557/handlingsprogram-maligne-blodsykdommer-2021.pdf>

Treatment guideline from RCC in Sweden (data assessed: March 18th 2022):  
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/vardprogram/nationellt-vardprogram-akut-myeloisk-leukemi-aml.pdf>

Weisberg, E.L., E. L. Characterization of midostaurin as a dual inhibitor of FLT3 and SYK and potentiation of FLT3 inhibition against FLT3-ITD-driven leukemia harboring activated SYK kinase. *Oncotarget* 8, 52026–52044 (2017).

# Medicinrådets vurdering af gilteritinib til behandling af recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 26. august 2020

Dokumentnummer 84895

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser .....	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Akut myeloid leukæmi.....	5
3.1.1	AML med FLT3-mutationer.....	5
3.2	Gilteritinib.....	5
3.3	Nuværende behandling .....	6
4	Metode .....	8
5	Resultater .....	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	9
5.1.1	Litteratur .....	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	11
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	11
6	Andre overvejelser .....	18
6.1	Behandlingsvarighed.....	18
6.2	Behandling med gilteritinib efter alloge- ne stamcelletransplantation.....	18
6.2.1	Cytogenetisk risikostratificering.....	19
6.2.2	Respons til 1. linje behandling .....	20
7	Fagudvalgets konklusion.....	22
8	Relation til behandlingsvejledning.....	23
9	Referencer .....	24
10	Sammensætning af fagudvalg og kontak- tinformation til Medicinrådet.....	25
11	Versionslog .....	26
12	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	27
12.1	Cochrane, Risk of Bias.....	27
12.2	GRADE-profil.....	28

## 1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at gilteritinib til behandling af recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation giver en lille merværdi sammenlignet med kemoterapi.

Vurderingen er baseret på evidens af lav kvalitet.

Der er ikke påvist overlevelsesgevinst for subgrupperne med ikkefavorabel cytogenetik og primær refraktær sygdom. I den rent palliative setting, hvor alternativet er lavdosiskemoterapi, er det ikke klinisk meningsfuldt at behandle med gilteritinib. Den lille absolutte overlevelsesgevinst (median 1,7 måneder) er ikke klinisk relevant og opvejer i disse patienter ikke den øgede mængde bivirkninger, der må forventes ved gilteritinib sammenlignet med lavdosiskemoterapi.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

## 2 Begreber og forkortelser

ALAT	Alaninaminotransferase
AML	Akut myeloid leukæmi
ASAT	Aspartataminotransferase
CI	Konfidensinterval
CR	Komplet remission
CRc	Komposit komplet remission
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FLT3	FMS-relateret tyrosinkinase 3
GRADE	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITD	Intern tandemduplikation
ITT	<i>Intention to treat</i>
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
PP	<i>Per-protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
QLC-C 30	<i>Quality-of-Life Questionnaire-Core 30</i>
RR	Relativ risiko
SAE	<i>Serious adverse events</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>
TKD	Tyrosinkinasedomæne

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af gilteritinib til behandling af recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Astellas Pharma Europe B.V. Vi modtog ansøgningen den 24. april 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvad er værdien af gilteritinib sammenlignet med kemoterapi til patienter med refraktær eller recidiverende akut myeloid leukæmi med FLT3-mutationer?*

#### 3.1 Akut myeloid leukæmi

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller, hvilket fører til akut knoglemarvssvigt inklusive anæmi, mangel på hvide blodlegemer samt trombocytopeni. Efterfølgende trænger leukæmicellerne fra knoglemarven over i blodbanen og evt. ind i organer [1]. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens [2]. AML er en heterogen sygdom med forskellige molekyllægenetiske forandringer, herunder både kromosomændringer og punktmutationer i bestemte gener, hvilket har betydning for prognosen [3]. Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [4]. 5-årsoverlevelse for hele AML-patientgruppen i Danmark er ~20 % [2,5].

AML rammer oftest ældre personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år [5]. Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen [4].

##### 3.1.1 AML med FLT3-mutationer

Kromosomale forandringer findes hos en stor andel af patienterne med AML. Ca. 20-30 % bærer ikkefavorable kromosomale forandringer, der fører til en dårligere prognose, og ca. 10-20 % bærer favorable kromosomale forandringer, der forbedrer prognosen [6,7]. Blandt patienter uden kromosomale forandringer er der også en stor variation i prognosen, og denne skyldes bl.a. mutationer i specifikke gener. Et af disse gener er FMS-relateret tyrosinkinase 3 (FLT3) [6]. Mutationer i FLT3 kan forekomme enten som intern tandemduplikation (ITD) (20 % af AML) eller mutationer i tyrosinkinasedomænet (TKD) (7-8 % af AML). FLT3-ITD-mutationer resulterer i en dårligere prognose, men dette er ikke dokumenteret for FLT3-TKD-mutationer [6,8]. FLT3-mutationer findes hovedsageligt hos patienter uden kromosomale forandringer, men forekommer også hos patienter med både favorable (20 %) og ikkefavorable (7,6 %) kromosomale forandringer [6]. I patientgruppen med ikkefavorable kromosomale forandringer påvirkes prognosen ikke yderligere ved en tilstedeværelse af FLT3-mutationer. I dansk klinisk praksis undersøges tilstedeværelsen af FLT3-mutationer fortrinsvis hos de ca. 60 % af patienterne uden kromosomale forandringer.

#### 3.2 Gilteritinib

FLT3-mutationer medfører hyperaktivitet af FLT3-receptoren, som er vigtig for cellevækst, celledeling samt celleoverlevelse. Derfor fremmer FLT3-mutationer dannelsen af nye celler og hæmmer celledød.

Gilteritinib er en andengenerations-tyrosinkinasehæmmer, som mere specifikt hæmmer FLT3-kinasen sammenlignet med førstegenerations-tyrosinkinasehæmmere som f.eks. midostaurin. Gilteritinib hæmmer FLT3-kinasen både hos patienter med FLT3-ITD og/eller FLT3-TKD-mutationen D835 [9,10]. Gilteritinib



hæmmer yderligere tyrosinkinase AXL, som også er involveret i celleoverlevelse og cellevækst, og som samtidig aktiverer FLT3 [11]. Derved hæmmes den maligne cellevækst ved brug af gilteritinib.

*I EMAs produktresumé beskrives følgende:*

Gilteritinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter, der har recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation [12]. Til denne population anvendes på nuværende tidspunkt forskellige kemoterapiregimer, og gilteritinib er derfor et alternativ til kemoterapi.

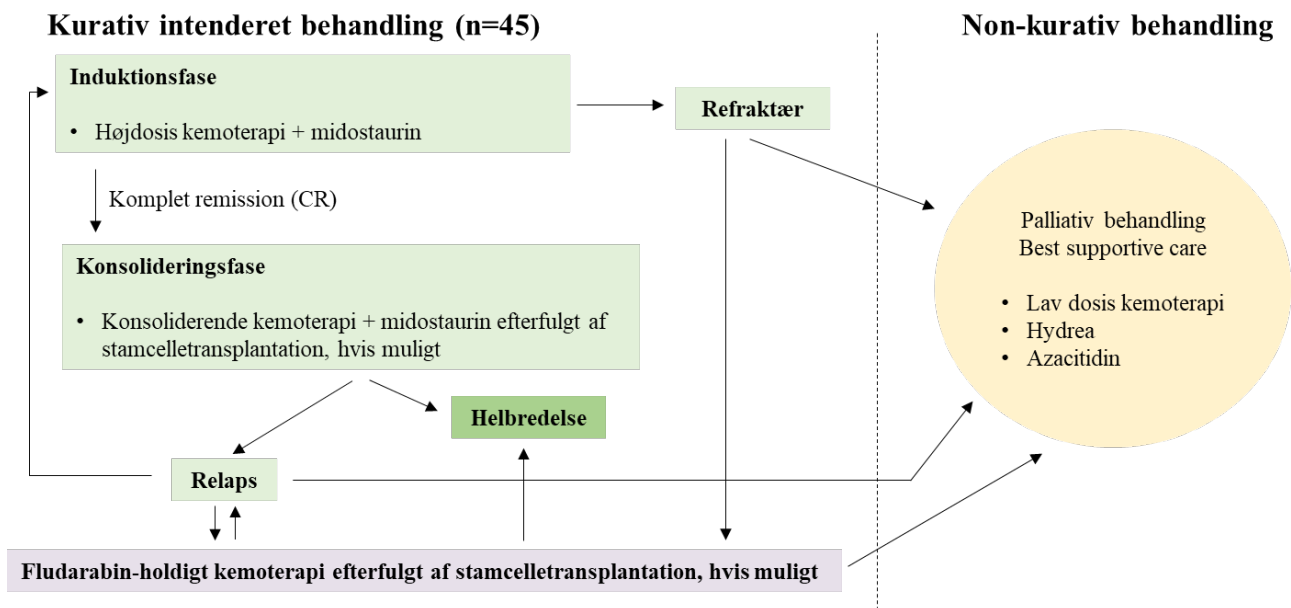
Behandlingen skal initieres og overvåges af en læge med erfaring inden for leukæmibehandlinger. Inden start af gilteritinibbehandling skal patienter med recidiverende eller refraktær AML have bekræftet FMS-lignende tyrosinkinase 3-mutation (FLT3-mutation) (intern tandemduplikation [ITD] eller tyrosinkinasedomæne [TKD]) via en valideret test. Den anbefalede startdosis er 120 mg gilteritinib peroralt (tre 40 mg tabletter) én gang dagligt.

Behandlingen skal fortsætte, indtil patienten ikke længere har klinisk fordel af gilteritinib, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet. Responsen kan være forsinket, og derfor bør det overvejes at fortsætte behandlingen ved den ordinerede dosis i op til 6 måneder for at give tid til en klinisk respons. Ved udeblivende respons (patienten opnåede ikke komposit komplet remission (CRc)) efter 4 ugers behandling kan dosis øges til 200 mg (fem 40 mg tabletter) én gang dagligt, hvis tolereret eller klinisk berettiget. Behandling med gilteritinib kan føre til komplet remission, hvorved allogen stamcelletransplantation kan blive en mulighed. Behandlingen med gilteritinib kan genoptages hos patienter mellem 30-90 dage efter allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation, såfremt patienten fortsat er i remission og ikke har grad  $\geq 2$  graft versus host-sygdom.

Blodbilledet, herunder kreatinphosphokinase, skal vurderes inden initiering af behandlingen på dag 15 og månedligt under hele behandlingsforløbet. Der skal tages et elektrokardiogram (EKG) inden initiering af gilteritinibbehandling på dag 8 og 15 af cyklus 1 og inden starten på de tre efterfølgende måneder i behandlingen.

### 3.3 Nuværende behandling

Nedenfor er illustreret behandlingen af AML hos patienter med FLT3-mutationer (Figur 1).



**Figur 1: Behandling af AML med FLT3-mutationer**

Kurativ intenderet behandling tilbydes godt halvdelen af alle nydiagnosticerede patienter med AML, som har FLT3-mutationer baseret på alder, risici samt performancestatus [13]. I praksis svarer dette til, at næsten alle yngre patienter (ca. < 60-70 år), men kun få ældre, behandles med intensivt kurativt intenderet kemoterapi.

Den kurative intenderede behandling opdeles i to faser: induktionsfasen og konsolideringsfasen. Disse består af kemoterapiregimer med daunorubicin og cytarabin samt tyrosinkinasehæmmeren midostaurin til patienter med FLT3-positiv AML. Såfremt der opnås komplet remission, kan patienten yderligere tilbydes allogen stamcelletransplantation. Denne tilbydes i Danmark ofte til yngre patienter (< 60-70 år) i 1. komplette remission. AML-patienter med FLT3-mutationer forventes ikke at kunne opnå helbredelse uden en allogen stamcelletransplantation.

Fagudvalget vurderer, at ca. 45 AML-patienter med FLT3-mutationer indgår i det kurativt intenderede regime årligt, hvoraf komplet remission opnås hos ca. 75-80 % af patienterne under 60-70 år. Fagudvalget vurderer, at ca. halvdelen af de, der opnår komplet remission, kan transplanteres. Den aktuelle kurative behandling medfører en forventet 5-årsoverlevelse hos ca. 25-30 % af patienter under 60 år med FLT3-mutationer [14]. Overlevelsen afhænger af den cytogenetisk definerede prognostiske subgruppe samt alder, komorbiditet og performancestatus ved sygdomsdebut [13].

De patienter, som ikke kan modtage det kurativt intenderede behandlingsregime, behandles palliativt med ”best supportive care”, f.eks. lavdosis cytarabin eller Hydrax og forventes ikke at opnå komplet remission.

#### *Refraktær AML*

En andel af patienterne, som indgår i det kurative intenderede behandlingsregime, vil være behandlingsrefraktære, hvilket defineres som > 15 % blaster i knoglemarven efter induktionsterapi eller som manglende opnåelse af komplet remission efter 2. induktionsterapi [2].

Hvis der stadig er et kurativt potentiale for den pågældende patient, vil behandlingen af refraktær AML være høj dosis salvage-kemoterapi. Som salvagebehandling vælges oftest et fludarabinholdigt regime (FLAG-Ida, FLAG-Mitoxantrone eller FLEGMA). Hvis der opnås komplet remission med et salvageregime, kan der foretages stamcelletransplantation, alt efter patientens helbredstilstand og ønske.

Hvis den enkelte patient ikke vurderes at være kandidat til yderligere kurativt intenderet behandling, vil behandlingen være palliativ og kan f.eks. være lavdosis cytarabin eller Hydrea.

#### *Recidiverende AML*

Patienter, som tidligere har opnået komplet remission, kan få relaps (recidiv) både før eller efter en eventuel stamcelletransplantation. Sygdomsrelaps defineres som > 5 % knoglemarvsblaster. Recidiv under 1 år efter afsluttet primærbehandling vil overvejende behandles som refraktær AML som er beskrevet ovenfor. Yngre patienter med recidiv mere end 1 år efter afsluttet primærbehandling vil, hvis deres helbredstilstand tillader det, modtage samme induktionsterapi, som blev brugt til opnåelse af initial komplet remission og herefter stile mod stamcelletransplantation.

#### *Incidens og prognose for recidiverende eller refraktær AML*

Fagudvalget vurderer, at der årligt er 250 incidente AML-patienter. Herudaf vil 45 patienter uden kromosomale forandringer have en FLT3-mutation. Ud af disse vil 40-70 % være refraktære eller opleve recidiv (n = 18-31). Fagudvalget vurderer, at omkring halvdelen af disse patienter vil kunne blive behandlet med salvage-kemoterapi med kurativ intention (n = 10-15), og de resterende vil blive behandlet palliativ. For de patienter, der fortsat kan behandles med helbredende sigte, estimerer fagudvalget, at med nuværende standardbehandling kan 30 % forventes at opnå komplet remission (n = 3-5), og heraf kan maks. halvdelen transplanteres (n = 1-3). Dette resulterer i, at meget få patienter i denne patientgruppe vil kunne forventes at blive langtidsoverlevende med den nuværende behandling.

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af gilteritinib beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

De(t) kliniske spørgsmål er:

*Hvad er værdien af gilteritinib sammenlignet med kemoterapi til patienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutationer?*

#### *Population*

Voksne patienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi som er positive for FLT3-mutationer.

#### *Intervention*

120 mg gilteritinib kontinuerligt oralt én gang dagligt som monoterapi.

#### *Komparator*

Kemoterapi.

#### *Effektmål*

Se tabel 1

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed og den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effekt mål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle
Overlevelse Overall survival	Kritisk	Dødelighed	3-årsoverlevelse (2-års overlevelse kan accepteres)	7 procentpoint
			Medianoverlevelse	4 måneder
Komplet remission efterfulgt af transplantation	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår komplet remission	10 procentpoint
			Andel af patienter der opnår stamcelletransplantation	10 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	EORTC-QLQ C-30	5 point
Bivirkninger og uønskede hændelser	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der får grad 3/4 uønskede hændelser.	10 procentpoint
			Bivirkninger til gilteritinib	Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget

\* Der ønskes længst mulig opfølgningstid

Andre overvejelser:

Fagudvalget ønsker herudover information og dokumentation for behandlingsvarigheden af gilteritinib samt for behandlingen med gilteritinib efter allogene stamcelletransplantation.

Herudover ønsker fagudvalget at se på data for subgrupper indenfor cytogenetisk risikostratificering, tidligere midostaurinbehandling, tidligere stamcelletransplantation og lav- vs. højintensiv kemoterapi med henblik på en eventuel differentiering af effekt. Udover disse protokollerede subgrupper har fagudvalget ved resultatgennemgang også ønsket at se på subgrupper indenfor respons på 1. linjebehandling.

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvad er værdien af gilteritinib sammenlignet med kemoterapi til patienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutationer?*

#### 5.1.1 Litteratur

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 1 fuldtekstartikel.

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, årstal, indeksering)	Navn på klinisk forsøg	NCT-nummer
Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. <b>Perl A, Martinelli G, Cortes J, Neubauer A, Berman E et al.</b> N Engl J Med 2019;381:1728-40. [15]	ADMIRAL	NCT02421939

ADMIRAL er et fase III, open-label, multicenter, randomiseret studie udført hos voksne patienter med recidiverende eller refraktær AML med FLT3-mutation. I ADMIRAL blev gilteritinib sammenlignet med "investigators choice" blandt specificerede kemoterapiregimer. Der var screeningsperiode på op til 14 dage før behandlingsstart. Forud for randomisering vælges et salvage-kemoterapiregime for hver patient; mulighederne for kemoterapi var lavdosis cytarabin (LoDAC); azacitidin; MEC-induktionskemoterapi (mitoxantron, etoposid og mellemdosis cytarabin); eller FLAG-IDA-induktionskemoterapi (fludarabin, højdosis cytarabin og granulocytolonistimulerende faktor [G-CSF] med idarubicin).

MEC og FLAG-IDA er højintensiv kemoterapiregimer og andre muligheder er af lav intensitet.

Patienter blev randomiseret i et forhold på 2:1 til gilteritinib eller kemoterapi, og randomisering blev stratificeret for respons på førstelinje AML-terapi og det præselektede kemoterapiregime ("investigators choice").

Intervention: Gilteritinib 120 mg/dag oralt (enkelt dosis på 3 x 40 mg tabletter) administreret kontinuerligt i 28-dagescykluser (N=247). Patienter, som responderede på behandlingen, og som fortsatte til en allogen stamcelletransplantation, kunne genoptage gilteritinib 30-90 dage efter transplantationen, hvis der var "engraftment" (succesfuldt anslag = transplantationen er vellykket) og ingen ukontrollerede komplikationer.

Komparator: "Investigator's choice" af kemoterapi, valg mellem følgende regimer administreret i 28-dagescykluser (N = 124):

- Lav dosis cytarabin (20 mg to gange dagligt SC eller IV i 10 dage)
- Azacitidin (75 mg/m<sup>2</sup> dagligt SC eller IV i 7 dage)
- MEC (mitoxantron 8 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, cytarabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, alle administreret IV i 5 dage på dagene 1 til 5)
- FLAG-Ida (fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> pr. dag og cytarabin 2.000 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, begge administreret IV i 5 dage på dagene 2 til 6; G-CSF 300 µg/m<sup>2</sup> pr. dag administreret SC eller IV i 5 dage på dagene 1 til 5; idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> pr. dag administreret IV i 3 dage på dagene 2 til 4)

De primære endepunkter var overall survival og andel af patienter med komplet remission med hel eller delvis hæmatologisk recovery (CR/CRh).

### *Population*

Baselinekarakteristika er velbalanceret mellem de to behandlingsarme. Fagudvalget vurderer, at populationen stemmer overens med den population, man ser i dansk klinisk praksis.

### *Komparator*

Komparator er i dette studie både lav- og højdosis kemoterapi i forskellige regimer. Fagudvalget vurderer, at disse regimer er sammenlignelige med det, man anvender i dansk praksis.

Fagudvalget bemærker, at for højdosis- vs. lavdosisregimer er der tale om to forskellige komparatorer, både hvad angår effektiviteten, byrden af bivirkningen samt patientgruppen, som de tilbydes til. Højintensiv kemoterapi er mere effektiv og bivirkningstung sammenlignet med de lav-intensive regimer. Højintensiv kemoterapi gives til patienter, som vurderes at kunne have mulighed for at kunne bringes til allogen stamcelletransplantation, hvor helbredelse er hovedformålet med behandlingen. Lavintensiv behandling gives udelukkende palliativt.

## 5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Overlevelse: Fagudvalget ønskede data for langtidsoverlevelse ved 3 år (dog minimum 2 år) og medianoverlevelse. Ansøger har leveret data for 2-årsoverlevelse, 1-årsoverlevelse og medianoverlevelse. Data for 2-årsoverlevelse er ikke modent, idet opfølgningstiden er for kort, og at der på Kaplan Meier-kurven dermed kan ses mange censureringer før 24 måneder [15]. 2-årsoverlevelse vil derfor ikke blive anvendt i kategoriseringen. 1-årsdata vil blive beskrevet narrativt.

Forskellen i overlevelsesrater er beregnet med tilhørende 95 % CI. Medicinrådets sekretariat vurderer, at der ikke findes en universiel accepteret metode til at beregne 95 % CI for forskel i Kaplan Meier-estimer. Derfor vil 95 % CI ikke blive anvendt for disse estimer.

Komplet remission og transplantation: ansøger har indsendt data for komplet remission og stamcelletransplantation. Den absolutte risiko er beregnet både ved anvendelse af komparator-eventrater fra ADMIRAL-studiet og ved anvendelse af den danske forventede komparator-eventrate som præspecificeret i protokollen. For transplantationsraten er der god overensstemmelse mellem de to estimer for komparator-eventraten. For komplet remission ses en forskel mellem de to rater hhv. ~10 % for CR i ADMIRAL og ~30 % estimeret i dansk praksis.

Livskvalitet: Fagudvalget efterspurgte EORTC-QLQ C-30-spørgeskema for livskvalitet. EORTC-QLQ C-30 var ikke målt i ADMIRAL-studiet. I stedet var målt The Brief Fatigue Inventory, EQ-5D, FACIT-Dys-SF og FACT-Leu. Resultater fra disse er beskrevet i EMAs EPAR. Ansøger har ikke indsendt data for livskvalitet.

Bivirkninger: Ansøger har indsendt andel af patienter, der får grad 3/4 uønskede "treatment-emergent"-hændelser. Gilteritinib gives kontinuert, mens kemoterapi gives i cyklusser. Sammenligningen af andel, der oplever "treatment-emergent" events, er derfor påvirket af den samlede eksponering for lægemidlerne, hvor eksponering for gilteritinib i gennemsnit er større end eksponeringen for kemoterapi.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Evidensens kvalitet er generelt nedgraderet for imprecision, fordi at der kun foreligger et studie.

Evidensens kvalitet for overlevelse er nedgraderet for indirekthed, da fagudvalget havde bedt om 3-årsoverlevelse (minimum 2 år) og kun fik median- og 1-årsoverlevelse.

Der foreligger ikke data for livskvalitet, hvorfor evidensens kvalitet ikke kan vurderes.

Evidensens kvalitet er samlet lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

### 5.1.4 Effektestimer og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.

**Table 2. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	3-årsoverlevelse (7 %-point)	Kritisk	-	Kan ikke kategoriseres *	-	Kan ikke kategoriseres *	Lille merværdi
	Median i antal måneder (4 mdr.)		3,7 mdr.	Kan ikke kategoriseres **	HR: 0,64 (0,49; 0,83)	Stor merværdi	
Komplet remission efterfulgt af transplantation	Andel af patienter der opnår komplet remission (10 %-point)	Vigtig	CR <sub>ADMIRAL</sub> : 10,6 %-point (2,8;18,4) CR <sub>Dk</sub> : 30,3 %-point (4,2; 76,2)	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 2,01 (1,14;3,54)	Moderat merværdi	Lille merværdi
	Andel af patienter der opnår stamcelle-transplantation (10 %-point)		10,2 %-point (1,2; 19,1)	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,66 (1,05; 2,65)	Merværdi af ukendt størrelse	
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid EORTC-QLQ C-30 (5 point)	Vigtig	-	Kan ikke kategoriseres *	-	Kan ikke kategoriseres *	Kan ikke kategoriseres *
Bivirkninger	Andel af patienter der får en eller flere grad 3/4 uønskede hændelser (10 %-point)	Vigtig	Studie: 8,5 %-point (1,4; 15,5) Dk: 9,5 %-point (1,0; 18,1)	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,1 (1,01; 1.19)	Negativ værdi	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang		-	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Lille merværdi					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Lav					

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard ratio, OR = Odds ratio, RR = relativ risiko.

\*Der er ikke leveret data til at belyse effektmålet. \*\* Der er ikke opgjort 95 % CI konfidensinterval, og derfor kan effektmålet ikke kategoriseres.





er ikke tilgængeligt for 2 og 3 år. Data for 1-årsoverlevelse viser, at der er ~20 % flere, som overlever i et år med gilteritinib. Fagudvalget vurderer, at merværdien for overlevelse trækkes ned til lille pga. manglende langtidsdata udover ~1 år.

Fagudvalget har i afsnit 6 ”Andre overvejelser” gennemgået cytogenetisk risikostratificering, høj vs. lav intensiv kemoterapi med henblik på differentieret effekt på overlevelse. Herunder er i øvrigt inddraget overvejelser om primært refraktære patienter, der ikke var prædefineret i protokollen, men som er medtaget, da resultaterne ved gennemsyn var påfaldende.

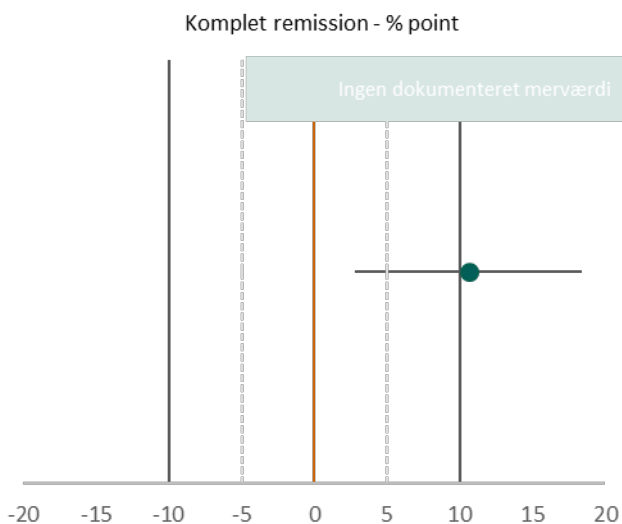
#### *Komplet remission efterfulgt af allogene stamcelletransplantation*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *komplet remission* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi opnåelse af komplet remission efterfulgt af allogene stamcelletransplantation er nødvendigt for at opnå helbredelse i denne patientgruppe.

Fagudvalget ønskede i protokollen effektmålet belyst på 2 måder, 1) andel der opnår komplet remission; 2) andel der opnår allogene stamcelletransplantation.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 1, har gilteritinib foreløbigt en moderat merværdi for CR (RR: 2,01 (1,14;3,54) vedr. komplet remission.

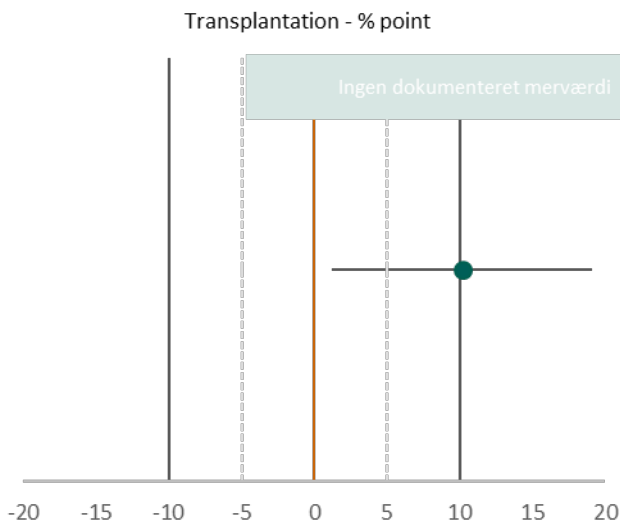
I gilteritinibarmen opnås CR for 52/247 (21,1 %) af patienterne, mens dette opnås for 13/124 (10,5 %) i kemoterapiarmen. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel ( $CR_{ADMIRAL}=10,6$  %-point [2,8;18,4] eller  $CR_{dk}=30,3$  %-point [4,2; 76,2]). Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel. Omvendt inkluderer konfidensintervallet ikke effekttørrelser med en negativ værdi. Derfor er den foreløbige værdi af gilteritinib for den absolutte effektforskel ingen dokumenteret merværdi vedr. komplet remission. Den absolutte effektforskel er afbildet i figur 3.



**Figur 3: Punktestimat og 95% konfidensinterval for den absolutte forskel for komplet remission beregnet ud fra ADMIRAL-studiets komparatoreventrate. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Transplantation: I gilteritinibarmen opnås transplantation for 63/247 (25,5 %) af patienterne, mens dette opnås for 19/124 (15,3 %) i kemoterapiarmen. Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 1,

har gilteritinib foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. transplantation (RR: 1,66 (1,05; 2,65)). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel (10,2 %-point (1,2; 19,1)). Et tilsvarende resultat opnås ved at bruge den danske forventede transplantationsrate for komparator (10,0 %-point (0,7;24,8)). Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel. Omvendt inkluderer konfidensintervallet ikke effekttørrelser med en negativ værdi. Derfor er den foreløbige værdi af gilteritinib ingen dokumenteret merværdi vedr. transplantationsraten. Den absolutte effektforskel er afbildet i figur 4.



**Figur 4: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for transplantationsraten beregnet ud fra ADMIRAL-studiets komparatoreventrate. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Aggregeret kategori: Fagudvalget vurderer, at gilteritinib aggregeret har en lille merværdi vedr. komplet remission efterfulgt af allogene stamcelletransplantation. Fagudvalget lægger vægt på, at der er opnået merværdi på de relative skalaer for komplet remission og stamcelletransplantation, samt at der på de absolutte skalaer baseret på punkttestimatet opnås effekter i en størrelsesorden, der er klinisk relevant og ikke indeholder negative værdier.

Fagudvalget bemærker, at nogle patienter i ADMIRAL-studiet har fået allogene stamcelletransplantation uden at være i CR, og at der samtidig er usikkerheder forbundet med overlevelsen efter allogene stamcelletransplantation i studiet grundet for kort opfølgningstid og for få patienter.

#### Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient. Gilteritinib skal indtages dagligt evt. over en længere periode, så det vurderes at have betydning, at livskvaliteten i denne periode ikke forværres, og evt. at denne kan forbedres i perioden, som behandlingen står på.

Fagudvalget ønskede i protokollen effektmålet belyst ved den gennemsnitlige ændring over tid målt ved EORTC-QLQ C-30.

Ansøger har ikke indsendt data på livskvalitetsmål, men har refereret til EMAs korte beskrivelse af patient-reported outcomes. Effektmålet kan ikke kategoriseres. EMAs beskrivelse giver ikke mulighed for at vurdere om gilteritinibbehandling giver klinisk relevant forskel i livskvalitet sammenlignet med kemoterapi.

### *Bivirkninger*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Gilteritinib er indiceret som monoterapi kontinuert i minimum 6 måneder, og det er derfor relevant, at behandlingen kan tolereres, indtil allogen stamcelletransplantation kan foretages, eller til behandlingen er uden effekt.

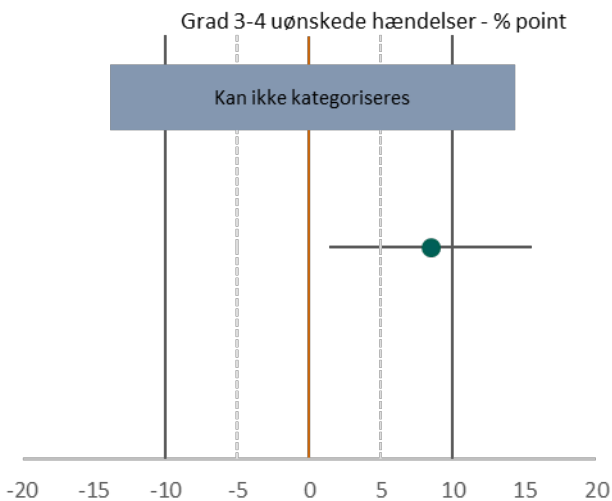
Fagudvalget ønskede i protokollen effektmålet belyst på 2 måder, 1) andel der oplever en eller flere grad 3/4 uønskede hændelser; 2) narrativ vurdering af bivirkningsprofilen, herunder alvorlighed, håndterbarhed og frekvens.

Andel der oplever en eller flere grad 3/4 uønskede hændelser:

Effektmålet *3-4 grad uønskede hændelser* er opgjort som "treatment emergent AEs" (TEAEs) grad 3-4, som blev opgjort fra behandlingsstart til og med 30 dage efter sidste lægemiddeldosis. Dette kan give en skævvridning af antal events, idet kemoterapi gives i cyklusser i en afgrænset tidsperiode, mens gilteritinib anbefales kontinuert i min 6 måneder. Dermed bliver tiden, som patienterne eksponeres for hhv. gilteritinib og kemoterapi, forskellig. Den gennemsnitlige varighed af eksponering for gilteritinib og kemoterapi var henholdsvis 18 uger (interkvartilt interval, 9 til 34) og 4 uger (interkvartilt interval, 4 til 4); behandlingseksponering var henholdsvis 121,7 patientår og 11,9 patientår. Da der er tale om opgørelse af events, som både kan have relation til lægemidlet, men som også kan være relateret til andre ting som f.eks. selve sygdommen, vil en længere opfølgningstid føre til et øget antal events, uden at det nødvendigvis har relation til lægemidlet. Fagudvalget ønsker herudover at fremhæve, at der indgår patienter i komparatorarmen, der får lav dosis kemoterapi. Denne behandling har en lav bivirkningstyngde, hvorfor resultaterne også skal ses i dette lys.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 1, har gilteritinib foreløbigt en negativ værdi for grad 3-4 uønskede hændelser (RR: 1,1 (1,01; 1,19)).

Punktestimatet fra studiet er 8,5 %-point (1,4; 15,5) og beregnet ud fra de danske hændelsesrater: 9,5 %-point (1,0; 18,1) for den absolutte effektforskel i grad 3-4 hændelser og afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel, men konfidensintervallet indeholder værdier med negativ værdi, og derfor kan den foreløbige værdi af gilteritinib vedr. grad 3-4 hændelser ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.



**Figur 5: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for grad 3-4 uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

De hyppigste bivirkninger med gilteritinib var forhøjet kreatinphosphokinase i blodet (93,4 %), forhøjet alaninaminotransferase (82,1 %), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (80,6 %), forhøjet alkalisk phosphatase i blodet (68,7 %), diarré (35,1 %), træthed (30,4 %), kvalme (29,8 %), konstipation (28,2 %), hoste (28,2 %), perifert ødem (24,1 %), dyspnø (24,1 %), svimmelhed (20,4 %), hypotension (17,2 %), smerter i ekstremiteterne (14,7 %), asteni (13,8 %), artralgi (12,5 %) og myalgi (12,5 %) [12].

De hyppigste alvorlige bivirkninger var diarré (4,7 %), forhøjet ALAT (4,1 %), dyspnø (3,4 %), forhøjet ASAT (3,1 %) og hypotension (2,8 %). Andre klinisk signifikante alvorlige bivirkninger var blandt andet differentieringssyndrom (2,2 %), forlænget QT på elektrokardiogram (0,9 %) og posterior reversibelt encefalopati-syndrom (0,6 %) [12].

Fagudvalget bemærker, at patienter behandlet med gilteritinib i ADMIRAL-studiet oplever en højere andel af både gastrointestinale, hæmatologiske, hepatotokiske og almene/generelle hændelser, herunder træthed.

For de hæmatologiske bivirkninger fremhæves følgende grad 3-4 hændelser: I ADMIRAL ses febril neutropeni 45,9 % mod 36,7 %, anæmi 40,7 % mod 30,3 % samt trombocytopeni 22,8 % og 16,5 % i hhv. gilteritinib- og salvage-kemoterapiarmen [15]. De hæmatologiske hændelser er velkendte for patientgruppen og kan være behandlingskrævende og alvorlige for denne skrøbelige patientgruppe. Overordnet vurderes hændelser dog at være håndterbare med evt. hæmopoietiske vækstfaktorer som understøttende behandling til genopretning af knoglemarvsfunktionen.

De gastrointestinale hændelser er overvejende ikkealvorlige, men kan være stærkt generende for patienterne. Her ses i ADMIRAL en højere andel af patienter, der oplever følgende hændelser (alle hændelsesgrader inkluderet): diarré 32,9 % mod 29,4 %, forstoppelse 30,9 % mod 14,7 %, opkastninger 21,5 % mod 13,8 % [15]. For hhv. Gilteritinib- og kemoterapiarmen. To gastrointestinale events i gilteritinibarmen førte til død [16].

For de almene hændelser noteres en højere grad af træthed hos patienter behandlet med gilteritinib, 28,5 % mod 12,8 % for kemoterapiarmen. Dette kan være generende for patienten.

Forhøjede leverenzymers sås hos en større andel af patienter, der behandles med gilteritinib og var alvorligt for en mindre andel af patienter (~4 %). Det førte til behandlingsophør for ~2 % og var hyppigste AE, som førte til ophør [16].

Andre alvorlige hændelser såsom posterior reversibel encefalopatisk syndrom, differentieringssyndrom og QT-forlængelse var sjældne, men disse tilstande er uanset frekvens så alvorlige, og der bør være opmærksomhed på risikoen for disse ved behandling med gilteritinib.

Ifølge EPAR ophører ~10 % med gilteritinib grundet TEAEs.

### **Fagudvalgets samlede vurdering af bivirkninger**

Fagudvalget vurderer, at effektmålet *bivirkninger* samlet ikke kan kategoriseres

Fagudvalget vurderer, at data tyder på, at der ses flere TEAEs med gilteritinib vs. kemoterapi. Fagudvalget bemærker, at der indgår ~40 % patienter i komparatorarmen, der får lav dosis kemoterapi. Denne behandling har en lav bivirkningstyngde, hvorfor resultaterne skal ses i dette lys. Fagudvalget bemærker desuden, at den længere tids eksponering for gilteritinib også kan forklare en del af den øgede mængde bivirkninger. Dog bør det i den forbindelse bemærkes, at grundet længere tids eksponering for gilteritinib vs. kemoterapi kan det forventes, at de bivirkninger, den enkelte patient oplever, må tolereres længere, eller der kan opstå flere bivirkninger hen over tid.

Fagudvalget vurderer overordnet set, at bivirkningsprofilen er håndterbar, og at de fleste bivirkninger er velkendte indenfor patientgruppen. Bivirkningstyngden vurderes at være på linje med højdosis kemoterapi. Der ses en mindre andel af bivirkninger, som er meget alvorlige, og som kan have fatalt udfald uden rettidig opmærksomhed, som f.eks. posterior reversibel encefalopatisk syndrom og differentieringssyndrom. Fagudvalget bemærker, at der er levertoksicitet forbundet med gilteritinib, som i få tilfælde leder til behandlingsophør

## 6 Andre overvejelser

### 6.1 Behandlingsvarighed

Fagudvalget havde ønsket information og dokumentation for behandlingsvarigheden af gilteritinib inkl. information om den gennemsnitlige behandlingsvarighed for patienterne i behandling med gilteritinib.

Ansøger beskriver, at den gennemsnitlige behandlingstid var 25,8 uge (SD: 24,1). I produktresuméet står følgende beskrevet: behandlingen skal fortsætte, indtil patienten ikke længere har klinisk fordel af gilteritinib, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet. Responsen kan være forsinket, og derfor bør det overvejes at fortsætte behandlingen ved den ordinerede dosis i op til 6 måneder for at give tid til en klinisk respons. Ved udeblivende respons (patienten opnåede ikke CRc) efter 4 ugers behandling, kan dosis øges til 200 mg (fem 40 mg tabletter) én gang dagligt, hvis tolereret eller klinisk berettiget [12].

### 6.2 Behandling med gilteritinib efter allogene stamcelletransplantation

Fagudvalget havde ønsket information om, hvilke patienter som genoptog behandlingen med gilteritinib efter transplantation, samt hvor længe denne behandling forventes at skulle fortsætte. Fagudvalget ønskede at modtage dokumentation for effekten af gilteritinib efter allogene stamcelletransplantation.

I ADMIRAL-studiet kunne gilteritinib genoptages efter allogen stamcelletransplantation, hvis følgende betingelser var opfyldt:

- 30-90 dage efter allogen stamcelletransplantation
- Succesful ”engraftment” demonstreret ved ”absolute neutrophil count”  $\geq 500/\text{mm}^3$  og platelets  $\geq 20000/\text{mm}^3$  uden transfusioner
- Ingen  $\geq$  grad 2 akut graft vs. host disease
- Patienten var i CRc

I alt fik 63 patienter i gilteritinibarmen en allogen stamcelletransplantation, og heraf fortsatte 40 med gilteritinib. 14 opfyldte ikke kriterierne og for de resterende 9 kendes ikke årsagen for manglende behandling efter allogen stamcelletransplantation.

ADMIRAL-studiet var ikke designet til at kunne belyse effekten af gilteritinib efter allogen stamcelletransplantation. Ansøger har indsendt konfidentielt data-on-file, som viser overlevelse for de, der genoptog gilteritinib vs. de, der ikke gjorde. Fagudvalget vurderer ikke, at data er tilstrækkeligt til at belyse en eventuel effekt og har ikke inkluderet dette data i deres vurdering.

Fagudvalget vurderer, at der aktuelt ikke er dokumentation for en effekt af gilteritinib efter en allogen stamcelletransplantation, men at det er en mulighed jf. produktresuméet.

### 6.2.1 Cytogenetisk risikostratificering

Fagudvalget ønsker i deres vurdering af den kliniske merværdi af gilteritinib at kommentere på den kliniske effekt på baggrund af patienternes cytogenetiske risikoprofil. Fagudvalget ønsker, at ansøger leverer data, der tillader en kvalitativ vurdering af, hvorvidt den cytogenetiske profil inddelt i stadierne: *favorable*, *intermediate* og *adverse* påvirker den kliniske effekt af gilteritinib. Dette beror på, at FLT3-mutationer fortrinsvist undersøges i patienter uden kromosomale forandringer i dansk klinisk praksis. Derfor er det relevant, at fagudvalget bliver i stand til at kvalificere den kliniske værdi i forhold til den cytogenetiske profil.

Et flertal af patienterne var karakteriseret med intermediær cytogenetisk risiko (73,0 %, 271/371); 10,0 % af patienterne var karakteriseret med adverse cytogenetisk risiko (37/371); 1,3 % var karakteriseret med en favorabel cytogenetisk risiko (5/371), og 15,6 % af patienterne havde en ukendt risikostatus (58/371). Ansøger har indsendt analyse for den ønskede subgruppe for samlet overlevelse, som ses herunder og kan findes i EPAR [16].

Parameter Category/ Statistics	Gilteritinib 120 mg	Salvage chemotherapy	Hazard Ratio
<b>Overall Survival, events/N (%), [Median Months]</b>			
<b>Favourable</b>	3/4 (75.0) [6.9]	1/1 [100] [4.6]	0.702 (0.062, 7.918)
<b>Intermediate</b>	119/182 (65.4) [10.2]	63/89 (70.8) [6.1]	0.605 (0.444, 0.824)
<b>Unfavourable</b>	22/26 (84.6) [6.7]	7/11 (63.6) [9.4]	1.630 (0.690, 3.848)
<b>Other</b>	27/35 (77.1) [8.3]	19/23 (82.6) [3.4]	0.462 (0.254, 0.843)

Subgruppen med intermediær cytogenetik er den største gruppe, og denne gruppe driver dermed resultaterne. De øvrige subgrupper udgør mindre grupper med sparsomt datagrundlag indenfor hver gruppe.

Der er ikke påvist en overlevelsesgevinst i gruppen med ”unfavorable” cytogenetik. Effektestimatet er negativt, og de tilhørende konfidensintervaller er brede, og data anses dermed for værende inkonklusivt. Fagudvalget vurderer, at det er biologisk plausibelt, at denne subgruppe har mindre gavn af targeteret FLT3-behandling, da de har en mere aggressiv sygdomsfænotype, hvor sygdomsudviklingen kan være drevet af andre genvariationer, herunder f.eks. p53-mutation samt kompleks karyotype.

### 6.2.2 Respons til 1. linje behandling

Fagudvalget har i forbindelse med resultatgennemgangen ønsket at se subgrupper indenfor respons på 1.-linjebehandling. Data ses i tabel herunder og kommer fra EPAR [16].

Parameter Category/ Statistics	Gilteritinib 120 mg	Salvage chemotherapy	Hazard Ratio
<b>Overall Survival, events/N (%), [Median Months]</b>			
Relapse within 6 months after allogenic HSCT	24/31 (77.4) [6.1]	16/17 (94.1) [3.4]	0.382 (0.195, 0.747)
Relapse after 6 months after allogenic HSCT	10/17 (58.8) [10.1]	4/8 (50.0) [11.3]	0.860 (0.264, 2.803)
Primary refractory without HSCT	70/98 (71.4) [10.3]	28/48 (58.3) [6.9]	0.990 (0.632, 1.550)
Relapse within 6 months after CRc and no HSCT	47/67 (70.1) [8.6]	28/34 (82.4) [5.2]	0.492 (0.304, 0.795)
Relapse after 6 months after CRc and no HSCT	20/34 (58.8) [10.5]	14/17 (82.4) [6.1]	0.492 (0.247, 0.978)

HSCT= hæmatopoietisk stamcelletransplantation, EPAR, side 90

Den største subgruppe udgør patienter, som er primært refraktære, dvs. patienter, som ikke har opnået CR ved 1. linje induktionsbehandling og ikke har fået allogen stamcelletransplantation. Fagudvalget bemærker, at der ikke er påvist en overlevelsesgevinst i gruppen med primær refraktær sygdom til trods for, at det er den største patientgruppe. Effektestimatet er tæt på 1 (ingen effekt) og de tilhørende konfidensintervaller er brede, og data anses dermed for værende inkonklusivt. Fagudvalget vurderer, at det er biologisk plausibelt, at denne subgruppe har mindre gavn af targeteret FLT3-behandling, da de kan have en sygdomsfænotype, drevet af forskellige koopererende genetiske mutationer.

#### Tidligere midostaurinbehandling

Fagudvalget ønsker i deres vurdering af den kliniske merværdi af gilteritinib at kommentere på den kliniske effekt i forhold til, om patienten tidligere har modtaget behandling med midostaurin i første linje. Dette skyldes, at midostaurin, som er dansk standardbehandling på førstelinje, også targeterer FLT3-tyrosinkinase samt en række andre kinaser, og at der derfor kan være kliniske overvejelser forbundet med at anvende gilteritinib efter midostaurin. Fagudvalget ønsker, at ansøger leverer data, der tillader en kvalitativ vurdering af, hvorvidt tidligere behandling med midostaurin påvirker den kliniske effekt af gilteritinib.

I alt 32 patienter i gilteritinibarmen og 14 patienter i kemoterapiarmen havde modtaget forudgående behandling med FLT3-inhibitorer sorafenib og midostaurin - hvoraf henholdsvis 13 og 8 patienter fik midostaurin.

Ansøger har indsendt analyse for overlevelse opdelt i forhold til, om patienter havde fået FLT-3-inhibitorer tidligere. Data ses herunder og findes i EPAR [16].



Parameter Category/ Statistics	Gilteritinib 120 mg	Chemotherapy	Hazard Ratio
<b>Overall Survival, events/N (%), [Median Months]</b>			
Prior FLT3-inhibitor - yes	26/32 (81.3) [6.5]	11/14 (78.6) [4.7]	0.705 (0.346, 1.438)
Prior FLT3-inhibitor - no	145/215 (67.4) [9.6]	79/110 (71.8) [6.0]	0.620 (0.470, 0.818)

I begge disse subgrupper var effekten til fordel for gilteritinib, og estimatet for hazard ratio for gruppen, der tidligere har fået FLT3-inhibitors, er ikke anderledes end for den samlede gruppe.

#### Tidligere allogen stamcelletransplantation

Fagudvalget ønsker i deres vurdering af den kliniske merværdi af gilteritinib at kommentere på den kliniske effekt på baggrund af tidligere allogen stamcelletransplantation. Dette skyldes, at transplanterede donorceller kan have et helbredende potentiale i samspil med en ny terapiform. Derfor ønsker fagudvalget, at ansøger leverer data, der tillader en kvalitativ vurdering af, hvorvidt tidligere allogen stamcelletransplantation påvirker den kliniske effekt af gilteritinib.

I ADMIRAL havde 19,9 % af patienterne modtaget allogen stamcelletransplantation, som tidligere AML-behandling; 48/247 (19,4 %) i gilteritinibarmen og 26/124 (21,0 %) i kemoterapiarmen. Ansøger har indsendt analyser for samlet overlevelse og CR opdelt på patienter, som tidligere har/ikke har fået tidligere allogen stamcelletransplantation. Data findes herunder og i EPAR [16].

Parameter Category/ Statistics	Gilteritinib 120 mg	Chemotherapy	Hazard Ratio / Risk difference % points (95 % CI)
<b>Overall Survival, Median Months</b>			
Received prior HSCT	8.3	4.0	0.480 (0.274, 0.840)
Did not receive prior HSCT	9.6	6.0	0.684 (0.511, 0.917)
<b>Complete response (CR) events/N</b>			
Received prior HSCT	17/48 (35.4)	3/26 (11.5)	23.9 (2.6, 45.1)
Did not receive prior HSCT	35/199 (17.6)	10/98 (10.2)	7.4 (-1.4, 16.1)

HSCT= hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Fagudvalget vurderer, at der ses en effekt på overlevelse i begge grupper. Effekten på CR ser ud til at numerisk større i patienter, som tidligere har fået allogen stamcelletransplantation.

#### Lav- vs. højintensiv kemoterapi

Fagudvalget ønsker i deres vurdering af den kliniske merværdi af gilteritinib at kommentere på den kliniske effekt af gilteritinib overfor hhv. lav- vs. højintensiv kemoterapi. I Danmark vil patienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi, heller ikke være kandidater til efterfølgende allogen stamcelletransplantation, f.eks. pga. dårlig helbredstilstand. Således vil disse patienter ikke have mulighed for at blive langtidsoverlevende, og formålet med behandlingen af disse patienter er palliation og evt. livsforlængelse. Dette er anderledes for patienter, som behandles med kurativ intention, hvor overlevelse er hovedformålet med behandlingen. Derfor mener fagudvalget, at det er vigtigt at se, om effekten af gilteritinib



er anderledes sammenlignet med lav- vs. højdosiskemoterapi.

I ADMIRAL-studiet var 60,4 % af ITT-populationen præselekeret til at få højdosiskemoterapiregime. Ansøger har indsendt analyser for samlet overlevelse og CR opdelt på patienter, som var præselekeret til hhv. lavdosis- og højdosiskemoterapi. Data ses herunder og findes i EPAR [16].

Parameter Category/ Statistics	Gilteritinib 120 mg	Chemotherapy	Hazard Ratio / Risk difference % points (95 % CI)
<b>Overall Survival, events/N (%), [Median Months]</b>			
<b>High-intensity</b>	96/149 (64.4) [10.5]	52/75 (69.3) [6.9]	0.663 (0.471, 0.932)
<b>Low-intensity</b>	75/98 (76.5) [6.4]	38/49 (77.6) [4.7]	0.563 (0.378, 0.839)
<b>Complete response (CR) events/N</b>			
<b>High-intensity</b>	37/149 (24.8)	12/75 (16.0)	8.8 (-3.0, 20.6)
<b>Low-intensity</b>	15/98 (15.3)	1/49 (2.0)	13.3 (3.6, 22.9)

Der ses en effekt af gilteritinib på overlevelsen i begge grupper. Medianoverlevelsen og andel, der opnår komplet remission, er generelt bedre i gruppen, der var præselekeret til højdosiskemoterapi, hvilket er forventeligt grundet bedre helbredsstatus og mulighed for allogen stamcelletransplantation. Der foreligger ikke data for langtidsoverlevelse eller for transplantationsraten for disse subgrupper.

Fagudvalget vurderer, at ved kurativt potentiale er det klinisk meningsfuldt at bringe flere til remission og gå efter forbedret langtidsoverlevelse blandt andet ved at bygge bro til allogen stamcelletransplantation.

Fagudvalget vurderer, at i den rent palliative setting, hvor alternativet er lavdosiskemoterapi, er det ikke klinisk meningsfuldt at behandle med gilteritinib. Fagudvalget lægger vægt på, at den absolutte overlevelsesegevinst i gruppen er median 1,7 måned, og at der ikke er mulighed for langtidsoverlevelse i form af efterfølgende allogen stamcelletransplantation til disse patienter. Denne lille absolutte overlevelsesegevinst er ikke klinisk relevant og opvejer i disse patienter ikke den øgede mængde bivirkninger, der må forventes ved gilteritinib sammenlignet med lavdosiskemoterapi.

## 7 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at gilteritinib til behandling af recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation giver en lille merværdi sammenlignet med kemoterapi.

Fagudvalget lægger vægt på, at der er lille merværdi på overlevelse og komplet remission efterfulgt af allogen stamcelletransplantation. Der mangler evidens for, om gilteritinib øger langtidsoverlevelsen i form af helbredelse efter allogen stamcelletransplantation. Bivirkningsprofilen er håndterbar.

Der er ikke påvist overlevelsesegevinst for subgrupperne med ikkefavorabel cytogenetik og primær refraktær sygdom. I den rent palliative setting, hvor alternativet er lavdosiskemoterapi, er det ikke klinisk meningsfuldt at behandle med gilteritinib. Den lille absolutte overlevelsesegevinst (median 1,7 måneder) er ikke klinisk relevant og opvejer i disse patienter ikke den øgede mængde bivirkninger, der må forventes ved gilteritinib sammenlignet med lavdosiskemoterapi.

## 8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

## 9 Referencer

1. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2017;31(1):63–76.
2. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML). 2015.
3. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):934–46.
4. Statistik om akut myeloid leukæmi [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/nogletal/>
5. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram [www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk). Dansk Akut Leukæmi Database & Myelodysplastisk Syndrom Database National årsrapport 2017. 2018.
6. Santos FPS, Jones D, Qiao W, Cortes JE, Ravandi F, Estey EE, et al. Prognostic value of FLT3 mutations among different cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2011;117(10):2145–55.
7. Meyer SC, Levine RL. Translational implications of somatic genomics in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):e382-94.
8. Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters--an analysis of 3082 patients. *Blood.* 2008;111(5):2527–37.
9. Weis TM, Marini BL, Bixby DL, Perissinotti AJ. Clinical considerations for the use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;141:125–38.
10. Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1061–75.
11. Gorcea CM, Burthem J, Tholouli E. ASP2215 in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: background and design of the ADMIRAL trial. *Future Oncol.* 2018;14(20):1995–2004.
12. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Xospata. 2019.
13. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia.* 2015;29(3):548–55.
14. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2008;111(5):2776–84.
15. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1728–40.
16. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment report (EPAR) - Xospata. 2019.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Jan Maxwell Nørgaard Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
Jan Maxwell Nørgaard (dobbelmandat) Overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen Overlæge	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch Overlæge, forskningsgruppeleder	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv Overlæge	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Kan ikke udpege</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Birgitte Klug Albertsen* Overlæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen* Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
<i>Kan ikke udpege</i>	Danske Patienter

\*Har ikke deltaget i denne vurdering.

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
 Dampfærgevej 27-29, 3. th.  
 2100 København Ø  
 + 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 11 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	26. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 12 Bilag 1: Evidensens kvalitet

### 12.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	<b>Risiko for bias i randomiseringsprocessen</b>	<b>Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)</b>	<b>Manglende data for effektmål</b>	<b>Risiko for bias ved indsamlingen af data</b>	<b>Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres</b>	<b>Overordnet risiko for bias</b>
ADMIRAL	Lav	Lav	Lav	Høj	Lav	Lav

## 12.2 GRADE-profil

### Klinisk spørgsmål 1

#### Gilteritinib sammenlignet med salvage kemoterapi

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Gilteritinib	Kemoterapi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

#### Overlevelse (follow up: median 17,8 months)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	171/247 (69.2 %)	76/124 (61.3 %)	<b>HR 0.64</b> (0.49 to 0.83)	<b>158 fewer per 1,000</b> (from 241 fewer to 68 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	------------------	-----------------	----------------------------------	------------------------------------------------------------	-------------	----------

#### Komplet remission (follow up: median 17,8 months)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	52/247 (21.1 %)	13/124 (10.5 %)	<b>RR 2.01</b> (1.14 to 3.54)	<b>106 more per 1,000</b> (from 15 more to 266 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---------------------------------------------------------	------------------	-----------

#### Transplantationrate (follow up: median 17,8 months)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	63/247 (25.5 %)	19/124 (15.3 %)	<b>RR 1.66</b> (1.05 to 2.65)	<b>101 more per 1,000</b> (from 8 more to 253 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--------------------------------------------------------	------------------	-----------

#### Livskvalitet - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

#### Grad 3-4 uønskede hændelser

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Gilteritinib	Kemoterapi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	233/246 (94.7 %)	94/109 (86.2 %)	<b>RR 1.20</b> (1.01 to 1.19)	<b>172 more per 1,000</b> (from 9 more to 164 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

**CI:** Konfidensinterval; **RR:** Risk ratio.

Forklaring:

- a. Kun ét studie indgår i vurderingen af dette effektmål.
- b. Fagudvalget havde også bedt om langtidsoverlevelse ved 3 eller 2 år.



Application for the assessment of clinically added value of Xospata (gilteritinib) for the treatment of adult patients who have relapsed or refractory (R/R) acute myeloid leukaemia (AML) with a FLT3 mutation

## Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	6
4	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies .....	7
4.2	Main characteristics of included studies .....	7
5	Clinical questions.....	8
5.1	What is the clinical added value of gilteritinib compared to chemotherapy to patients with refractory or relapsed acute myeloid leukaemia with FLT3 mutations? .....	8
5.1.1	Presentation of relevant studies .....	8
5.1.2	Results per study .....	10
5.1.3	Comparative analyses.....	10
6	Other considerations .....	15
6.1	Treatment duration with gilteritinib .....	15
6.2	Treatment with gilteritinib after transplantation.....	15
6.3	Cytogenetic risk stratification.....	16
6.4	Previous treatment with midostaurin .....	18
6.5	Previous stem-cell transplantation.....	19
6.6	Low vs. high-intensive chemotherapy.....	20
7	References.....	22

## 1 Basic information

**TABLE 1 CONTACT INFORMATION**

Name	Samra Skrijelj
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 2674 5536
E-mail	samra.skrijelj@astellas.com
Name	Kamilla Nørgaard
Title	Health Economics and Outcomes Research Manager
Area of responsibility	Health economics and outcomes research
Phone	+45 4062 8958
E-mail	Kamilla.norgaard@astellas.com
Name	Elisabet Oladottir
Title	Nordic Medical Advisor Hematology
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 2175 8595
E-mail	Elisabet.oladottir@astellas.com

**TABLE 2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL**

Proprietary name	Xospata
Generic name	Gilteritinib
Marketing authorization holder in Denmark	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holland
ATC code	L01XE54
Pharmacotherapeutic group	Protein kinase-inhibitor
Active substance(s)	Gilteritinib
Pharmaceutical form(s)	Film-coated tablets
Mechanism of action	Gilteritinib fumarate is a FLT3 and AXL inhibitor. Gilteritinib inhibits FLT3 receptor signalling and proliferation in cells exogenously expressing FLT3 including FLT3-ITD, FLT3-D835Y, and FLT3-ITD-D835Y, and it induced apoptosis in leukemic cells expressing FLT3-ITD.
Dosage regimen	The recommended dose of gilteritinib is 120 mg (three 40 mg tablets) taken orally once daily with or without food.  Xospata may be re-initiated in patients following haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Xospata is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (AML) with a FLT3 mutation
Other approved therapeutic indications	None
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	Not applicable
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Each blister pack contains 84 film-coated tablets. Each film-coated tablet contains 40 mg gilteritinib (as fumarate).
Orphan drug designation	Orphan designation EU/3/17/1961 adopted on March 13, 2019

## 2 Abbreviations

ACR	Assumed Comparator Rate
AE	Adverse Event
AML	Acute myeloid leukaemia
ANC	Absolute neutrophil count
BFI	Brief Fatigue Inventory
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence interval
CR	Complete remission
CRc	Composite complete remission
CRh	Complete remission with partial hematological recovery
CRI	Complete remission with incomplete hematologic recovery
CRp	Complete remission with incomplete platelet recovery
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC-QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30
EPAR	European public assessment report
EQ-5D	EuroQol Group-5 Dimension
FACIT-Dys-SF	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea- Short Forms
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia
FLAG-IDA	Fludarabine; cytarabine; idarubicin; G-CSF
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
GCSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GVHD*	Graft versus host disease
HR	Hazard rate
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation
IRT	interactive response technology
ITD	internal tandem duplication
ITT	intention to treat
IV	Intravenous
KM	Kaplan-Meier
LoDAC	Low dose cytarabine
MEC	Mitoxantrone; etoposide; cytarabine
NCI	National Cancer Institute
OS	Overall survival
PR	Partial remission
R/R	Relapsed/ refractory
RD	Risk difference
RR	Relative risk
SC	Subcutaneous
SD	Standard Deviation
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
VAS	Visual analogue scale

## Summary

**Introduction:** This application serves as the basis for the assessment of added clinical value of gilteritinib (Xospata®) for the treatment of adult patients who have relapsed or refractory (R/R) acute myeloid leukaemia (AML) with a FLT3 mutation

**Method:** A systematic literature search resulted in one phase III randomized open label clinical trial that evaluates the efficacy and safety of gilteritinib in the R/R AML indication in comparison to salvage chemotherapy. This study (ADMIRAL) was used to provide comparative evidence needed to answer the clinical questions in the Medicine Council protocol. Not all of the measures requested in the protocol were available in the literature or the gilteritinib EPAR, hence, *de novo* analysis of patient level data and calculations based on statistics reported in the publication were included.

**Results:** The ADMIRAL study showed that the median overall survival was significantly longer for patients in the gilteritinib arm compared to those in the salvage chemotherapy arm (9.3 months vs. 5.6 months; two-sided  $P < 0.001$ ). The hazard ratio for death with gilteritinib as compared with salvage chemotherapy was 0.64 (95% CI: 0.49; 0.83). 12-month survival in the salvage chemotherapy arm was low (16.7%) but more than doubled in patients receiving gilteritinib (37.1%  $p < 0.0001$ ).

A consistent pattern of longer survival, with gilteritinib than with chemotherapy was noted across multiple subgroups, including the high-intensity and low-intensity chemotherapy cohorts, and subgroups defined by prior HSCT status, cytogenetic risk status at baseline, and prior exposure to FLT3-inhibitors.

Patients treated with gilteritinib also achieved a higher response rate compared to patients treated with salvage chemotherapy. More patients on gilteritinib treatment achieved complete remission compared to patients treated with salvage chemotherapy (21.1% and 10.5%, respectively).

A higher percentage of patients underwent HSCT in the gilteritinib arm than in the salvage chemotherapy arm (25.5% [63 of 247 patients] vs. 15.3% [19 of 124 patients]). It should be noted that the overall survival advantage for gilteritinib was maintained when survival data were censored at the time of transplantation (HR: 0.58; 95% CI: 0.43; 0.76).

The toxicity profile was manageable.

**Conclusion:** Gilteritinib is a clinically effective and generally well tolerated treatment option for patients with R/R AML with a FLT3 mutation. It represents an important treatment option for patients who currently have a poor prognosis and whom do not have access to effective treatment options.

### 3 Literature search

#### *Databases and search strategy*

A systematic literature search was conducted in accordance with the Medicine Council protocol for gilteritinib in R/R AML with a FLT3 mutation. [1]

The search was carried out January 14, 2020 in MEDLINE and CENTRAL with the purpose of identifying full text publication of randomized controlled trials of gilteritinib used in the treatment of R/R AML with a FLT3 mutation. Details on the search, the screening of references (including PRISMA flowchart), and selection of publications are available in Appendix A. Excluded full text publications are listed in Appendix B.

#### 3.1 Relevant studies

The ADMIRAL clinical trial was identified as the only study of relevance for the assessment of added clinical value of gilteritinib in R/R AML with a FLT3 mutation.

**TABLE 3 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT**

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. <b>Perl A, Martinelli G, Cortes J, Neubauer A, Berman E et al.</b> N Engl J Med 2019;381:1728-40.	ADMIRAL	NCT02421939	Oct 2015 - Dec 2020

#### 3.2 Main characteristics of included studies

The ADMIRAL study is presented in section 5.1.1.

## 4 Clinical questions

### 4.1 What is the clinical added value of gilteritinib compared to chemotherapy to patients with refractory or relapsed acute myeloid leukaemia with FLT3 mutations?

#### 4.1.1 Presentation of relevant studies

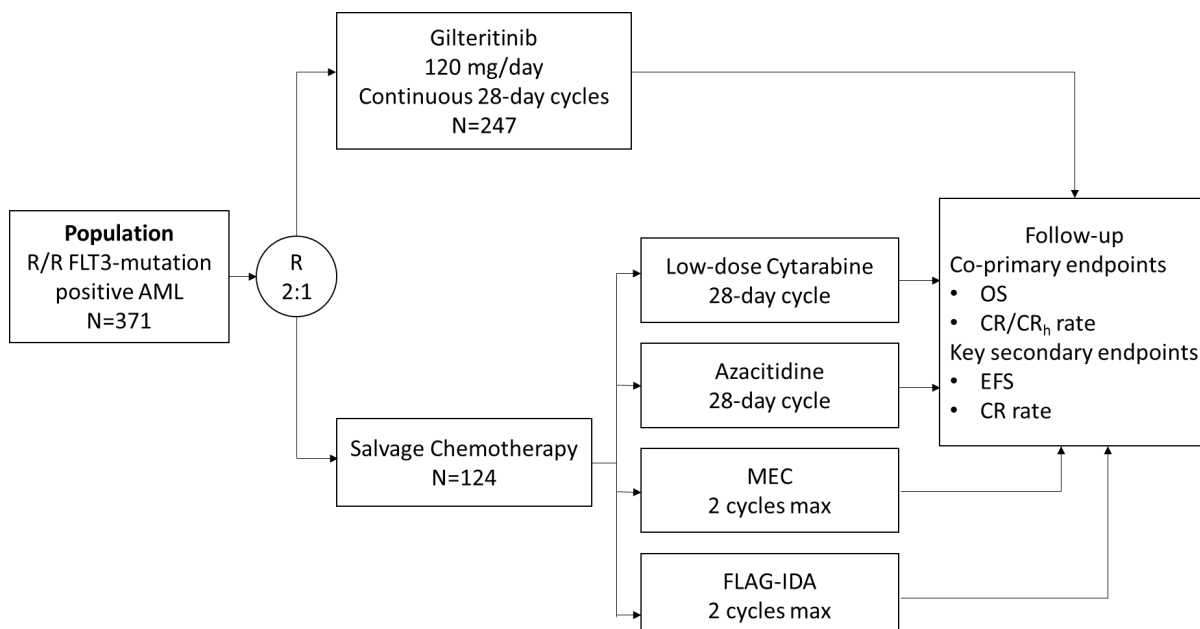
The literature search identified one relevant clinical study comparing gilteritinib to chemotherapy (ADMIRAL). The study is described below. Additional study characteristics are presented in Table A.5.

ADMIRAL is a Phase III, open-label, multicentre, randomised study conducted in adults with relapsed or refractory AML and a FLT3 mutation. In ADMIRAL gilteritinib was compared with investigator's choice from specified salvage chemotherapies.

Participants entered a screening period up to 14 days prior to the start of treatment. Prior to randomization, the site investigator preselected a salvage chemotherapy regimen for each patient; options for salvage chemotherapy were low-dose cytarabine (LoDAC); azacitidine; MEC induction chemotherapy (mitoxantrone, etoposide and intermediate-dose cytarabine); or FLAG-IDA induction chemotherapy (fludarabine, high-dose cytarabine, and granulocyte colony-stimulating factor [GCSF] with idarubicin).

Eligible patients were randomised in a 2:1 ratio to gilteritinib or salvage chemotherapy (Figure 1) and randomisation was stratified by response to first-line AML therapy and preselected salvage chemotherapy.

**FIGURE 1. STUDY DESIGN (ADMIRAL)**



**Abbreviations:** AML: acute myeloid leukaemia; CR: complete remission; CR<sub>h</sub>: complete remission with partial haematologic recovery; EFS: event-free survival; FLAG Ida: fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, idarubicin; FLT3: FMS-like tyrosine kinase-3; MEC: mitoxantrone, etoposide, cytarabine; OS: overall survival; R/R: relapsed or refractory



Gilteritinib or chemotherapy was administered in 28-day cycles.

**Intervention:** Gilteritinib 120mg/day orally (single dose of 3 x 40mg tablets) administered continuously in 28-days cycles (N=247). Patients who responded to treatment and proceeded to HSCT remained in the study and could resume gilteritinib therapy 30-90 days after transplant if they had engraftment and no uncontrolled complications.

**Comparator:** Investigator's choice of salvage chemotherapy in the form of any one of the following regimens administered in 28-day cycles (N=124):

- Low dose cytarabine (20mg twice-daily SC or IV injections for 10 days)
- Azacitidine (75mg/m<sup>2</sup> daily SC or IV injections for 7 days)
- MEC (mitoxantrone 8mg/m<sup>2</sup> per day, etoposide 100mg/m<sup>2</sup> per day, cytarabine 1,000mg/m<sup>2</sup> per day, all administered via IV injection for 5 days on days 1 through 5)
- FLAG-Ida (fludarabine 30mg/m<sup>2</sup> per day and cytarabine 2,000mg/m<sup>2</sup> per day, both administered via IV injection for 5 days on days 2 through 6; G-CSF 300 µg/m<sup>2</sup> per day administered via SC or IV injection for 5 days on days 1 through 5; idarubicin 10mg/m<sup>2</sup> per day administered via IV injection for 3 days on days 2 through 4)

In the following, MEC and FLAG-IDA are considered 'high-intensity' chemo-regimens and other options 'low-intensity'. Each regimen was selected by the local investigator before randomisation.

Patients receiving high-intensity chemotherapy were assessed for response on or after day 15 to determine the need for a second induction cycle; response was measured on day 1 of cycle 2. Gilteritinib or low-intensity chemotherapy was administered until documentation of a lack of clinical benefit or the occurrence of toxic effects or other discontinuation criterion as defined in the protocol. Responses to gilteritinib or low-intensity chemotherapy were assessed on day 1 of cycles 2 and 3 and every two to three cycles thereafter. No crossover between treatment groups was permitted.

After treatment discontinuation, patients had a either a pre-HSCT or end of treatment visit within 7 days after treatment discontinuation, followed by a 30-day follow-up. After which the patients entered the long-term follow-up period for collection of patient-reported outcomes, subsequent AML treatment, remission status and survival (cause of death and date of death). The long-term follow-up was every 3 months, for up to 3 years from the patient's end of treatment visit.

The two primary end points were overall survival and the percentage of patients who had complete remission with full or partial hematologic recovery (CR/CRh).

Secondary end points include event free survival, percentage of patients with CR, CRh, composite complete remission (CRc), transplantation rate, adverse events and the Brief Fatigue Inventory (BFI). Other patient reported outcomes (than BFI) were collected as explorative endpoints only.

Overall survival, event free survival, complete remission, and other end points were evaluated in the final analysis. Best response was noted at any postbaseline visit. Treatment response was assessed with the use of modified International Working Group criteria.[2]

Safety was assessed by evaluating the incidence of adverse events, including evaluation of vital signs, and results from clinical laboratory tests, electrocardiograms, and ophthalmologic examinations.

Screening closed on 20 Feb 2018, with a total of 371 patients randomized. Date of final analysis that was planned to be performed when 258 death events had been observed. At the data cutoff date (17 Sep 2018), the median follow-up for OS was 17.8 months.

#### 4.1.2 Results per study

With only one relevant study, the results are presented in section 5.1.3.

#### 4.1.3 Comparative analyses

##### Overall survival

OS				
Definition	OS was defined as the time from the date of randomisation until the date of death from any cause (death date – randomisation date + 1). For a patient who was not known to have died by the end of study follow-up, OS was censored at the date of last contact (date of last contact – randomized date + 1). The date of last contact was the latest date that the patient was known to be alive by the cut-off date. The last contact date was derived for patients alive at the analysis cut-off date. Patients with a last contact date beyond the analysis cut-off date were censored at the analysis cut-off date			
Methods	<p>The primary analysis of OS was based on the ITT. The 1-sided P-value for the hypothesis testing was performed using the stratified log-rank test (primary test) with strata (per IRT) to control for response to first-line AML therapy and preselected salvage chemotherapy. Analysis was based on the September-17-2018 data cut.</p> <p>Hazard Ratio (HR) and 95% CI was estimated using Cox proportional hazards model in a stratified analysis†.</p> <p>Survival rate and 95% CI were estimated using Kaplan-Meier method and Greenwood formula. The pointwise 95% confidence interval was calculated using the normal approximation with variance estimated by Greenwood formula.</p> $\hat{var} \left[ \hat{S}_1(\text{xx}) - \hat{S}_2(\text{xx}) \right] = \hat{var}_{Greenwood} \left[ \hat{S}_1(\text{xx}) \right] + \hat{var}_{Greenwood} \left[ \hat{S}_2(\text{xx}) \right]$			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval [p-value]
HR	Gilteritinib	247 (171 events / 76 censored)	0.64	95% CI: 0.49; 0.83 [<0.001]
	Salvage chemo	124 (90 events / 34 censored)		
3-year survival (percentage)	Gilteritinib	247 (0 at risk)	Not evaluated	95% CI: Not evaluated
	Salvage chemo	124 (0 at risk)	0	95% CI: Not evaluated
	Difference (percentage points)*			Not evaluated
	Gilteritinib	247 (11 at risk)	19.0	95% CI: 12.8; 26.0

2-year survival (percentage)	Salvage chemo	124 (5 at risk)	13.8	95% CI: 7.5; 22.0
	Difference (percentage points)*		5.2	95% CI: -1.7; 12.1
1-year survival (% patients)	Gilteritinib	247 (64 at risk)	37.1	95% CI: 30.7; 43.6
	Salvage chemo	124 (13 at risk)	16.7	95% CI: 9.9; 25.0
	Difference (percentage points)*		20.4	95% CI: 13.5; 27.3
Median survival (months)	Gilteritinib	247	9.3	95% CI: 7.7; 10.7
	Salvage chemo	124	5.6	95% CI: 4.7; 7.3
	Difference (months)		3.7	Not applicable

Abbreviations: AML acute myeloid leukaemia; CI confidence interval; HR Hazard Ratio; IRT: interactive response technology; ITT intention to treat; OS overall survival

\* Differences between treatment arms (with 95% confidence intervals) was calculated solely for the purpose of this application and have not previously been published.

† Randomisation was stratified by response to first-line AML therapy (relapse within 6 months after allogeneic HSCT, relapse after 6 months after allogeneic HSCT, primary refractory without HSCT, relapse within 6 months after CRc and no HSCT, relapse after 6 months after CRc and no HSCT) and preselected salvage chemotherapy (high or low intensity chemo)

Source: Where nothing else is state results are reproduced from Perl et al (2019)[3]

At the time of the primary efficacy analysis, the median duration of follow-up for overall survival was 17.8 months. The median overall survival was significantly longer among patients in the gilteritinib arm than among those in the salvage chemotherapy arm (9.3 months vs. 5.6 months; two-sided  $P < 0.001$ ). The hazard ratio for death with gilteritinib as compared with salvage chemotherapy was 0.64 (95% CI: 0.49; 0.83). It should be noted that the overall survival advantage for gilteritinib was maintained when survival data were censored at the time of transplantation (HR: 0.58; 95% CI: 0.43; 0.76).

The overall survival data from ADMIRAL was still immature for estimating long-term survival with no patients at risk at three years and only 16 patients at risk 2 years after entry into the trial. The Kaplan-Meier estimate for two-year survival was 19.0% and 13.8% for the gilteritinib arm and salvage chemotherapy arm, respectively.

It should be noted, that the percentages of patients who were alive at 1 year were 37.1% in the gilteritinib arm and 16.7% in the chemotherapy arm (an increase of 20.4 percentage points (95% CI: 13.5; 27.3)).

### Remission and transplantation

Complete remission					
Definition	Antileukemic response to treatment was assessed with the use of modified International Working Group criteria[2].				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Definition</th> <th>Description</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Complete Remission (CR)</td> <td>For subjects to be classified as being in CR at a post-baseline visit, they must have bone marrow regenerating normal hematopoietic cells and achieve a morphologic leukaemia-free state and must have an ANC <math>\geq 1 \times 10^9/L</math> and platelet count <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> and normal marrow differential with <math>&lt; 5</math> percent blasts, and they will be RBC and platelet transfusion independent (defined as 1 week without RBC transfusion and 1 week without platelet transfusion). There should be no evidence of extramedullary leukemia</td> </tr> </tbody> </table>	Definition	Description	Complete Remission (CR)	For subjects to be classified as being in CR at a post-baseline visit, they must have bone marrow regenerating normal hematopoietic cells and achieve a morphologic leukaemia-free state and must have an ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ and platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ and normal marrow differential with $< 5$ percent blasts, and they will be RBC and platelet transfusion independent (defined as 1 week without RBC transfusion and 1 week without platelet transfusion). There should be no evidence of extramedullary leukemia
Definition	Description				
Complete Remission (CR)	For subjects to be classified as being in CR at a post-baseline visit, they must have bone marrow regenerating normal hematopoietic cells and achieve a morphologic leukaemia-free state and must have an ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ and platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ and normal marrow differential with $< 5$ percent blasts, and they will be RBC and platelet transfusion independent (defined as 1 week without RBC transfusion and 1 week without platelet transfusion). There should be no evidence of extramedullary leukemia				



	Complete Remission with Partial Hematologic Recovery (CRh)	At a post baseline visit, subjects will be classified as CRh if they have marrow blasts < 5 percent, partial haematologic recovery ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50 \times 10^9/L$ , no evidence of extramedullary leukemia and cannot be classified as CR		
	Complete Remission with Incomplete Platelet Recovery (CRp)	For subjects to be classified as being in CRp at a post-baseline visit, they must achieve CR except for incomplete platelet recovery ( $< 100 \times 10^9/L$ )		
	Complete Remission with Incomplete Haematologic Recovery (CRi)	For subjects to be classified as being in CRi at a post-baseline visit, they must fulfill all the criteria for CR except for incomplete haematological recovery with residual neutropenia $< 1 \times 10^9/L$ with or without complete platelet recovery. RBC and platelet transfusion independence is not required		
	Composite Complete Remission (CRc)	For subjects to be classified as being in CRc at a post-baseline visit, they must either achieve CR, CRp or CRi at the visit		
	Partial Remission (PR)	For subjects to be classified as being in PR at a post-baseline visit, they must have bone marrow regenerating normal haematopoietic cells with evidence of peripheral recovery with no (or only a few regenerating) circulating blasts and with a decrease of at least 50 percent in the percentage of blasts in the bone marrow aspirate with the total marrow blasts between 5% and 25%. A value of less or equal than 5% blasts is also considered a PR if Auer rods are present		
	Best response	Best response was defined as the best measured response to treatment for all post baseline visits (in the order of CR, CRp, CRi, PR, NR and not evaluable). Patients with best responses of CR, CRp, CRi or PR were considered responders. Patients who did not achieve at least a best response of PR were considered non-responders		
	Best response was noted at any postbaseline visit.			
	Transplantation events was defined as HSCT performed during the study period			
Methods	<p>All analyses of response and transplantations were performed in the ITT population. 95% confidence intervals for remission rates were estimated using exact method based on binomial distribution. Treatment differences in remission rates (gilteritinib minus salvage chemo) were adjusted based on pooled randomisation strata (response to first-line AML therapy and preselected salvage chemotherapy per IRT)<sup>†</sup>.</p> <p>95% confidence intervals for the transplantation rates were estimated using exact method based on binomial distribution and 95% confidence interval for treatment arm differences (gilteritinib minus salvage chemo) were asymptotic confidence limits using the normal approximation to the binomial distribution.</p> <p>Risk ratios have not been published and were calculated solely for this application using an unstratified approach with asymptotic log-normal 95% confidence intervals.</p>			
<b>Results</b>				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
<b>Complete remission (CR)</b>				
Risk Ratio*	Gilteritinib	247	2.01	95% CI: 1.14; 3.54
	Salvage chemo	124		
CR (% patients)	Gilteritinib	52/247	21.1	Not reported
	Salvage chemo	13/124	10.5	Not reported
	Difference (Percentage points)		10.6	95% CI: 2.80;18.40
<b>Composite Complete Remission (CRc)</b>				
Risk Ratio*	Gilteritinib	247	2.49	95% CI: 1.75; 3.55
	Salvage chemo	124		
CRc (% patients)	Gilteritinib	134/247	54.3	Not reported
	Salvage chemo	27/124	21.8	Not reported
	Difference (Percentage points)		32.5	95% CI: 22.3;42.6

Transplantation (The percentage of patients who underwent HSCT during the study period)				
Risk Ratio*	Gilteritinib	247	1.66	95% CI: 1.05; 2.65
	Salvage chemo	124		
Transplantation rate (% patients)	Gilteritinib	63/247	25.5	95% CI: 20.2; 31.4
	Salvage chemo	19/124	15.3	95% CI: 9.5; 22.5
	Difference (percentage points)		10.2	95% CI: 1.2; 19.1 [0.0333]

Abbreviations: AML acute myeloid leukaemia; CI confidence interval; HR Hazard Ratio; IRT: interactive response technology; ITT intention to treat; OS overall survival

\* Risk ratios between treatment arms (with 95% confidence intervals) was calculated solely for the purpose of this application and have not previously been published.

† Randomisation was stratified by response to first-line AML therapy (relapse within 6 months after allogeneic HSCT, relapse after 6 months after allogeneic HSCT, primary refractory without HSCT, relapse within 6 months after CRc and no HSCT, relapse after 6 months after CRc and no HSCT) and preselected salvage chemotherapy (high or low intensity chemo)

The comparative analysis for treatment response shows that more patients on gilteritinib treatment achieves complete remission compared to patients treated with salvage chemotherapy (21.1% and 10.5%, respectively; RR 2.01 (95% CI 1.14; 3.54)); an absolute risk difference of 10.6 percentage points (95% CI: 2.8; 18.4).

Furthermore, more patients achieved remission when applying the broader composite complete remission definition (complete remission or complete remission with incomplete platelet recovery or incomplete haematologic recovery). Composite Remission was achieved in 54.3% and 21.8%, respectively; a risk difference of 32.5 percentage points (95% CI: 22.3;42.6) and a relative risk ratio of 2.49 (95% CI: 1.75; 3.55).

More patients treated with gilteritinib underwent HSCT (25.5%) compared to patient treated with salvage chemotherapy (15.3%); an increase of 10.2 percentage points (95% CI 1.2; 19.1). The relative treatment effect was 1.66 (95% CI: 1.05; 2.65).

The calculated absolute treatment differences (RD) in Danish clinical practice are shown based on the assumed percentages patient achieving CR, CRc and HSCT in Danish clinical practice[1].

<b>Complete response (CR)</b>	
Assumed rate with current treatment (ACD)	30%
Relative treatment effect (RR)	RR: 2.01 (95% CI: 1.14; 3.54)
Expected treatment difference (percentage points) (RD)†	30.3 (95% CI: 4.2; 76.2)
<b>Composite complete response (CRc)</b>	
Assumed rate with current treatment	30%
Relative treatment effect (RR)	RR: 2.49 (95% CI: 1.75; 3.54)
Expected treatment difference (percentage points) (RD) †	44.7 (95% CI: 22.5; 76.5)
<b>Transplantation rate</b>	
Assumed rate with current treatment (ACD)	15%
Relative treatment effect (RR)	RR: 1.66 (95% CI: 1.05; 2.65)
Expected treatment difference (percentage points) (RD)†	10.0 (95% CI: 0.7; 24.8)

† Calculated as RD = ACD×RR-ACD [4]



## Adverse events

Adverse events of grade 3-4				
Definition	Number of patients with at least 1 treatment emergent adverse event of grade 3 to 4 according to National Cancer Institute (NCI)-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) guidelines (version 4.03). All adverse events collected that began within 30 days after taking the last dose of study drug were also counted as TEAEs, except for patients that had undergone HSCT without leaving the study and planned to resume gilteritinib treatment after HSCT. For these patients, TEAE was defined as AEs observed after starting administration of the study drug until the last dose before the pre-HSCT visit plus 30 days, and AEs that began after resumption of gilteritinib and within 30 days after the last dose of gilteritinib were also counted as TEAEs. Any AEs with onset dates completely missing were considered TEAEs in summaries			
Methods	The grade 3-4 incidences requested in the protocol have not been published. For the sole purpose of this application, the safety database has been revisited to establish grade 3-4 incidences and to estimate the required statistics.  The analysis was conducted in the safety population using an unstratified approach. 95% confidence intervals were estimated assuming normal distribution of incidence rates and log-normal distribution of RR.			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval
RR*	Gilteritinib	246	1.1	95% CI: 1.01; 1.19
	Salvage chemo	109		
Incidence (% patients)*	Gilteritinib	233/246	94.7	95% CI: 91.1; 97.2
	Salvage chemo	94/109	86.2	95% CI: 78.3; 92.1
	Difference		8.5	95% CI: 1.4; 15.5

\* Risk ratios, incidence rates and difference between treatment arms (with 95% confidence intervals) were calculated solely for the purpose of this application and have not previously been published.

The post-hoc analysis of grade 3-4 treatment emergent adverse events showed that the majority of patients will experience a grade 3-4 event irrespective of treatment allocation. A higher incidence was found among patients treated with gilteritinib compared to salvage chemo (94.7% vs 86.2%, risk difference 8.5 percentage points (95% CI: 1.4; 15.5). The resulting RR is 1.1 (95% CI: 1.01; 1.19).

It should be noted that the gilteritinib treated patients in the safety population were observed for much longer time (121.7 patient years) compared to chemotherapy treated patients (11.9 patient years). [5] Based on the overall assessment, the CHMP concluded that the toxicity of gilteritinib is manageable in the R/R AML patients with the most commonly occurring AEs generally being associated with the known pathophysiology of AML, and known toxicity from other TKIs. [5]

The calculated absolute treatment differences (RD) in Danish clinical practice are shown based on the assumed percentages patient having a grade 3-4 adverse event in Danish clinical practice[1].

Risk of at least 1 grade 3-4 adverse event	
Assumed risk with current treatment (ACD)	95%
Relative treatment effect (RR)	RR: 1.1 (95% CI: 1.01; 1.19)

Expected treatment difference (percentage points) (RD) <sup>†</sup>	9.5 (95% CI: 1.0; 18.1)
------------------------------------------------------------------------	-------------------------

<sup>†</sup> Calculated as RD = ACD×RR-ACD [4]

## EORTC-QLQ C-30

EORTC-QLQ C-30 was not collected in ADMIRAL. The Brief Fatigue Inventory (BFI) was collected as a secondary endpoint and EQ-5D, FACIT-Dys-SF and FACT-Leu were collected as exploratory endpoints. Data on the patient reported outcomes in ADMIRAL was not reported in Perl et al. [3] As reported in the EPAR, the change from baseline in BFI fatigue score, FACIT-Dys-SF and functional limitations subscales scores, FACT-Leu total score and dizziness and mouth sore subscales scores for cycle 2, day 1 were similar in the gilteritinib arm compared with the salvage chemotherapy arm. The median EQ-5D VAS change from baseline score was 0 for the gilteritinib arm and -3.0 for the salvage chemotherapy arm at cycle 2, day 1. The median utility change from baseline score was 0 for the gilteritinib arm and 0.1 for the salvage chemotherapy arm at cycle 2, day 1. For each of the 5 EQ-5D dimension scores, the majority of patients in both treatment arms reported no problem (score of 1) at baseline and at cycle 2, day 1. [5]

## 5 Other considerations

### 5.1 Treatment duration with gilteritinib

*The DMC protocol requests information and documentation on the duration of treatment of gilteritinib incl. information about the average duration of treatment for patients treated with gilteritinib.[1]*

In ADMIRAL, the overall median number of cycles of gilteritinib therapy received was 5 (range, 1 to 33).[3] The mean duration of exposure was 25.8 weeks (SD: 24.1) and the mean number of days with non-zero dosing was 172.7 (SD 162.7) equivalent to 24.7 weeks (EPAR, table 46).[5]

### 5.2 Treatment with gilteritinib after transplantation

*In addition, the DMC protocol requests information on which patients resumed treatment with gilteritinib after transplantation in the ADMIRAL trial, as well as how long this treatment is expected to continue. [1] Furthermore, evidence of the effect of gilteritinib after stem cell transplantation is requested. [1]*

In the ADMIRAL trial, gilteritinib could be resumed after HSCT if the following conditions were met [3]:

- Subject was between 30 - 90 days post HSCT
- Subject had successful engraftment as demonstrated by absolute neutrophil count (ANC)  $\geq$  500/mm<sup>3</sup> and platelets  $\geq$  20000/mm<sup>3</sup> without transfusions
- Subject did not have  $\geq$  grade 2 acute graft vs host disease (GVHD)
- Subject was in CRc

A total of 63 patients in the gilteritinib arm underwent HSCT in the ADMIRAL trial. The majority of patients continued gilteritinib post-HSCT (40/63, 63,5%). A total of 14 patients did not fulfil the criteria for re-initiation of gilteritinib and in 9 patients the reason for not reintroducing gilteritinib was not known [5].

It should be noted that the ADMIRAL trial was not designed to study the efficacy difference between patients resuming/not resuming gilteritinib treatment post-HSCT. However, a non-randomized post-hoc landmark analysis of post-HSCT survival in patients resuming gilteritinib vs. patients who did not resume

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

According to the SmPC, treatment with gilteritinib should continue until the patient is no longer clinically benefiting or until unacceptable toxicity occurs. [7] The ADMIRAL study protocol did not prespecify the length of gilteritinib treatment Post-HSCT. Therefore, we do not have data to support a specific recommendation on the treatment duration Post-HSCT. Input from Nordic clinicians collected by Astellas at an advisory board stated that if the disease has not returned during year 2 or 3 the probability of the recurrence of disease is low. Patients alive after that timepoint could be seen as effectively cured. The clinicians expected that post-HSCT treatment with gilteritinib in clinical practice would continue 1 to 2 years after HSCT.

### 5.3 Cytogenetic risk stratification

*For the assessment of the added clinical value of gilteritinib, the DMC Expert Committee wish to comment on the clinical effect based on patients' cytogenetic risk profile. For this purpose, the applicant is requested*



to provide data, allowing a qualitative assessment of whether the cytogenetic profile (divided into stages: favorable, intermediate and adverse) affects the clinical efficacy of gilteritinib. [1]

A majority of patients were characterized with intermediate cytogenetic risk (73.0%, 271/371); 10.0% of patients were characterized with unfavourable cytogenetic risk (37/371); 1.3% were characterized with favourable cytogenetic risk (5/371) and 15.6% of patients had a cytogenetic risk status at baseline that could not be classified in either group (58/371) (Table 5).

**TABLE 4 CYTOGENETIC RISK STATUS AT BASELINE (ITT POPULATION), N (%)**

Characteristic	All (N=371)	Gilteritinib (N=247)	Salvage chemotherapy (N=124)
Favourable	5 (1.3)	4 (1.6)	1 (0.8)
Intermediate	271 (73.0)	182 (73.7)	89 (71.8)
Unfavourable	37 (10.0)	26 (10.5)	11 (8.9)
Other*	58 (15.6)	35 (14.2)	23 (18.5)

\*The category of "Other" includes those with cytogenetic risk status that cannot be categorized as favourable, intermediate or unfavourable. Source: EPAR table 28 [5]

Of the outcomes reported above in section 5.1, sub-group analysis with respect to cytogenetic risk status is available for overall survival (see Table 6). A graphical representation of the sub-group analyses for OS are available as a Forest plot in Perl et al. (2019) but not reproduced here for copyright reasons.[3]

**TABLE 5 OVERALL SURVIVAL BY CYTOGENETIC RISK STATUS. ITT POPULATION**

Parameter Category/ Statistics	Gilteritinib 120 mg	Salvage chemotherapy	Hazard Ratio‡	P-value§
<b>Overall Survival, events/N (%), [Median Months]†</b>				
Favourable	3/4 (75.0) [6.9]	1/1 [100] [4.6]	0.702 (0.062, 7.918)	0.7741
Intermediate	119/182 (65.4) [10.2]	63/89 (70.8) [6.1]	0.605 (0.444, 0.824)	0.0013
Unfavourable	22/26 (84.6) [6.7]	7/11 (63.6) [9.4]	1.630 (0.690, 3.848)	0.2585
Other	27/35 (77.1) [8.3]	19/23 (82.6) [3.4]	0.462 (0.254, 0.843)	0.0102

Abbreviation FLT3 FMS-like tyrosine kinase 3; ITT intention to treat

†Based on Kaplan-Meier estimates; ‡ Hazard ratio (HR) was estimated using unstratified Cox proportional hazards model. Assuming proportional hazards, an HR <1 indicates a reduction in hazard rate in favour of gilteritinib arm; §Based on log-rank test

Source: EPAR, table 40 [5]

Overall the subgroup analyses confirmed the magnitude and direction of treatment effects of gilteritinib with HR estimates in subgroups ranging from 0.462 to 1.630 and reaching statistical significance in patients with cytogenetic risk status 'intermediate' and 'other'. Most patients in ADMIRAL (73%) had intermediate risk status. The HR estimate for this subgroup was 0.605 (95% CI: 0.444; 0.824 [p=0.0013]) and median OS was 10.2 months in the gilteritinib arm compared to 6.1 months in the chemotherapy arm. The second largest subgroup had risk status 'Other' (HR 0.462, 95% CI: 0.254; 0.843 [p=0.0102]).

Patients with unfavourable risk appeared to do worse on gilteritinib than salvage chemotherapy with median OS: 6.7 months vs. 9.4 months, respectively, HR 1.630 (95% CI: 0.690;3.848 [p=0.2585]).

Although, these data suggest that patients with unfavourable cytogenetic risk status derive more clinical benefit from salvage chemotherapy than gilteritinib, the results should be interpreted with caution due to



small patient numbers involved (37/371 patients [10.0%] had unfavourable risk status) which is reflected in the large confidence intervals reported (0.690–3.848).

Only 5 patients had favourable risk status at baseline. The subgroup analysis showed a positive but statistically insignificant treatment effect (HR 0.702, 95% CI: 0.062;7.918 [p=0.7741]).

#### 5.4 Previous treatment with midostaurin

*In their assessment of the added clinical value of gilteritinib, the DMC Expert Committee wish to comment on the clinical effect compared to whether the patient previously has received first line midostaurin therapy. The applicant is requested to provide data that allows a qualitative assessment of whether prior treatment with midostaurin affects the clinical efficacy of gilteritinib. [1]*

There was not a lot of overlap between enrolment in ADMIRAL and the first-line approval of midostaurin in 2017, which therefore limited the number of patients who had been exposed to midostaurin. However, following a protocol amendment in 2016, midostaurin was included as the second permitted prior TKI treatment (in addition to sorafenib) to maximize the number of patients who received TKIs.

A total of 32 patients in the gilteritinib arm and 14 patients in the chemotherapy arm had received prior treatment with FLT3 inhibitors– of which 13 and 8 patients received midostaurin, respectively. Considering the overall sample size of gilteritinib (n=247) and chemotherapy (n=124) arms, the percentages of patients that received prior treatment with FLT3 inhibitors were similar between treatment arms. The median OS of patients receiving gilteritinib was 6.5 months in the group of patients who had received prior treatment with FLT3 inhibitors compared with 9.6 months in the group of patients who had not received prior treatment with FLT3 inhibitors. In the chemo arm, the median OS was 4.7 months for patients who had received prior treatment with FLT3 inhibitors compared with 6.0 months in the group of patients who had not received prior treatment with FLT3 inhibitors. When comparing gilteritinib with chemotherapy, the HR for patients with prior use of FLT3 inhibitors was 0.705 (95% confidence interval: 0.346, 1.438) (Table 3); the HR is comparable to that in the Intention to Treat population (0.637; 95% CI: 0.490, 0.830), but due to the much smaller patient numbers in the subgroup analysis, the CI is wider. Additionally, the complete remission (CR) rate in patients with prior FLT3 inhibitor use was 18.8% with gilteritinib, compared to 0% with salvage chemotherapy. The longer OS and higher CR rates seen with gilteritinib treatment compared to chemotherapy in patients previously treated with FLT3 inhibitors supports the use of gilteritinib in this patient population.

Table 7 shows the explorative subgroup analysis of OS by prior exposure to FLT3 inhibitors.

**TABLE 6 OVERALL SURVIVAL BY PRIOR USE OF FLT3 INHIBITOR. ITT POPULATION**

Parameter Category/ Statistics	Gilteritinib 120 mg	Chemotherapy	Hazard Ratio‡	P-value§
<b>Overall Survival, events/N (%), [Median Months]†</b>				
<b>Yes</b>	26/32 (81.3) [6.5]	11/14 (78.6) [4.7]	0.705 (0.346, 1.438)	0.3293
<b>No</b>	145/215 (67.4) [9.6]	79/110 (71.8) [6.0]	0.620 (0.470, 0.818)	0.0007

Abbreviation FLT3 FMS-like tyrosine kinase 3; ITT intention to treat

†Based on Kaplan-Meier estimates; ‡ Hazard ratio (HR) was estimated using unstratified Cox proportional hazards model. Assuming proportional hazards, an HR <1 indicates a reduction in hazard rate in favour of gilteritinib arm; §Based on log-rank test

Source: OS; EPAR, table 40 [5]



When comparing gilteritinib with chemotherapy, the hazard ratio for patients with prior use of FLT3 inhibitors was 0.705 (95% CI: 0.346; 1.438); the HR is comparable to that in the ITT analysis (0.637; 95% CI: 0.490, 0.830), but due to the much smaller patient numbers in the subgroup analysis, the CI is wider. [5]

The mechanism of resistance to midostaurin has not been clearly established. Additionally, midostaurin inhibits multiple kinases and the exact mechanism of action in combination with chemotherapy is not clear. Considering that midostaurin is a relatively weak FLT3 inhibitor as shown in the Plasma Inhibitor Activity assay [8], it would be expected that a significant fraction of relapsing or refractory acute myeloid leukemia (AML) patients should have FLT3 mutations. Although a small dataset, persistent or new FLT3-internal tandem duplication clones have been shown in 60% of the 25 patients who have relapsed after midostaurin. [9] Finally, preclinical data suggest that the AXL pathway may play a role in resistance to FLT3 inhibitors [10] and gilteritinib inhibits AXL in *in vitro* enzyme assays.

Based on the overall assessment of gilteritinib clinical efficacy, the CHMP concluded that exclusion of patients with prior FLT3 inhibitors from the indication was not considered necessary.[5]

## 5.5 Previous stem-cell transplantation

*For the assessment of the added clinical value of gilteritinib, the DMC Expert Committee wish to comment on the clinical effect of gilteritinib in patients with prior stem cell transplantation. The applicant is requested to provide data that allow a qualitative assessment of whether prior stem cell transplantation affects the clinical effect of gilteritinib. [1]*

In ADMIRAL, 19.9% of patient had received HSCT as previous AML therapy at enrolment in the study; 48/247 (19.4%) in the gilteritinib arm and 26/124 (21.0%) in the salvage chemotherapy arm. [3] Table 8 shows the overall survival and treatment response by transplantation status at baseline.

**TABLE 7 OVERALL SURVIVAL AND RESPONSE RATE BY TRANSPLANTATION STATUS AT BASELINE (ITT POPULATION)**

Parameter Category/ Statistics	Gilteritinib 120 mg	Chemotherapy	Hazard Ratio‡ / Risk difference % points (95% CI)
<b>Overall Survival, Median Months†</b>			
Received prior HSCT	8.3	4.0	0.480 (0.274, 0.840)
Did not receive prior HSCT	9.6	6.0	0.684 (0.511, 0.917)
<b>Complete response (CR) events/N</b>			
Received prior HSCT	17/48 (35.4)	3/26 (11.5)	23.9 (2.6, 45.1)
Did not receive prior HSCT	35/199 (17.6)	10/98 (10.2)	7.4 (-1.4, 16.1)

Abbreviation CI Confidence interval; CR complete response; IRT Interactive response technology; ITT intention to treat

†Based on Kaplan-Meier estimates; ‡ Hazard ratio (HR) was estimated using unstratified Cox proportional hazards model. Assuming proportional hazards, an HR <1 indicates a reduction in hazard rate in favour of gilteritinib arm

Source: Perl et al. (2019, table S4)[3]

The median OS in patients who received prior HSCT was 8.3 months with gilteritinib vs. 4.0 months with salvage chemotherapy (HR=0.480 [95% CI: 0.270; 0.084]). For patient who did not receive prior HSCT, the median OS was 9.6 with gilteritinib vs 6.0 months with salvage chemotherapy (HR=0.684 [95% CI: (0.511, 0.917)]). Treatment response (CR definition) was higher in the gilteritinib arm compared to salvage chemo irrespective of transplantation status at baseline. The risk difference in patients who had previously received transplantation was 23.9 percentage points (95% CI: 2.6; 45.1) and 7.4 percentages points (95% CI: -1.4; 16.1) in patient who did not receive HSCT prior to enrolment in the trial.

## 5.6 Low vs. high-intensive chemotherapy

*In the assessment of the added clinical value of gilteritinib, the DMC Expert Committee wish to comment on the clinical effects of gilteritinib compared to low and high-intensity chemotherapy, respectively.. Therefore, the DMC Expert Committee consider it important to see if the effect of gilteritinib is different in low vs. high-dose chemotherapy. [1]*

In ADMIRAL, before randomisation, chemotherapy was selected by the local investigator from four possible options:

High-intensity:

- mitoxantrone, etoposide, and cytarabine (MEC)
- fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA)

Low-intensity chemo:

- low-dose cytarabine
- azacytidine

The distribution of pre-selected regime at randomisation is shown in Table 9. Overall 60.4% of patients in the ITT population were selected for a high-intensity chemo regime.

**TABLE 8 PRE-SELECTED CHEMO-THERAPY REGIME (ITT POPULATION), N (%)**

Characteristic	All (N=371)	Gilteritinib (N=247)	Salvage chemotherapy (N=124)
High-intensity chemo	224 (60.4)	149 (60.3)	75 (60.5)
Low-intensity chemo	147 (39.6)	98 (39.7)	49 (39.5)

Source: Perl et al. (2019, table 1)[3]

Exploratory subgroup analyses are shown in Table 10. It should be noted that as per study design, patients in the high intensity chemotherapy group (60.3%, treated for 1-2 cycles) reached the long-term follow-up part (with no protocol required bone marrow or clinical and laboratory assessments) several months earlier than patients in the gilteritinib arm, who were treated until lack of clinical benefit. These differences both in frequency and type of follow-up lead to a lack of systematic documentation of response/relapse status beyond 1-2 months post randomisation in the high-intensity chemotherapy group.[5]

The subgroup analyses demonstrated that the hazard ratio for survival was 0.66 (95% CI: 0.47; 0.93) for patients in the high-intensity chemotherapy stratum and 0.56 (95% CI: 0.38; 0.84) for patients in the low-intensity chemotherapy stratum. [5]

For patients preselected for high-intensity chemotherapy and randomized to the gilteritinib and chemotherapy arms, the CR rates were 24.8% and 16%, respectively. The resulting risk difference is 8.8 percentage points (95% CI: -3.0; 20.6). For patients in the low-intensity chemotherapy stratum, the CR rates were 15.3% in the gilteritinib and 2.0% in the chemotherapy arm respectively (a risk difference of 13.3 percentage points; 95% CI: 3.6; 22.9).[3]



**TABLE 9 OVERALL SURVIVAL AND RESPONSE RATE BY PRESELECTED CHEMOTHERAPY (PER IRT). ITT POPULATION**

Parameter Category/ Statistics	Gilteritinib 120 mg	Chemotherapy	Hazard Ratio‡ / Risk difference % points (95% CI)	P-value
<b>Overall Survival, events/N (%), [Median Months]†</b>				
High-intensity	96/149 (64.4) [10.5]	52/75 (69.3) [6.9]	0.663 (0.471, 0.932)	0.0177§
Low-intensity	75/98 (76.5) [6.4]	38/49 (77.6) [4.7]	0.563 (0.378, 0.839)	0.0043§
<b>Complete response (CR) events/N</b>				
High-intensity	37/149 (24.8)	12/75 (16.0)	8.8 (-3.0, 20.6)	
Low-intensity	15/98 (15.3)	1/49 (2.0)	13.3 (3.6, 22.9)	

Abbreviation CI Confidence interval; CR complete response; IRT Interactive response technology; ITT intention to treat

†Based on Kaplan-Meier estimates; ‡ Hazard ratio (HR) was estimated using unstratified Cox proportional hazards model. Assuming proportional hazards, an HR <1 indicates a reduction in hazard rate in favour of gilteritinib arm; §Based on log-rank test

Source: OS; EPAR, table 40 [5] CR; Perl et al. (2019, table S4)[3]

Although based on explorative sub-group analyses, the results indicate that treatment effects in both strata were similar to those observed in the overall ITT population.

## 6 References

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af gilteritinib til behandling af patienter med relaps eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation. Medicinrådet; 2019 November.
2. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9.
3. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728-40.
4. Medicinrådet. Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser (version 2.4). 2018.
5. European Medicines Agency. Xospata. Assessment Report EMEA/H/C/004752/0000. CHMP; 2019 September 19.
6. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-64.
7. European Medicines Agency. Xospata. Summary Of Product Characteristics. 2019 November 8.
8. Theis F, Paschka P, Weber D, Gaidzik VI, Bullinger L, Teleanu M-V, et al. Pharmacodynamic Monitoring of the Efficacy of a Targeted Therapy with Midostaurin By Plasma Inhibitor Activity (PIA) Analysis in FLT3 -ITD Positive AML Patients within the AMLSG 16-10 Trial: A Study of the AML Study Group (AMLSG). *Blood*. 2015;126(23):2585-.
9. Schmalbrock LK, Cocciardi S, Dolnik A, Agrawal M, Theis F, Jahn N, et al. Clonal Evolution of FLT3 -ITD Positive AML in Patients Treated with Midostaurin in Combination with Chemotherapy within the Ratify (CALGB 10603) and AMLSG 16-10 Trials. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):182-.
10. Park IK, Mundy-Bosse B, Whitman SP, Zhang X, Warner SL, Bearss DJ, et al. Receptor tyrosine kinase Axl is required for resistance of leukemic cells to FLT3-targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(12):2382-9.
11. Usuki K, Sakura T, Kobayashi Y, Miyamoto T, Iida H, Morita S, et al. Clinical profile of gilteritinib in Japanese patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: An open-label phase 1 study. *Cancer Sci*. 2018;109(10):3235-44.
12. Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1061-75.

## Appendix A Literature search

### A.1 Literature search

The searches included the following concepts and was structured as follows:

- Full text publications of randomized clinical trials
- Gilteritinib AND Acute myeloid leukemia

The searches were undertaken in the databases shown in Table A.1 and full search strategies are presented in Table A.2 and Table A.3.

**TABLE A.1. DATABASES SEARCHED TO IDENTIFY STUDIES OF RELEVANCE**

Database / information source	Date of search
MEDLINE	14 <sup>th</sup> of January 2020
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	14 <sup>th</sup> of January 2020

**TABLE A.2. DETAILS OF MEDLINE SEARCH**

Set#	Searched for	Results
#1	"Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	54.041
#2	(acute[tiab] AND ((myelo*[tiab] OR nonlympho*[tiab]) AND (leukemia*[tiab] OR leukemia*[tiab]))) OR AML[tiab] OR ANLL[tiab]	63.259
#3	#1 OR #2	87.611
#4	"gilteritinib"[Supplementary Concept]	15
#5	gilteritinib[tiab] OR ASP-2215[tiab] OR ASP2215[tiab] OR "ASP 2215"[tiab] OR Xospata	71
#6	#4 OR #5	71
#7	#3 AND #6	66
#8	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	4.049.760
#9	#7 AND #8	29

**TABLE A.3. DETAILS OF CENTRAL SEARCH**

Set#	Searched for	Results
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	1396
#2	((acute AND (myelo* OR nonlympho*)) AND (leukemia* OR Leukaemia*)) OR AML OR ANLL):ti,ab,kw	6247
#3	#1 OR #2	6341
#4	(xospata)	0
#5	(Gilteritinib OR ASP-2215 OR ASP2215 OR "ASP 2215"):ti,ab,kw	39
#6	Search: #3 AND #5	38

#7	("conference abstract" or review):pt	184426
#8	(NCT*):au	147666
#9	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	277326
#10	#7 OR #8 OR #9	461867
#11	#6 AND #10	5

The database search results were loaded into EndNote bibliographic software. The records were deduplicated using several algorithms.

## A.2 Study Selection

The search results were assessed according to their relevance in providing information in relation to the review. Obviously irrelevant records, such as animal studies, commentaries and news items, and records on issues unrelated to the topic of interest were removed.

Full texts of potentially relevant studies were obtained and assessed in detail for relevance to the review's eligibility criteria. This produced a list of eligible and ineligible studies. Where results for one study were reported in more than one paper, all related papers were identified and grouped together to ensure that participants in individual studies were only included once.

Studies excluded after assessment of the full document are listed in an excluded studies table with the reasons for exclusion (Appendix B).

The detailed eligibility criteria are presented in Table A.4.

**TABLE A.4 ELIGIBILITY CRITERIA**

	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia, who are positive for FLT3-mutations	Studies with other populations than FLT3-positive refractory or relapsed AML
Intervention	120 mg gilteritinib continuously orally once daily as monotherapy	
Comparators	Salvage chemotherapy	
Outcomes	Overall survival Complete remission followed by transplantation Quality of life Adverse events and side effects	Studies which do not report at least one of the critical or important effect measures
Study Design	Randomized controlled studies Systematic literature reviews *	Other study designs than RCT/SLR
Limits	Full text publications	Conference proceeding and commentary

Abbreviations: RCT randomised controlled trial; SLR systematic literature research

\* SLR only used for hand-searching references

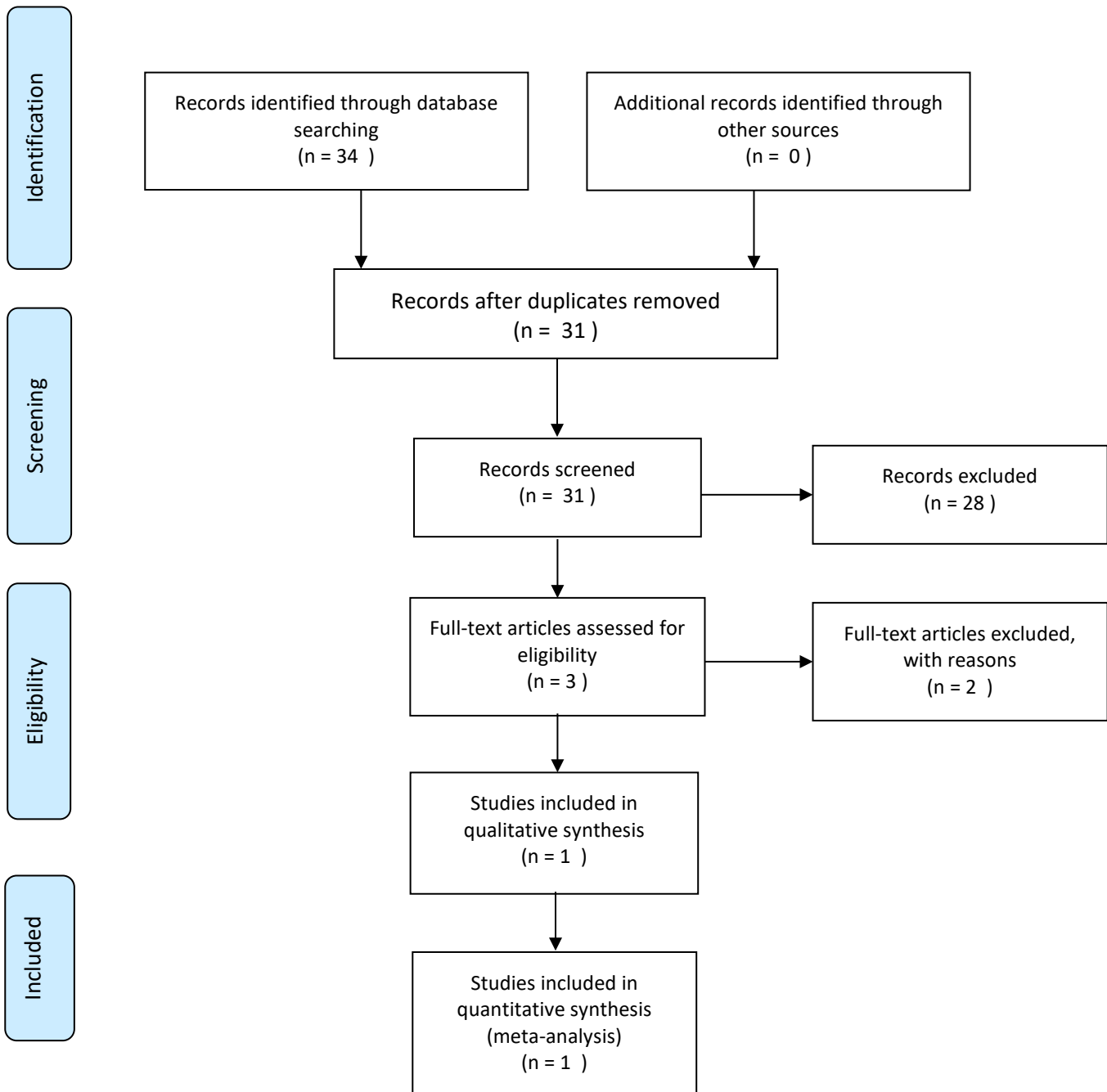
The PRISMA study flow diagram (Figure A.1) shows the number of records identified by the search and the numbers excluded at various selection stages.

No systematic literature reviews were identified. The search identified three publications reporting on three clinical trials [3, 11, 12] of gilteritinib. Two of these were phase 1-2 trials [11, 12] studying gilteritinib dosing in R/R AML but without a comparator arm and, hence, could not be used in the current assessment.



One publication reported on the ADMIRAL trial, a phase 3, randomised, controlled, parallel-arm study of gilteritinib in R/R AML FL3m patients compared to salvage chemo.[3] This study was used as the primary source for answering the scientific question. In addition, the EMA Assessment Report [5] was consulted in line with the protocol. [1]

FIGURE A.1 PRISMA DIAGRAM



## A.3 Main characteristics of included studies

TABLE A.5 MAIN STUDY CHARACTERISTICS

	ADMIRAL (Phase III) NCT02421939				
<b>Publication</b>	Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML Perl AE, G Martinelli, JE Cortes et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019;381(18):1728-40[3]				
<b>Objective</b>	To determine the clinical benefit and efficacy of gilteritinib in patients with FLT3-mutated AML who are refractory to or have relapsed after first-line treatment.				
<b>Study design</b>	Phase III, open-label, multicentre, randomised study that compared the efficacy and safety of gilteritinib to salvage chemotherapy				
	Eligible patients were randomised in a 2:1 ratio to gilteritinib or salvage chemotherapy. The site investigator preselected a salvage chemotherapy regimen for each patient prior to randomisation. Randomisation was stratified by response to first-line AML therapy (relapse within 6 months after allogeneic HSCT, relapse after 6 months after allogeneic HSCT, primary refractory without HSCT, relapse within 6 months after CRc and no HSCT, relapse after 6 months after CRc and no HSCT) and preselected salvage chemotherapy (high or low intensity chemo)				
	Countries: United States, United Kingdom, Germany, France, Spain, Italy, Belgium, Turkey, Poland, Canada, South Korea, Japan, Taiwan and Israel				
<b>Patients</b>	Patients ≥ 18 years with AML with FLT3 mutation who were either refractory to induction therapy or had relapsed after achieving remission with previous treatment (see inclusion/ exclusion criteria below)				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Inclusion</th> <th>Exclusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Subject has a diagnosis of primary acute myeloid leukemia (AML) or AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS) according to WHO classification (2008) as determined by pathology review at the treating institute and is refractory to or relapsed after first-line AML therapy (with or without hematopoietic stem cell transplant (HSCT))</li> </ul> <p><b>Refractory to first-line AML therapy is defined as:</b> Subject did not achieve complete remission/complete remission with incomplete hematologic recovery/complete remission with incomplete platelet recovery (CR/CRi/CRp) under initial therapy. A subject eligible for standard therapy must receive at least one cycle of an anthracycline containing induction block in standard dose for the selected induction regimen. A subject not eligible for standard therapy must have received at least one complete block of induction therapy seen as the optimum choice of therapy to induce remission for this subject.</p> <p><b>Untreated first hematologic relapse is defined as:</b> Subject must have achieved a CR/CRi/CRp (criteria as defined by [Cheson et al, 2003], see Section 5.3) with first line treatment and has hematologic relapse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Positive for FLT3 mutation in bone marrow or whole blood as determined by the central lab. A subject with rapidly proliferative disease and unable to wait for the central lab results can be enrolled based on a local test performed after completion of the last interventional treatment. Subjects can be enrolled from a local test result if they have any of the following FLT3 mutations: FLT3 internal tandem duplication (ITD), FLT3 tyrosine kinase domain (TKD)/D835 or FLT3- TKD/I836.</li> <li>Has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2.</li> <li>Eligible for pre-selected salvage chemotherapy.</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Subject was diagnosed as acute promyelocytic leukemia (APL).</li> <li>Subject has BCR-ABL-positive leukemia (chronic myelogenous leukemia in blast crisis).</li> <li>Subject has AML secondary to prior chemotherapy for other neoplasms (except for MDS).</li> <li>Subject is in second or later hematologic relapse or has received salvage therapy for refractory disease</li> <li>Subject has clinically active central nervous system leukemia.</li> <li>Subject has been diagnosed with another malignancy, unless disease-free for at least 5 years. Subjects with treated nonmelanoma skin cancer, in situ carcinoma or cervical intraepithelial neoplasia, regardless of the disease-free duration, are eligible for this study if definitive treatment for the condition has been completed. Subjects with organ-confined prostate cancer with no evidence of recurrent or progressive disease are eligible if hormonal therapy has been initiated or the malignancy has been surgically removed or treated with definitive radiotherapy.</li> <li>Subject has received prior treatment with ASP2215 or other FLT3 inhibitors (with the exception of sorafenib and midostaurin used in first-line therapy regimen as part of induction, consolidation, and/or maintenance).</li> <li>Subject has clinically significant abnormality of coagulation profile, such as disseminated intravascular coagulation (DIC).</li> <li>Subject has had major surgery within 4 weeks prior to the first study dose.</li> <li>Subject has radiation therapy within 4 weeks prior to the first study dose.</li> <li>Subject has congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) class 3 or 4, or subject with a</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Inclusion	Exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subject has a diagnosis of primary acute myeloid leukemia (AML) or AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS) according to WHO classification (2008) as determined by pathology review at the treating institute and is refractory to or relapsed after first-line AML therapy (with or without hematopoietic stem cell transplant (HSCT))</li> </ul> <p><b>Refractory to first-line AML therapy is defined as:</b> Subject did not achieve complete remission/complete remission with incomplete hematologic recovery/complete remission with incomplete platelet recovery (CR/CRi/CRp) under initial therapy. A subject eligible for standard therapy must receive at least one cycle of an anthracycline containing induction block in standard dose for the selected induction regimen. A subject not eligible for standard therapy must have received at least one complete block of induction therapy seen as the optimum choice of therapy to induce remission for this subject.</p> <p><b>Untreated first hematologic relapse is defined as:</b> Subject must have achieved a CR/CRi/CRp (criteria as defined by [Cheson et al, 2003], see Section 5.3) with first line treatment and has hematologic relapse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Positive for FLT3 mutation in bone marrow or whole blood as determined by the central lab. A subject with rapidly proliferative disease and unable to wait for the central lab results can be enrolled based on a local test performed after completion of the last interventional treatment. Subjects can be enrolled from a local test result if they have any of the following FLT3 mutations: FLT3 internal tandem duplication (ITD), FLT3 tyrosine kinase domain (TKD)/D835 or FLT3- TKD/I836.</li> <li>Has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2.</li> <li>Eligible for pre-selected salvage chemotherapy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subject was diagnosed as acute promyelocytic leukemia (APL).</li> <li>Subject has BCR-ABL-positive leukemia (chronic myelogenous leukemia in blast crisis).</li> <li>Subject has AML secondary to prior chemotherapy for other neoplasms (except for MDS).</li> <li>Subject is in second or later hematologic relapse or has received salvage therapy for refractory disease</li> <li>Subject has clinically active central nervous system leukemia.</li> <li>Subject has been diagnosed with another malignancy, unless disease-free for at least 5 years. Subjects with treated nonmelanoma skin cancer, in situ carcinoma or cervical intraepithelial neoplasia, regardless of the disease-free duration, are eligible for this study if definitive treatment for the condition has been completed. Subjects with organ-confined prostate cancer with no evidence of recurrent or progressive disease are eligible if hormonal therapy has been initiated or the malignancy has been surgically removed or treated with definitive radiotherapy.</li> <li>Subject has received prior treatment with ASP2215 or other FLT3 inhibitors (with the exception of sorafenib and midostaurin used in first-line therapy regimen as part of induction, consolidation, and/or maintenance).</li> <li>Subject has clinically significant abnormality of coagulation profile, such as disseminated intravascular coagulation (DIC).</li> <li>Subject has had major surgery within 4 weeks prior to the first study dose.</li> <li>Subject has radiation therapy within 4 weeks prior to the first study dose.</li> <li>Subject has congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) class 3 or 4, or subject with a</li> </ul>
Inclusion	Exclusion				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Subject has a diagnosis of primary acute myeloid leukemia (AML) or AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS) according to WHO classification (2008) as determined by pathology review at the treating institute and is refractory to or relapsed after first-line AML therapy (with or without hematopoietic stem cell transplant (HSCT))</li> </ul> <p><b>Refractory to first-line AML therapy is defined as:</b> Subject did not achieve complete remission/complete remission with incomplete hematologic recovery/complete remission with incomplete platelet recovery (CR/CRi/CRp) under initial therapy. A subject eligible for standard therapy must receive at least one cycle of an anthracycline containing induction block in standard dose for the selected induction regimen. A subject not eligible for standard therapy must have received at least one complete block of induction therapy seen as the optimum choice of therapy to induce remission for this subject.</p> <p><b>Untreated first hematologic relapse is defined as:</b> Subject must have achieved a CR/CRi/CRp (criteria as defined by [Cheson et al, 2003], see Section 5.3) with first line treatment and has hematologic relapse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Positive for FLT3 mutation in bone marrow or whole blood as determined by the central lab. A subject with rapidly proliferative disease and unable to wait for the central lab results can be enrolled based on a local test performed after completion of the last interventional treatment. Subjects can be enrolled from a local test result if they have any of the following FLT3 mutations: FLT3 internal tandem duplication (ITD), FLT3 tyrosine kinase domain (TKD)/D835 or FLT3- TKD/I836.</li> <li>Has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2.</li> <li>Eligible for pre-selected salvage chemotherapy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subject was diagnosed as acute promyelocytic leukemia (APL).</li> <li>Subject has BCR-ABL-positive leukemia (chronic myelogenous leukemia in blast crisis).</li> <li>Subject has AML secondary to prior chemotherapy for other neoplasms (except for MDS).</li> <li>Subject is in second or later hematologic relapse or has received salvage therapy for refractory disease</li> <li>Subject has clinically active central nervous system leukemia.</li> <li>Subject has been diagnosed with another malignancy, unless disease-free for at least 5 years. Subjects with treated nonmelanoma skin cancer, in situ carcinoma or cervical intraepithelial neoplasia, regardless of the disease-free duration, are eligible for this study if definitive treatment for the condition has been completed. Subjects with organ-confined prostate cancer with no evidence of recurrent or progressive disease are eligible if hormonal therapy has been initiated or the malignancy has been surgically removed or treated with definitive radiotherapy.</li> <li>Subject has received prior treatment with ASP2215 or other FLT3 inhibitors (with the exception of sorafenib and midostaurin used in first-line therapy regimen as part of induction, consolidation, and/or maintenance).</li> <li>Subject has clinically significant abnormality of coagulation profile, such as disseminated intravascular coagulation (DIC).</li> <li>Subject has had major surgery within 4 weeks prior to the first study dose.</li> <li>Subject has radiation therapy within 4 weeks prior to the first study dose.</li> <li>Subject has congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) class 3 or 4, or subject with a</li> </ul>				



- Subject must meet the following criteria as indicated on the clinical laboratory tests:
  - Serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase  $\leq 2.5 \times$  upper limit of normal (ULN)
  - Serum total bilirubin  $\leq 1.5 \times$  ULN
  - Serum creatinine  $\leq 1.5 \times$  ULN or an estimated glomerular filtration rate of  $> 50$  mL/min as calculated by the Modification of Diet in Renal Disease equation.
- Subject is suitable for oral administration of study drug.
- Female subject must either be of non-child bearing potential agree not to try to become pregnant during the study and for 180 days after the final study administration, have a negative urine pregnancy test at Screening, and, if heterosexually active, agree to consistently use highly effective contraception per locally accepted standards in addition to a barrier method starting at Screening and throughout the study period and for 180 days after the final study drug administration. Also must not donate ova.
- Female subject must agree not to breastfeed at Screening and throughout the study period and for 60 days after the final study drug administration
- Male subject and their female partners who are of childbearing potential must be using highly effective contraception per locally accepted standards in addition to a barrier method starting at Screening and continue throughout the study period and for 120 days after the final study drug administration. Male subject must not donate sperm starting at Screening and throughout the study period and 120 days after the final study drug administration.
- Subject agrees not to participate in another interventional study while on treatment
- history of congestive heart failure NYHA class 3 or 4 in the past, unless a screening echocardiogram performed within 3 months prior to study entry results in a left ventricular ejection fraction that is  $\geq 45\%$ .
- Subject requires treatment with concomitant drugs that are strong inducers of cytochrome P450 (CYP)3A.
- Subjects with mean of triplicate Fridericia-corrected QT interval (QTcF)  $> 450$  ms at Screening based on central reading.
- Subjects with Long QT Syndrome at Screening.
- Subjects with hypokalemia and hypomagnesemia at Screening (defined as values below lower limit of normal [LLN]).
- Subject requires treatment with concomitant drugs that are strong inhibitors or inducers of P glycoprotein (P-gp) with the exception of drugs that are considered absolutely essential for the care of the subject.
- Subject requires treatment with concomitant drugs that target serotonin 5-hydroxytryptamine receptor 1 (5HT1R) or 5-hydroxytryptamine receptor 2B (5HT2BR) or sigma nonspecific receptor with the exception of drugs that are considered absolutely essential for the care of the subject.
- Subject has an active uncontrolled infection.
- Subject is known to have human immunodeficiency virus infection.
- Subject has active hepatitis B or C, or other active hepatic disorder.
- Subject has any condition which makes the subject unsuitable for study participation.
- Subject has active clinically significant GVHD or is on treatment with systemic corticosteroids for GVHD.
- Subject has an FLT3 mutation other than the following: FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 or FLT3-TKD/I836

Source: <https://clinicaltrials.gov/>

<b>Treatments</b>	<p><b>Intervention:</b> Gilteritinib 120mg/day orally (single dose of 3 x 40mg tablets) administered continuously in 28-days cycles (N=247). Patients who responded to treatment and proceeded to HSCT remained in the study and could resume gilteritinib therapy 30-90 days after transplant if they had engraftment and no uncontrolled complications.</p> <p><b>Comparator:</b> Investigator's choice of salvage chemotherapy in the form of any one of the following regimens administered in 28-day cycles(N=124):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low dose cytarabine (20mg twice-daily SC or IV injections for 10 days)</li> <li>• Azacitidine (75mg/m<sup>2</sup> daily SC or IV injections for 7 days)</li> <li>• MEC (mitoxantrone 8mg/m<sup>2</sup> per day, etoposide 100mg/m<sup>2</sup> per day, cytarabine 1,000mg/m<sup>2</sup> per day, all administered via IV injection for 5 days on days 1 through 5)</li> <li>• FLAG-Ida (fludarabine 30mg/m<sup>2</sup> per day and cytarabine 2,000mg/m<sup>2</sup> per day, both administered via IV injection for 5 days on days 2 through 6; G-CSF 300µg/m<sup>2</sup> per day administered via SC or IV injection for 5 days on days 1 through 5; idarubicin 10mg/m<sup>2</sup> per day administered via IV injection for 3 days on days 2 through 4</li> </ul> <p>MEC and FLAG-IDA were considered 'high-intensity' chemo-regimens and other options 'low-intensity'. Each regimen was selected by the local investigator before randomisation</p>
-------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Baseline characteristics**

ADMIRAL (Phase III)  
NCT02421939

Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline for the ITT (Intention-to-Treat) population consisting of all the patients who underwent randomization. Percentages may not total 100 because of rounding.

Characteristic	All (N=371)	Gilteritinib (N=247)	Salvage chemotherapy (N=124)
<b>Age (years)</b>			
Median	62.0	62.0	61.5
Range	19.0-85.0	20.0-84.0	19.0-85.0
<b>Female. # (%)</b>	201 (54.2)	131 (53.0)	70 (56.5)
<b>Cytogenic risk status. # (%)</b>			
Favorable	5 (1.3)	4 (1.6)	1 (0.8)
Intermediate	271 (73.0)	182 (73.7)	89 (71.8)
Unfavorable	37 (10.0)	26 (10.5)	11 (8.9)
Unknown	58 (15.6)	35 (14.2)	23 (18.5)
<b>Previous therapy for AML. # (%)</b>			
Antracycline	311 (83.8)	205 (83.0)	106 (85.5)
FLT3 inhibitor	46 (12.4)	32 (13.0)	14 (11.3)
HSCT	74 (19.9)	48 (19.4)	26 (21.0)
<b>Response to first-line therapy before enrolment†. # (%)</b>			
Relapse	225 (60.6)	149 (60.3)	76 (61.3)
Primary refractory disease wo HSCT	146 (39.4)	98 (39.7)	48 (38.7)
<b>Preselected salvage chemotherapy per IRT. # (%)</b>			
High-intensity chemotherapy	224 (60.4)	149 (60.3)	75 (60.5)
Low-intensity chemotherapy	147 (39.6)	98 (39.7)	49 (39.5)
<b>FLT3 mutation subtype‡. # (%)</b>			
ITD only	328 (88.4)	215 (87.0)	113 (91.1)
TKD only	31 (8.4)	21 (8.5)	10 (8.1)
ITD and TKD	7 (1.9)	7 (2.8)	0 (0.0)

Abbreviations: AML: acute myeloid leukemia, HSCT: hematopoietic stem-cell transplantation, ITD: internal tandem duplication, TKD: tyrosine kinase domain.

† Response was based on findings from interactive response technology (IRT).

‡ Central laboratory confirmed the FLT3 mutation status. Five patients (1.3%) had unconfirmed FLT3 mutations; four patients (1.6%) were assigned to the gilteritinib group and one (0.8%) to the chemotherapy group.

<b>Primary endpoint</b>	Co-primary endpoints composed of <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival (OS)</li> <li>• Rate of complete remission and complete remission with partial haematological recovery (CR/CRh)</li> </ul>
<b>Secondary endpoints</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event-free survival (EFS)</li> <li>• Complete remission (CR) rate</li> <li>• Leukaemia-free survival (LFS)</li> <li>• Duration of remission (DOR)</li> <li>• Complete remission with partial haematological recovery (CRh) rate</li> <li>• Composite complete remission (CRc) rate</li> <li>• Transfusion conversion rate; transfusion maintenance rate</li> <li>• Transplantation rate</li> <li>• Patient reported fatigue (Brief Fatigue Inventory [BFI])</li> </ul>

	<p>ADMIRAL (Phase III) NCT02421939</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse events (AEs)</li> </ul> <p>Exploratory outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Various including pharmacogenomics, resource utilization, biomarkers of gilteritinib activity, FLT3 gene mutation status, EQ-5D-5L, FACIT-Dys-SF, FACT-Leu (dizziness and mouth sore items)</li> </ul>
<b>Follow-up time</b>	Median follow-up for OS was 17.8 months
<b>Method of analysis</b>	<p>The study was powered to detect a difference between the gilteritinib arm and salvage chemotherapy arm for the co-primary efficacy endpoints, OS and CR/CRh rate. The efficacy analyses were based on the intent-to-treat (ITT) study population which included all randomised patients.</p> <p>OS was analysed using a stratified log-rank test with strata to control for response to first-line AML therapy and preselected salvage chemotherapy. A sensitivity analysis was planned where patients were censored at HSCT.</p> <p>The CR/CR<sub>h</sub> rate was analysed by calculating two-sided 95% exact CIs based on a binomial distribution for the gilteritinib and the salvage chemotherapy arms. EFS and duration of remission were also analysed for patients who achieved remission using a stratified log-rank test.</p> <p>The number and percent of patients with CR<sub>c</sub> and HSCT were summarised for each treatment arm with the exact 95% CI based on binomial distributions</p>
<b>Subgroup analyses</b>	<p>The following pre-planned subgroups were analysed for efficacy outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Response to first-line therapy randomization strata</li> <li>• Pre-selected chemotherapy randomization strata</li> <li>• Age (&lt;65 years, ≥65 years)</li> <li>• Sex (male, female)</li> <li>• Race (white, black or African American, Asian, other/missing)</li> <li>• Baseline ECOG (0-1, ≥2)</li> <li>• Region (North America, Europe [including Turkey and Israel], Asia)</li> <li>• Central FLT3 mutation type (FLT3-ITD alone, FLT3-TKD alone, FLT3-ITD and FLT3-TKD, others [unknown, missing, negative])</li> <li>• Prior use of FLT3 inhibitor (yes, no)</li> <li>• Cytogenetic risk status (favourable, intermediate, unfavourable, other)</li> </ul>



## Appendix B Excluded studies with reasons

**TABLE B.1 EXCLUDED STUDIES**

Reference (title, author, journal)	Reason for exclusion
<p>Clinical profile of gilteritinib in Japanese patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: An open-label phase 1 study. <b>Usuki K, Sakura T, Kobayashi Y, Miyamoto T, Iida H, Morita S, et al.</b> <i>Cancer Sci.</i> 2018;109(10):3235-44.[11]</p>	<p>Phase 1, dose-escalating trial of gilteritinib without control-arm                      Endpoints are safety and tolerability                      No comparative data to salvage chemo available from this trial</p>
<p>Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. <b>Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, et al.</b> <i>Lancet Oncol.</i> 2017;18(8):1061-75.[12]</p>	<p>The trial is a phase 1-2 trial dose-finding study without control arm                      The primary endpoints is safety, tolerability and pharmacokinetics of gilteritinib.                      No comparative data of gilteritinib to salvage chemo available from this trial</p>

## Appendix C Results per study

Not applicable. All results from ADMIRAL is presented in the comparative analysis (section 5.1.3).

# Medicinrådets protokol for vurdering af gilteritinib til behandling af patienter med relaps eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation



### Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

### Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. november 2019
Ikrafttrædelsesdato	25. november 2019
Dokumentnummer	64700
Versionsnummer	1.0

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 26. november 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser.....	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	AML med FLT3-mutationer.....	5
4.2	Nuværende behandling.....	6
4.3	Gilteritinib .....	7
5	Kliniske spørgsmål .....	8
5.1	Hvad er værdien af gilteritinib sammenlignet med kemoterapi til patienter med refraktær eller relaps af akut myeloid leukæmi med FLT3-mutationer? .....	8
5.2	Valg af effektmål.....	8
5.3	Litteratursøgning .....	11
6	Databehandling og analyse .....	12
7	Andre overvejelser.....	13
8	Referencer.....	14
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
10	Versionslog.....	16

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Xospata
Generisk navn	Gilteritinib
Firma	Astellas Pharma
ATC-kode	L01XE54
Virkningsmekanisme	Gilteritinib er en hæmmer af FMS-relateret tyrosinkinase 3 (FLT3), som er en tyrosinkinaserceptor involveret i udviklingen af blodceller. Hæmning af FLT3-kinasen resulterer derfor i en reduceret blodcellevækst.
Administration/dosis	Den anbefalede dosis er 120 mg gilteritinib, som indtages peroralt én gang dagligt (3 tabletter a 40 mg) med eller uden mad.
Forventet EMA-indikation	Gilteritinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær akut myeloid leukæmi (AML) med mutationer i FLT3-genet.

## 2 Forkortelser

AML: Akut myeloid leukæmi

ARR: Absolut risiko reduktion

CI: Konfidensinterval

EMA: *European Medicines Agency*

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

EPAR: *European public assessment report*

FLT3 FMS-relateret tyrosinkinase 3

GRADE: System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

HR: *Hazard ratio*

ITD: Intern tandemduplikation

ITT: *Intention-to-treat*

MKRF: Mindste klinisk relevante forskel

OR: *Odds ratio*

QLC-C 30: *Quality-of-Life Questionnaire-Core 30*

RR: Relativ risiko

SAE: *Serious adverse events*

SMD: *Standardised mean difference*

TKD: Tyrosinkinasedomæne

### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af gilteritinib som mulig standardbehandling af patienter med relaps eller refraktær AML med en FLT3-mutation. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende gilteritinib modtaget den 13. september 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af gilteritinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem gilteritinib og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

### 4 Baggrund

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller, hvilket fører til akut knoglemarvssvigt inklusive anæmi og trombocytopeni. Efterfølgende trænger leukæmicellerne fra knoglemarven over i blodbanen og evt. ind i organer [1]. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens [2]. AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske forandringer, herunder både kromosomændringer og punktmutationer i udvalgte gener, hvilket har betydning for prognosen [3]. Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [4]. 5-årsoverlevelse for hele AML-patientgruppen i Danmark er ~20 % [2,5].

AML rammer oftest ældre personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år [5]. Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen [4].

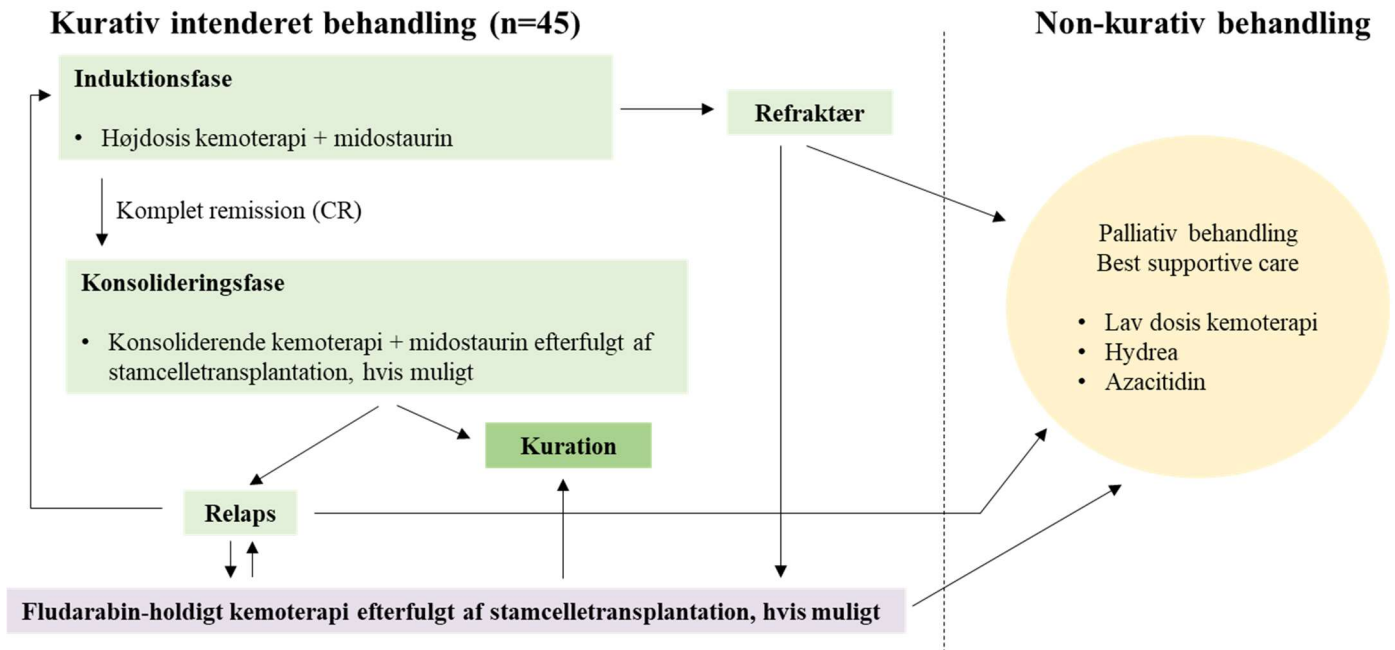
#### 4.1 AML med FLT3-mutationer

Kromosomale forandringer findes hos en stor andel af patienterne med AML. Ca. 20-30 % bærer ikkefavorable kromosomale forandringer, der fører til en dårligere prognose, og ca. 10-20 % bærer favorable kromosomale forandringer, der forbedrer prognosen [6,7]. Blandt patienter uden kromosomale forandringer, er der også en stor variation i prognosen, og denne skyldes bl.a. mutationer i specifikke gener. Et af disse gener er FMS-relateret tyrosinkinase 3 (FLT3) [6]. Mutationer i FLT3 kan forekomme enten som intern tandemduplikation (ITD) (20 % af AML) eller mutationer i tyrosinkinasedomænet (TKD) (7-8 % af AML). FLT3-ITD-mutationer resulterer i en dårligere prognose, men dette er ikke dokumenteret for FLT3-TKD-mutationer [6,8]. FLT3-mutationer findes hovedsageligt hos patienter uden kromosomale forandringer, men forekommer også hos patienter med både favorable (20 %) og ikkefavorable (7,6 %) kromosomale forandringer [6]. I patientgruppen med ikkefavorable kromosomale forandringer påvirkes prognosen ikke yderligere ved en tilstedeværelse af FLT3-mutationer. I dansk klinisk praksis undersøges tilstedeværelsen af FLT3-mutationer fortrinsvis hos de ca. 60 % af patienterne uden kromosomale forandringer.

## 4.2 Nuværende behandling

Nedenfor er illustreret behandlingen af AML hos patienter med FLT3-mutationer (Figur 1).

**FIGUR 1: BEHANDLING AF AML MED FLT3-MUTATIONER**



Kurativ intenderet behandling tilbydes godt halvdelen af alle nydiagnosticerede patienter med AML, som har FLT3-mutationer baseret på alder, risici samt performancestatus [9]. I praksis svarer dette til, at næsten alle yngre patienter (ca. < 60-70 år), men kun få ældre, behandles med intensivt kurativt intenderet kemoterapi.

Den kurative behandling opdeles i to faser: induktionsfasen og konsolideringsfasen. Disse består af kemoterapiregimer med daunorubicin og cytarabin samt tyrosinkinasehæmmeren, midostaurin, til patienter med FLT3-positiv AML. Såfremt der opnås komplet remission, kan patienten yderligere tilbydes allogen stamcelletransplantation. Denne tilbydes i Danmark ofte til yngre patienter (< 60-70 år) i 1. komplette remission. AML-patienter med FLT3-mutationer forventes ikke at kunne opnå helbredelse uden en stamcelletransplantation.

Fagudvalget vurderer, at ca. 45 AML-patienter med FLT3-mutationer indgår i det kurative regime årligt, hvoraf komplet remission opnås hos ca. 75-80 % af patienterne under 60-70 år. Fagudvalget vurderer, at ca. halvdelen af de, der opnår komplet remission, kan transplanteres. Den aktuelle kurative behandling medfører en forventet 5-årsoverlevelse hos ca. 25-30 % af patienter under 60 år med FLT3-mutationer [10]. Overlevelsen afhænger af den cytogenetisk definerede prognostiske subgruppe samt alder, komorbiditet og performancestatus ved sygdomsdebut [9].

De patienter, som ikke kan modtage det kurativt intenderede behandlingsregime, behandles palliativt med ”best supportive care”, f.eks. lavdosis cytarabin eller Hydrea og forventes ikke at opnå komplet remission.

### *Refraktær AML*

En andel af patienterne, som indgår i det kurative intenderede behandlingsregime, vil være behandlingsrefraktære, hvilket defineres som > 15 % knoglemarvsblaster efter induktionsterapi eller som manglende opnåelse af komplet remission efter 2. induktionsterapi [2].

Hvis der stadig er et kurativt potentiale for den pågældende patient, vil behandlingen af refraktær AML være højdosis salvage kemoterapi. Som salvagebehandling vælges oftest et fludarabinholdigt regime (FLAG-Ida, FLAG-Mitoxantrone eller FLEGMA). Hvis der opnås komplet remission med et salvageregime kan der foretages stamcelletransplantation, alt efter patientens helbredstilstand og ønske.

Hvis den enkelte patient ikke vurderes at være kandidat til yderligere kurativt intenderet behandling, vil behandlingen være palliativ og kan f.eks. være lavdosis cytarabin eller Hydrea.

### *Relaps af AML*

Patienter, som tidligere har opnået komplet remission, kan få relaps både før eller efter en eventuel stamcelletransplantation. Sygdomsrelaps defineres som > 5 % knoglemarvsblaster. Relaps under 1 år efter afsluttet primær behandling, vil overvejende behandles som refraktær AML, som er beskrevet ovenfor. Yngre patienter med relaps mere end 1 år efter afsluttet primærbehandling, vil, hvis deres helbredstilstand tillader det, modtage samme induktionsterapi, som blev brugt til opnåelse af initial komplet remission og herefter stile mod allogen stamcelletransplantation.

### *Incidens og prognose for refraktær AML og AML i relaps*

Fagudvalget vurderer, at der årligt er 250 incidente AML-patienter. Herudaf vil 45 patienter med normal cytogenetik have en FLT3-mutation. Ud af disse vil 40-70 % være refraktære eller opleve relaps (n = 18-31). Fagudvalget vurderer, at omkring halvdelen af disse patienter vil kunne blive behandlet med salvage kemoterapi med kurativ intention (n = 10-15), og de resterende vil blive behandlet palliativt. For de patienter, der fortsat kan behandles med helbredende sigte, estimerer fagudvalget, at med nuværende standardbehandling kan 30 % forventes at opnå komplet remission (n = 3-5), og heraf kan maks. halvdelen transplanteres (n = 1-3). Dette resulterer i, at meget få patienter i denne patientgruppe vil kunne forventes at blive langtidsoverlevende med den nuværende behandling.

## 4.3 Gilteritinib

FLT3-mutationer medfører hyperaktivitet af FLT3-receptoren, som er vigtig for cellevækst, celledeling samt celleoverlevelse. Derfor fremmer FLT3-mutationer tilblivelsen af nye celler og hæmmer celledød.

Gilteritinib er en andengenerations-tyrosinkinasehæmmer, som mere specifikt hæmmer FLT3-kinasen sammenlignet med førstegenerations-tyrosinkinasehæmmere som f.eks. midostaurin. Gilteritinib hæmmer FLT3-kinasen både hos patienter med FLT3-ITD og/eller FLT3-TKD-mutationen D835 [11,12]. Gilteritinib hæmmer yderligere tyrosinkinase AXL, som også er involveret i celleoverlevelse og cellevækst, og som samtidig aktiverer FLT3 [13]. Derved hæmmes den maligne cellevækst ved brug af gilteritinib.

*EMA-indikation:* Gilteritinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne med refraktær AML eller AML i relaps med FLT3-mutation. Gilteritinib kan genoptages hos patienter efter en stamcelletransplantation [14].

Gilteritinib indtages p.o. 1. gang dagligt a 3 tabletter med 40 mg med eller uden mad. Gilteritinib anvendes som monoterapi og skal gives, indtil patienten ikke længere har en gavnlige effekt af gilteritinib eller til

toksicitet, der medfører behandlingsstop. Det anbefales, at behandling gives i minimum 6 måneder, da effekten kan optræde senere i behandlingsforløbet og herefter indtil sygdomsprogression. Behandling med gilteritinib kan føre til komplet remission, hvorved kurativ stamcelletransplantation bliver en mulighed [15]. Behandlingen med gilteritinib kan genoptages mellem 30-90 dage efter stamcelletransplantation, såfremt patienten fortsat er i remission og ikke har grad  $\geq 2$  graft versus hostsygd.

## 5 Kliniske spørgsmål

### 5.1 Hvad er værdien af gilteritinib sammenlignet med kemoterapi til patienter med refraktær eller relaps af akut myeloid leukæmi med FLT3-mutationer?

#### *Population*

Voksne patienter med refraktær eller relaps af akut myeloid leukæmi som er positive for FLT3-mutationer.

#### *Intervention*

120 mg gilteritinib kontinuerligt oralt én gang dagligt som monoterapi.

#### *Komparator*

Salvage kemoterapi.

#### *Effektmål*

Se tabel 1.

### 5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel (MKRF), en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punkttestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimer skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.



**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed og den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle	Justerede mindste klinisk relevante forskelle
Overlevelse Overall survival	Kritisk	Dødelighed	3-årsoverlevelse	7 procentpoint	3,5 procentpoint
			Medianoverlevelse	4 måneder	2 måneder
Komplet remission efterfulgt af transplantation	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår komplet remission	10 procentpoint	5 procentpoint
			Andel af patienter der opnår stamcelle- transplantation	10 procentpoint	5 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	EORTC-QLQ C-30	5 point	2,5 point
Bivirkninger og uønskede hændelser	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der får grad 3/4 uønskede hændelser.	10 procentpoint	5 procentpoint
			Bivirkninger til gilteritinib	Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget.	

Der ønskes længst mulig opfølgningstid\*.

### Kritiske effektmål

#### Overlevelse (overall survival)

Overlevelse er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder akut myeloid leukæmi. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag.

Fagudvalget ønsker at se på andelen af patienter, som er i live efter 3 år som et udtryk for andelen af patienter, der har en længere overlevelse. Tidshorizonten på 3 år er valgt, da man kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig indenfor dette tidsrum, samt at man indenfor dette tidsrum ved, om en evt. stamcelletransplantation har været succesfuld. Fagudvalget vurderer ikke, at en længere opfølgningstid vil bidrage med yderligere information. Såfremt data for 3 år ikke forefindes, kan ansøger indlevere data med længst mulig opfølgning, dog minimum 2 år. Ved nuværende standardbehandling forventes det, at maks. 10 % af patientgruppen, AML med FLT3-mutationer som er refraktære eller i relaps, vil være langtidsoverlevende, dvs. som overlever i 3 år eller mere. Dette svarer til 0-2 patienter pr. år. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 7 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-årsoverlevelse. Den samme mindste klinisk relevante forskel er gældende for 2-årsoverlevelse.

Yderligere finder fagudvalget det relevant at se på overlevelse udtrykt som medianoverlevelse. Den forventede mediane overlevelse for patientgruppen, AML med FLT3-mutationer, som er refraktære eller i relaps, er med nuværende dansk standardbehandling 4-6 måneder. Fagudvalget vurderer, at 4 måneder er en klinisk relevant forskel i medianoverlevelse for denne patientgruppe.

Medianen og overlevelseshraten vurderes begge at være kritisk vigtige for vurdering af effektmålet overlevelse.

### *Vigtige effektmål*

#### **Komplet remission efterfulgt af transplantation**

Opnåelse af komplet remission efterfulgt af stamcelletransplantation er nødvendigt for at opnå helbredelse i denne patientgruppe. Det kurative potentiale vurderes derfor som et samlet effektmål bestående af andelen af patienter, som får komplet remission og andelen af patienter, der får en stamcelletransplantation. Ved opnåelse af komplet remission åbnes for muligheden for at få konsoliderende behandling i form af stamcelletransplantation og dermed mulighed for at blive helt rask. Dette effektmål vil især være vigtigt, hvis data for overlevelse er utilstrækkeligt f.eks. pga. umodne data. Ved nuværende dansk standardbehandling opnås komplet remission hos 30 % procent af patienter med AML og FLT3-mutationer, som er i relaps, eller som er refraktære, og som behandles med kurativ intention. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår komplet remission. Af de patienter, som opnår komplet remission (~30 %), kan ca. halvdelen transplanteres, og derved ses med nuværende dansk standardbehandling en transplantationsrate på ~15 %. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter med relaps eller refraktær AML med FLT3-mutationer, der modtager stamcelletransplantation, er klinisk relevant.

#### **Livskvalitet**

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient. Da behandlingen med dette lægemiddel som hovedformål er, at patienter skal opnå stamcelletransplantation og efterfølgende helbredelse, vurderer fagudvalget, at livskvalitet er af vigtig karakter. Gilteritinib skal indtages dagligt oralt kontinuert evt. over en længere periode, så det vurderes at have betydning, at livskvaliteten i denne periode ikke forværres, og evt. at denne kan forbedres i perioden, som behandlingen står på. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [16] er et ofte anvendt spørgeskema til evaluering af livskvalitet hos kræftpatienter. EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100, og en høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Et studie har undersøgt, hvor stor en ændring fra baseline på skalaen der i gennemsnit opfattes som en ændring i livskvalitet blandt patienter, og det blev fundet, at en moderat ændring svarer til 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [16]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på dette studie, hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point, og den mindste klinisk relevante forskel er derfor defineret som en forskel på 5 point mellem grupperne. Fagudvalget ønsker at se livskvalitetsdata for EORTC-spørgeskema eller lign. for livskvalitet med længst mulig opfølgningstid.

#### **Bivirkninger og uønskede hændelser**

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Gilteritinib er indiceret som monoterapi kontinuert i minimum 6 måneder, og det er derfor relevant, at behandlingen kan tolereres, indtil stamcelletransplantation kan foretages, eller til behandlingen er uden effekt. Fagudvalget vurderer derfor, at bivirkninger er et vigtigt effektmål og ønsker dette effektmål opgjort som andelen af patienter, der oplever  $\geq$  1 grad 3-4 uønskede hændelser. Med nuværende dansk standardbehandling (salvage kemoterapi) oplever omkring 95 % af patienter grad 3-4 uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at den mindste kliniske relevante forskel er 10 %-point. Fagudvalget ønsker herudover narrativt at vurdere bivirkningsprofilen, herunder alvorlighed, håndterbarhed og frekvens af de rapporterede bivirkninger. Dette vurderes ud fra EMAs rapporter og studier på gilteritinib.

### 5.3 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Virksomheden skal søge efter studier, der kan belyse det kliniske spørgsmål. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

#### MEDLINE (via PubMed)

#1	"Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	
#2	(acute[tiab] AND (myelo*[tiab] OR nonlympho*[tiab]) AND leukemia*[tiab]) OR AML[tiab] OR ANLL[tiab]	Søgetermer for populationen
#3	#1 OR #2	
#4	"gilteritinib" [Supplementary Concept]	
#5	gilteritinib[tiab] OR ASP-2215[tiab] OR ASP2215[tiab]	Søgetermer for interventionen
#6	#4 OR #5	
#7	#3 AND #6	Kombination af population og intervention
#8	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR 1 randomized[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	Cochrane RCT-filter
#9	#7 AND #8	Endelig søgning

#### CENTRAL (via Cochrane Library)

#1	[mh "Leukemia, Myeloid, Acute"]	
#2	((acute AND (myelo* OR nonlympho*) AND leukemia*) OR AML OR ANLL):ti,ab,kw	Søgetermer for populationen
#3	#1 OR #2	
#4	(Gilteritinib OR ASP-2215 OR ASP2215):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen
#5	#3 AND #4	Kombination af population og intervention
#6	("conference abstract" OR review):pt	
#7	NCT*:au	
#8	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	Ikkerelevante publikationstyper
#9	#6 OR #7 OR #8	
#10	#5 NOT #9	Endelig søgning

#### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesigns end randomiserede kliniske studier ekskluderes, studier med andre populationer end FLT3-positiv refraktær AML eller AML i relaps ekskluderes, studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

## 6 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinerådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinerådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette. Oplysning om, hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR samt beskrivelse af, hvilke analysemetoder der er blevet anvendt til hvilke effektmål, skal fremgå.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinerådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker information og dokumentation for behandlingsvarigheden af gilteritinib inkl. information om den gennemsnitlige behandlingsvarighed for patienterne i behandling med gilteritinib. Yderligere ønsker fagudvalget information om, hvilke patienter som genoptog behandlingen med gilteritinib efter transplantation, samt hvor længe denne behandling forventes at skulle fortsætte. Fagudvalget ønsker at modtage dokumentation for effekten af gilteritinib efter stamcelletransplantation.

Herudover ønsker fagudvalget at se på data for nedenstående subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

### Cytogenetisk risikostratificering

Fagudvalget ønsker i deres vurdering af den kliniske merværdi af gilteritinib at kommentere på den kliniske effekt på baggrund af patienternes cytogenetiske risikoprofil. Fagudvalget ønsker, at ansøger leverer data, der tillader en kvalitativ vurdering af, hvorvidt den cytogenetiske profil inddelt i stadierne: *favorable*, *intermediate* og *adverse* påvirker den kliniske effekt af gilteritinib. Dette beror på, at FLT3-mutationer fortrinsvist undersøges i patienter uden kromosomale forandring i dansk klinisk praksis. Derfor er det relevant, at fagudvalget bliver i stand til at kvalificere den kliniske værdi i forhold til den cytogenetiske profil.

### Tidligere midostaurinbehandling

Fagudvalget ønsker i deres vurdering af den kliniske merværdi af gilteritinib at kommentere på den kliniske effekt i forhold til, om patienten tidligere har modtaget behandling med midostaurin i første linje. Dette skyldes, at midostaurin, som er dansk standardbehandling på første linje, også targeterer FLT3 tyrosinkinase samt en række andre kinaser, og at der derfor kan være kliniske overvejelser forbundet med at anvende gilteritinib efter midostaurin. Fagudvalget ønsker, at ansøger leverer data, der tillader en kvalitativ vurdering af, hvorvidt tidligere behandling med midostaurin påvirker den kliniske effekt af gilteritinib.

### Tidligere stamcelletransplantation

Fagudvalget ønsker i deres vurdering af den kliniske merværdi af gilteritinib at kommentere på den kliniske effekt på baggrund af tidligere stamcelletransplantation. Dette skyldes, at transplanterede donorceller kan have et helbredende potentiale i samspil med en ny terapiform. Derfor ønsker fagudvalget, at ansøger leverer data, der tillader en kvalitativ vurdering af, hvorvidt tidligere stamcelletransplantation påvirker den kliniske effekt af gilteritinib.

### Lav- vs. højintensiv kemoterapi

Fagudvalget ønsker i deres vurdering af den kliniske merværdi af gilteritinib at kommentere på den kliniske effekt af gilteritinib overfor hhv. lav vs. højintensiv kemoterapi. I Danmark vil patienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi, heller ikke være kandidater til efterfølgende stamcelletransplantation, f.eks. pga. dårlig helbredstilstand. Således vil disse patienter ikke have mulighed for at blive langtidsoverlevende, og formålet med behandlingen af disse patienter er palliation og evt. livsforlængelse. Dette er anderledes for patienter, som behandles med kurativ intention, hvor overlevelse er hovedformålet med behandlingen. Derfor mener fagudvalget, at det er vigtigt at se, om effekten af gilteritinib er anderledes sammenlignet med lav- vs. højdosis kemoterapi.

## 8 Referencer

1. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2017;31(1):63–76.
2. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML) [internet]. 2015. Tilgængelig fra: <https://www.hematology.dk/index.php/alg-vejledninger>
3. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):934–46.
4. Statistik om akut myeloid leukæmi [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/nogletal/>
5. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram [www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk). Dansk Akut Leukæmi Database & Myelodysplastisk Syndrom Database National årsrapport 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://hematology.dk/index.php/en/om-alg/arsrapporter/369-alg-arsrapport-2017/file>
6. Santos FPS, Jones D, Qiao W, Cortes JE, Ravandi F, Estey EE, et al. Prognostic value of FLT3 mutations among different cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2011;117(10):2145–55.
7. Meyer SC, Levine RL. Translational implications of somatic genomics in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):e382-94.
8. Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters--an analysis of 3082 patients. *Blood.* 2008;111(5):2527–37.
9. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia.* 2015;29(3):548–55.
10. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2008;111(5):2776–84.
11. Weis TM, Marini BL, Bixby DL, Perissinotti AJ. Clinical considerations for the use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;141:125–38.
12. Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1061–75.
13. Gorcea CM, Burthem J, Tholouli E. ASP2215 in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: background and design of the ADMIRAL trial. *Future Oncol.* 2018;14(20):1995–2004.
14. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Xospata [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xospata>
15. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1728–40.
16. Osova D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.



## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Jan Maxwell Nørgaard Overlæge, dr.med., ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Marianne Tang Severinsen Overlæge	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen Funktionsledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen Overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch Overlæge, dr.med., forskningsgruppeleder	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv Overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Kan ikke udpege</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Birgitte Klug Albertsen* Overlæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen* Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
<i>Kan ikke udpege</i>	Danske Patienter

\*Har ikke deltaget i denne vurdering.

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Ehm Andersson Galijatovic (projekt- og metodeansvarlig) Anette Prior Gjesing (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Jesper Skov Neergaard (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. november 2019	Godkendt af Medicinrådet.