

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

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 allogene 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 kontaktinformation 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 molekyलगenetiske 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.

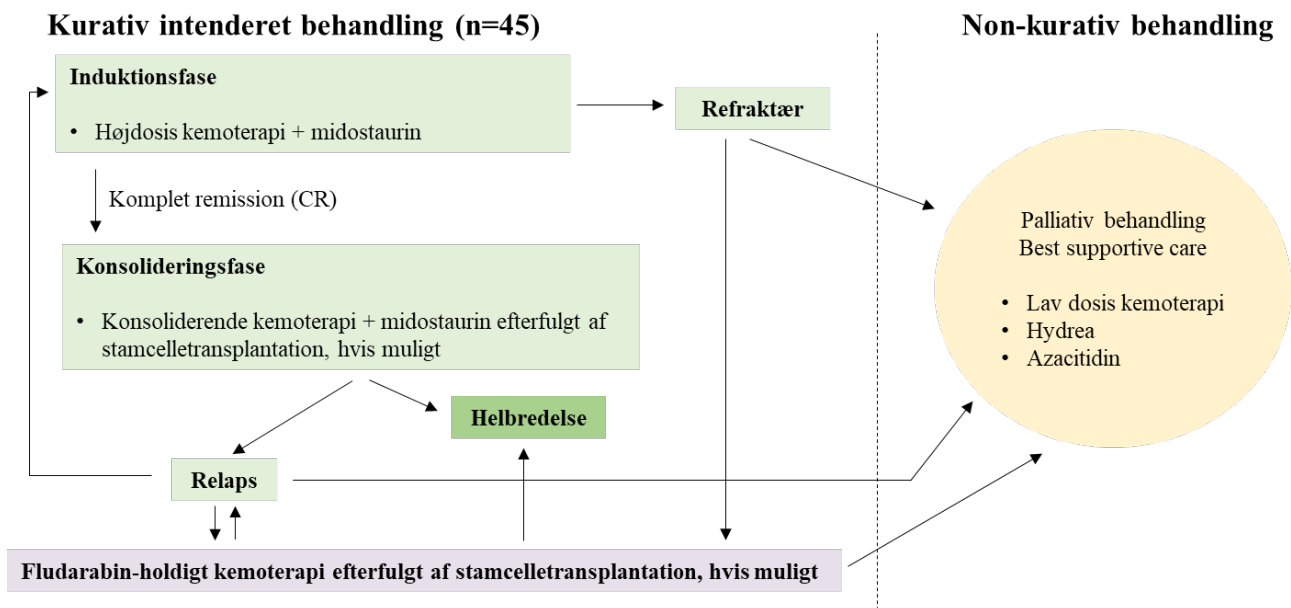
Behandlingen skal initieres og overvåges af en læge med erfaring inden for leukæmibehandlinger. Inden start af gilteritinibbehandling skal patienter med recidiverende eller refraktær AML have bekræftet FMS-lignende tyrosinkinase 3-mutation (FLT3-mutation) (intern tandemduplikation [ITD] eller tyrosinkinasedomæne [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 ≥ 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 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 % 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. Perl A, Martinelli G, Cortes J, Neubauer A, Berman E et al. 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/m² dagligt SC eller IV i 7 dage)
- MEC (mitoxantron 8 mg/m² pr. dag, etoposid 100 mg/m² pr. dag, cytarabin 1.000 mg/m² pr. dag, alle administreret IV i 5 dage på dagene 1 til 5)
- FLAG-Ida (fludarabin 30 mg/m² pr. dag og cytarabin 2.000 mg/m² pr. dag, begge administreret IV i 5 dage på dagene 2 til 6; G-CSF 300 µg/m² pr. dag administreret SC eller IV i 5 dage på dagene 1 til 5; idarubicin 10 mg/m² 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 overlevelseshæfter 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 _{ADMIRAL} : 10,6 %-point (2,8;18,4) CR _{Dk} : 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	
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Lille merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		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.

Overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *overlevelse* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi AML er en dødelig sygdom.

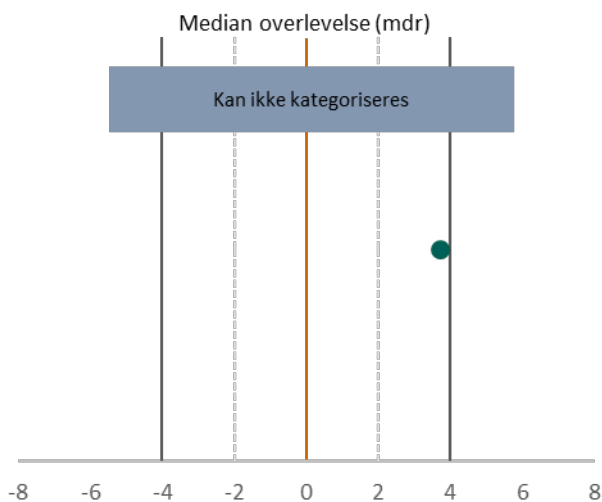
Fagudvalget ønskede i protokollen effektmålet belyst på 2 måder, 1) ved 3-årsoverlevelse (minimum 2 år) og 2) ved medianoverlevelse.

3-årsoverlevelse: Data for overlevelse er ikke tilgængeligt ved 3 år og ikke modent ved 2 år. Den mediane opfølgningstid er 17,8 måneder. Det er derfor ikke muligt at lave en foreløbig kategorisering for 3-årsoverlevelse. Ansøger har indsendt Kaplan Meier-estimer for 1-årsoverlevelse. I gilteritinibarmen er 64 ud af 247 (37,1 %) ”at risk”, dvs. i live efter 1 år. I kemoterapiarmen er 13 ud af 124 (16,7 %) ”at risk”, dvs. i live efter et år. Dette giver en forskel på 20,4 %-point til fordel for gilteritinib efter 1 år.

Medianoverlevelse: Fagudvalget vurderer, at den mediane overlevelse er moden, idet opfølgningen er tilstrækkelig, og de fleste censureringer ligger efter medianen.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 1, har gilteritinib foreløbigt en stor merværdi vedr. medianoverlevelse (HR: 0,64 (0,49; 0,83)).

Punktestimatet (3,7 måneder) for den absolutte effektforskel i medianoverlevelse afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Der kan ikke beregnes konfidensintervaller, og derfor kan den foreløbige værdi af gilteritinib vedr. medianoverlevelse ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Den absolutte effektforskel er afbildet i figur 2.



Figur 2: Punktestimat uden konfidensinterval for den absolutte forskel for medianoverlevelse. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Samlet kategori for overlevelse: Fagudvalget vurderer, at gilteritinib aggregeret har en lille merværdi vedr. samlet overlevelse. Fagudvalget lægger vægt på, at hazard ratioen for dødelighed giver en stor merværdi, mens den mediane overlevelse ligger tæt op ad den af fagudvalget prædefinerede grænse for klinisk relevans (3,7 måneder vs. MKRF på 4 måneder), som dog ikke kan kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at 3,7 måneders ekstra overlevelse vil være relevant for en denne patientgruppe, som gennemsnitligt har en meget kort (4-6 måneders) forventet overlevelse med gældende standardbehandling. Data for langtidsoverlevelsen

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.

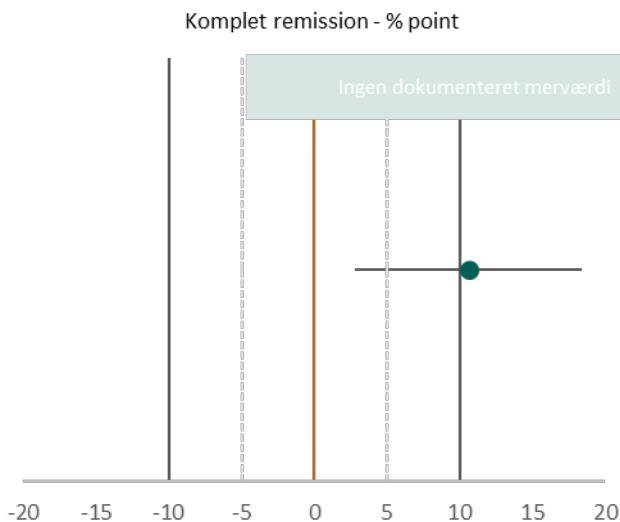
Komplet remission efterfulgt af alloge stamcelletransplantation

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *komplet remission* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi opnåelse af komplet remission efterfulgt af alloge 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 alloge 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.

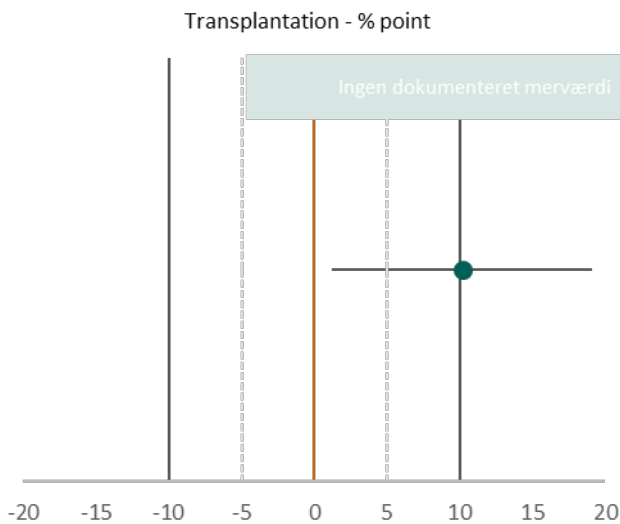
I gilteritinibarmen opnås CR for 52/247 (21,1 %) af patienterne, mens dette opnås for 13/124 (10,5 %) i kemoterapiarmen. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel ($CR_{ADMIRAL}=10,6$ %-point [2,8;18,4] eller $CR_{dk}=30,3$ %-point [4,2; 76,2]). Den nedre 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 allogent 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 allogent stamcelletransplantation uden at være i CR, og at der samtidig er usikkerheder forbundet med overlevelsen efter allogent 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.

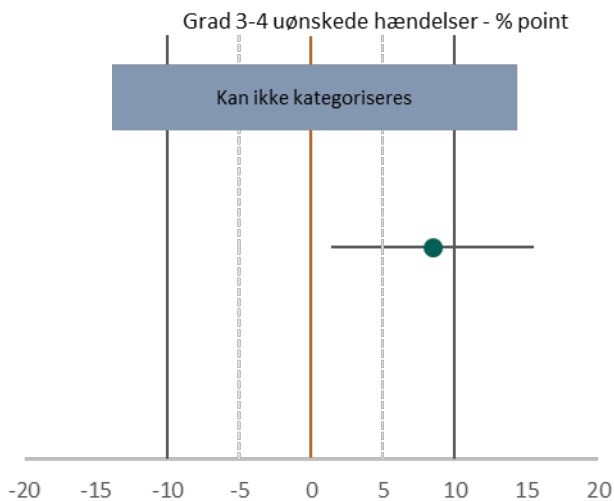
Fagudvalget ønskede i protokollen effektmålet belyst på 2 måder, 1) andel der oplever en eller flere grad 3/4 uønskede hændelser; 2) narrativ vurdering af bivirkningsprofilen, herunder alvorlighed, håndterbarhed og frekvens.

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)).

Punkttestimatet 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
Overall Survival, events/N (%), [Median Months]			
Favourable	3/4 (75.0) [6.9]	1/1 [100] [4.6]	0.702 (0.062, 7.918)
Intermediate	119/182 (65.4) [10.2]	63/89 (70.8) [6.1]	0.605 (0.444, 0.824)
Unfavourable	22/26 (84.6) [6.7]	7/11 (63.6) [9.4]	1.630 (0.690, 3.848)
Other	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
Overall Survival, events/N (%), [Median Months]			
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
Overall Survival, events/N (%), [Median Months]			
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)
Overall Survival, Median Months			
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)
Complete response (CR) events/N			
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)
Overall Survival, events/N (%), [Median Months]			
High-intensity	96/149 (64.4) [10.5]	52/75 (69.3) [6.9]	0.663 (0.471, 0.932)
Low-intensity	75/98 (76.5) [6.4]	38/49 (77.6) [4.7]	0.563 (0.378, 0.839)
Complete response (CR) events/N			
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)

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. 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

Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard Overlæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<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
--

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
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.

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
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 ^a	serious ^b	not serious	none	171/247 (69.2 %)	76/124 (61.3 %)	HR 0.64 (0.49 to 0.83)	158 fewer per 1,000 (from 241 fewer to 68 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	------------------	-----------------	----------------------------------	--	-------------	----------

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

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

Transplantationrate (follow up: median 17,8 months)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	63/247 (25.5 %)	19/124 (15.3 %)	RR 1.66 (1.05 to 2.65)	101 more per 1,000 (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 ^a	not serious	not serious	none	233/246 (94.7 %)	94/109 (86.2 %)	RR 1.20 (1.01 to 1.19)	172 more per 1,000 (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.