

Medicinrådets vurdering af quizartinib til behandling af FLT3-ITD-positiv nydi- agnosticeret akut myeloid leukæmi

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 18. februar 2026

Ikrafttrædelsesdato 18. februar 2026

Dokumentnummer 239019

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Quizartinib (Vanflyta)

Indikation Quizartinib er indiceret i kombination med standard cytarabin og antracyklinduktion og standard cytarabin konsolidering kemoterapi, efterfulgt af quizartinib Enkelt-agent vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), der er FMS-lignende tyrosinkinase 3 (FLT3) intern tandemduplikering (ITD) positiv.

Lægemiddelfirma Daiichi Sankyo Nordics ApS

ATC-kode L01EX11

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 9. oktober 2023

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 14. august 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 9. januar 2026

Rådets anbefaling 18. februar 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 32 uger og 3 dage (163 arbejdsdage)
Der var to clock-stop i sagen fra den 11. oktober 2024 til og med den 16. februar 2025 og fra den 14. marts til og med den 22. september 2025, da ansøgningen ikke var fyldestgørende.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende akut leukæmi



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet quizartinib til behandling af patienter med FLT3-ITD positiv nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Daiichi Sankyo Nordics ApS.

FLT3-ITD positiv, nydiagnosticeret, akut myeloid leukæmi

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. FLT3-genet koder for en tyrosinkinase-receptor, som spiller en vigtig rolle i dannelsen af blodceller (1). Cirka 33 % af patienterne har en FLT3-mutation - omkring 25 % har en *internal tandem duplication* (ITD) og omkring 7-10 % har mutationer i tyrosinkinase-domænet (TKD).

Symptomerne på AML er bl.a. hyppige infektioner, træthed og udmattelse, åndenød, feber, tendens til blå mærker eller blødning, petekkier, bleg hud, nattesved, knogle- eller ledsmerter, hævede eller ømme kirtler i halsen, armhulen eller lysken, appetitløshed eller vægttab, fylde eller ubehag i maven eller abdomen og symptomer på anæmi (2).

Symptomerne udvikler sig typisk fire til seks uger før diagnosen stilles og øges i sværhedsgrad over tid (3). Patienterne har en 5-års overlevelseshastighed på 40 %, som falder med stigende alder ved diagnosen, og patienter, der er FLT3-ITD-positive (FLT3-ITD+), har en dårligere prognose og respons på behandling (3).

Beregnet med indbyggertallet for august 2025 svarer det til en incidens på 45 nye tilfælde og en prævalens på 290 patienter med FLT3-ITD-positiv AML i dansk klinisk praksis.

Quizartinib

Quizartinib hæmmer cFLT3-aktivitet og er rettet meget selektivt mod FLT3-ITD. Quizartinib forhindrer aktivering af receptoren og leder derved til antiproliferativ aktivitet, induktion af apoptose og hurtig clearing af leukæmiblaste fra blodet.

Quizartinib gives i tillæg til den kemoterapi, patienterne behandles med i nuværende klinisk praksis.

I forbindelse med induktionsbehandlingen får patienterne 35,4 mg (2 × 17,7 mg) quizartinib oralt på dag 8 – 21 i både første og anden cyklus.

I forbindelse med konsolideringen får patienterne 35,4 mg (2 × 17,7 mg) quizartinib oralt på dag 6 – 19 i op til 4 cykler á 28 dage.

Som vedligehold får patienterne en startdosis på 26,5 mg en gang om dagen i op til 2 uger, hvis QTcF er ≤ 450 ms. Hvis QTcF stadig er ≤ 450 ms efter de to første uger, øges dosis til 53 mg dagligt, og denne behandling kan fortsættes i op til 36 cykler á 28 dage.



Nuværende behandling i Danmark

Behandling består af kemoterapi med tillæg af midostaurin i følgende faser:

Induktionsbehandlingen består af 100 mg/m² cytarabin intravenøst (IV) to gange dagligt i 10 dage, kombineret med 60 mg/m² daunorubicin (IV) en gang dagligt i 3 dage. Det er muligt at tillægge 3 mg/m² (max. 5 mg) gemtuzumab ozogamicin på dag 1 og 4 eller 4 og 7). Herefter får patienterne reinduktion med 50 mg/m² daunorubicin (IV) en gang dagligt i 3 dage kombineret med 100 mg/m² cytarabin (IV) to gange dagligt i 8 dage. 50 mg midostaurin bør gives to gange dagligt i 14 dage efter endt induktionsbehandling.

Patienter ≤ 60 år skal have to konsolideringsbehandlinger á 3 g/m² cytarabin (IV) administreret 6 gange hver 12 time over 3 dage. Patienter over 60 år skal have en konsolideringsbehandling á 1,5-2 g/m² cytarabin (IV) administreret 6 gange hver 12. time over 3 dage. 50 mg midostaurin bør gives to gange dagligt i 14 dage efter endt konsolideringsbehandling.

Som vedligeholdelsesbehandling skal patienterne have 50 mg midostaurin to gange dagligt i 12 måneder.

Der er mulighed for konsolidering med stamcelleterapi, hvorefter patienterne skal have 400-800 mg sorafenib dagligt som vedligeholdelsesbehandling i to år, da midostaurin ikke gives efter stamcelleterapi.

Effekt og sikkerhed

Det er ikke muligt at sammenligne data fra de to studier direkte, og ansøger har derfor udført en forankret MAIC-analyse, hvor individdata fra Q-F-studiet (patienter ≤ 60 år) blev vægtet for at matche baseline for patienterne i RATIFY-studiet (patienter med FLT3-ITD+), en analyse, som Medicinrådet vurderer, er meget usikker.

På det foreliggende datagrundlag er der ikke vist en forskel på hverken samlet overlevelse (OS) eller komplet remission (CR).

Den kumulativ incidens af tilbagefald (CIR) er målt forskelligt i de to studier, og medicinrådet vurderer ikke, at data kan bruges til at vurdere effekten af quizartinib sammenlignet med midostaurin.

Der er risiko for QT-forlængelser i forbindelse med begge behandlinger – der var dog flere tilfælde ved behandling med midostaurin end ved quizartinib. QT-forlængelserne opstod dog hyppigst, mens patienterne var indlagt, og de fleste var uden kliniske konsekvenser.

Det er ikke muligt at sammenligne data fra de to studier direkte, så vurderingen af sikkerhed er behæftet med usikkerhed. Bivirkningerne ved kemoterapien er dog velkendte. Medicinrådet vurderer ikke, at der er afgørende forskelle mellem bivirkningerne ved behandling med quizartinib og midostaurin.



Omkostningseffektivitet

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsanalyse uden ligeværdighed, som estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af quizartinib til behandling af patienter med FLT3-ITD-positiv nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi. Ansøgers analyse bygger på et meget usikkert datagrundlag og dermed også en usikker model. Medicinrådet anvender ikke ansøgers model og foretager i stedet en omkostningsanalyse uden ligeværdighed, baseret udelukkende på lægemiddelomkostninger fordelt over induktions- og vedligeholdelsesbehandling.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle lægemiddelomkostninger mellem quizartinib og midostaurin er ca. [REDACTED]. Foretages analysen med udgangspunkt i AIP er de inkrementelle lægemiddelomkostninger 808.600 DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Foruden det, at effekten af quizartinib sammenlignet med midostaurin ikke kan bestemmes på baggrund af data og modelstruktur i den indsendte sundhedsøkonomiske analyse, er de inkrementelle lægemiddelomkostninger forbundet med væsentlig usikkerhed relateret til dosering og behandlingsvarighed. Der er gennemført følsomhedsanalyser, hvor RDI er justeret med $\pm 10\%$ for at vise påvirkningen på de inkrementelle omkostninger samt følsomhedsanalyser, hvor behandlingsvarigheden af vedligeholdelsesbehandlingen er ændret ± 5 cyklusser. For ændringerne i RDI af lægemidlerne ses den største ændring i omkostningsforskellen hos quizartinib-behandlede, på op til $\pm$ [REDACTED], mens de største ændringer i omkostningsforskellen grundet ændret behandlingsvarighed af vedligeholdelsesperioden ses hos midostaurin-behandlede på $\pm$ [REDACTED]. For begge lægemidler gælder det dog, at de største udsving i resultatet skyldes ændringer i behandlingsvarighed af vedligeholdelsesbehandlingen.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

	Quizartinib	Midostaurin	Forskel
Totale lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Ikke relevant.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	FLT3-ITD positiv, nydiagnosticeret, akut myeloid leukæmi	10
1.3	Quizartinib	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Sundhedsøkonomisk model	14
2.1	Analysetype og datagrundlag	14
2.2	Modeltype og modelstruktur.....	14
3.	Effekt og sikkerhed	16
3.1	Litteratursøgning	16
3.2	Kliniske studier	17
3.2.1	QuANTUM-FIRST	18
3.2.2	RATIFY	21
3.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	23
3.3.1	Population.....	24
3.3.2	Intervention	26
3.3.3	Komparator	26
3.3.4	Effektmål.....	27
3.4	Sammenligning af effekt	27
3.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	27
3.4.2	Oversigt over effektestimater	28
3.4.3	Samlet overlevelse	28
3.4.4	Komplet remission	30
3.4.5	Kumulativ incidens af tilbagefald (CIR)	31
3.5	Sammenligning af sikkerhed	32
3.5.1	Opsummering fra EPAR'en vedr. quizartinib	33
3.5.2	Opsummering fra EPAR'en vedr. midostaurin	34
3.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	35
4.	Helbredsrelateret livskvalitet	36
4.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	36
4.1.1	Eksterne kilder	36
4.1.2	Studiedesign.....	36
4.1.3	Dataindsamling	37
4.1.4	Resultater.....	38
5.	Omkostninger.....	42
5.1.1	Lægemiddelomkostninger	42
5.2	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	44



5.3	Resultater.....	44
5.3.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	44
5.3.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	44
5.4	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	46
6.	Budgetkonsekvenser.....	47
7.	Referencer.....	48
8.	Sammensætning af fagudvalg	50
9.	Versionslog.....	51



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 50.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	Hazard ratio
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	Odds ratio
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>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
AML	Akut myeloid leukæmi
ITD	<i>Internal tandem duplication</i>
TKD	Tyrosinkinase-domænet
EKG	Elektrokardiogram
IV	Intravenøst
CIR	Kumulativ incidens af relaps
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparisons



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet quizartinib til behandling af patienter med FLT3-ITD positiv nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Daiichi Sankyo Nordics ApS.

Daiichi Sankyo Nordics ApS fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 21. november 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 FLT3-ITD positiv, nydiagnosticeret, akut myeloid leukæmi

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller, hvilket fører til akut knoglemarvssvigt inkl. anæmi, mangel på hvide blodlegemer og trombocytopeni (lavt blodpladetal). Efterfølgende trænger leukæmicellerne fra knoglemarven over i blodbanen og evt. ind i organer som lever og milt (4).

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekulærgenetiske forandringer, herunder både kromosomændringer og punktmutationer i bestemte gener, hvilket har betydning for prognosen og patienternes respons på behandling. Der er mange forskellige genetiske ændringer, der spiller en rolle for prognosen af AML. Patienterne kan have en normal karyotype, hvilket betyder, at der ikke er synlige kromosomforandringer. Der kan dog stadig være vigtige genetiske mutationer, som bestemmer prognose og respons på behandling (se Tabel 1).

Tabel 1. Nogle af de vigtige genetiske ændringer der har prognostisk betydning ved AML (5)

Prognosekategori	genetik	Klinisk betydning
Favorabel	NPM1-mutation uden FLT3-ITD	Hyppig i de novo AML med normal karyotype; god respons på kemoterapi.
Intermediær	NPM1-mutation med FLT3-ITD	
Ugunstig	FLT3-ITD alene	Øget recidivrisiko



Prognosekategori	genetik	Klinisk betydning
	RUNX1, ASXL1, TP53 mutationer	Meget dårlig prognose, ofte associeret med kompleks karyotype (≥ 3 abnormiteter).

FLT3-genet koder for en tyrosinkinase-receptor, som spiller en vigtig rolle i dannelsen af blodceller (1). Cirka 33% af patienterne har en FLT3-mutation - omkring 25% har en *internal tandem duplication* (ITD) og omkring 7-10% har mutationer i tyrosinkinase-domænet (TKD). FLT3-ITD-mutation (FLT3-ITD+) fører til konstitutiv aktivering af tyrosinkinase-receptoren og downstream signalering gennem RAS/RAF/MEK/ERK-kinaser, STAT5 og PI3-kinaser (6).

Symptomerne på AML er bl.a. hyppige infektioner, træthed og udmattelse, åndenød, feber, tendens til blå mærker eller blødning, petekkier, bleg hud, nattesved, knogle- eller ledsmerter, hævede eller ømme kirtler i halsen, armhulen eller lysken, appetitløshed eller vægttab, fylde eller ubehag i maven eller abdomen, og symptomer på anæmi (2).

Symptomerne udvikler sig typisk fire til seks uger før diagnosen stilles og øges i sværhedsgrad over tid (3). Patienterne har en 5-års overlevelsesrate på 40 %, som falder med stigende alder ved diagnosen, og patienter der er FLT3-ITD-positiv (FLT3-ITD+) har en dårligere prognose og respons på behandling (3).

Incidensen og prævalensen i Danmark rapporteres af NORDCAN, Association of the Nordic Cancer Registries. Incidensen er 3,0 pr. 100.000 indbyggere for 2021 (7). Prævalensen var 19,3 pr. 100.000 indbyggere for 2021 (8). Frekvensen af FLT3-ITD-positiv mutation blandt patienter med AML vurderes at være 25% (9). Beregnet med indbyggertallet for august 2025 svarer det til en incidens på 45 nye tilfælde med FLT3-ITD-positiv AML, hvoraf 32 er kandidater til behandling med quizartinib.

1.3 Quizartinib

Quizartinib (Vanflyta®) har indikation til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret FLT3-ITD+ AML.

Quizartinib hæmmer receptor tyrosine kinase FLT3 aktivitet og er rettet meget selektivt mod FLT3-ITD. Quizartinib forhindrer aktivering af receptoren og leder derved til antiproliferativ aktivitet, induktion af apoptose og hurtig clearing af leukæmiblaste fra blodet.

Quizartinib gives i tillæg til den kemoterapi patienterne behandles med i nuværende klinisk praksis og som er beskrevet i afsnittet herunder (1.4 og Figur 1).

I forbindelse med induktionsbehandlingen får patienterne 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) quizartinib oralt på dag 8 – 21 i både første og anden cyklus.

I forbindelse med konsolideringen får patienterne 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) quizartinib oralt på dag 6 – 19 i op til 4 cykler á 28 dage.



Som vedligehold får patienterne en startdosis på 26,5 mg en gang om dagen i op til 2 uger, hvis QTcF er ≤ 450 ms. Hvis QTcF stadig er ≤ 450 ms efter de to første uger øges dosis til 53 mg dagligt og denne behandling kan fortsættes i op til 36 cykler á 28 dage.

Patienterne skal monitoreres med blodprøver blandt andet for at undersøge deres elektrolytniveauer. Oplever patienterne opkast eller diarré skal de monitoreres tættere. Der skal udføres et elektrokardiogram (EKG) før behandlingen begynder og hver uge i begyndelsen af behandlingen, hvorefter frekvensen kan sættes ned, hvis patienterne ikke modtager andet behandling der forlænger QT-intervallerne.

Lægemidlet er ikke markedsført til andre indikationer.

Lægemidlet er ikke et *orphan drug*, det har ikke været gennem en *accelerated assessment*, og har ikke *conditional approval*.

1.4 Nuværende behandling

I Dansk klinisk praksis behandles patienterne ud fra fire principper:

Intensiv, semi-intensiv, lav-intensiv og palliativ behandling. I det følgende afsnit beskrives den intensive behandling, da det er den der er relevant for vurderingen.

Intensiv behandling består af induktion, konsolidering og vedligeholdelse (se Figur 1).

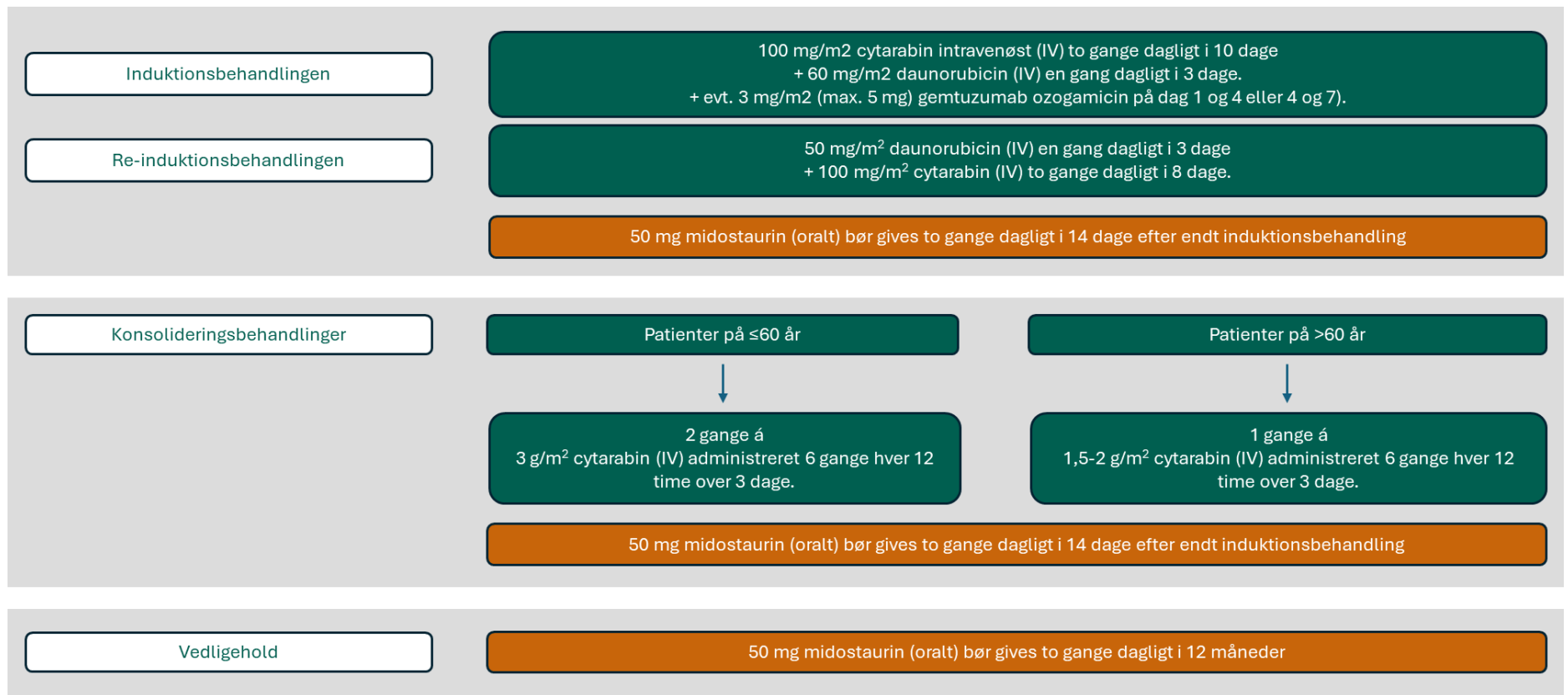
Induktionsbehandlingen består af 100 mg/m² cytarabin intravenøst (IV) to gange dagligt i 10 dage, kombineret med 60 mg/m² daunorubicin (IV) en gang dagligt i 3 dage. Det er muligt at tillægge 3 mg/m² (max. 5 mg) gemtuzumab ozogamicin på dag 1 og 4 eller 4 og 7). Herefter får patienterne reinduktion med 50 mg/m² daunorubicin (IV) en gang dagligt i 3 dage kombineret med 100 mg/m² cytarabin (IV) to gange dagligt i 8 dage. 50 mg midostaurin bør gives to gange dagligt i 14 dage efter endt induktionsbehandling

Patienter ≤ 60 år skal have to konsolideringsbehandlinger á 3 g/m² cytarabin (IV) administreret 6 gange hver 12 time over 3 dage. Patienter over 60 år skal have en konsolideringsbehandling á 1,5-2 g/m² cytarabin (IV) administreret 6 gange hver 12 time over 3 dage. 50 mg midostaurin bør gives to gange dagligt i 14 dage efter endt konsolideringsbehandling.

Som vedligeholdelsesbehandling skal patienterne have 50 mg midostaurin to gange dagligt i 12 måneder.

Der er mulighed for konsolidering med stamcelleterapi hvorefter patienterne skal have 400-800 mg sorafenib dagligt som vedligeholdelsesbehandling i to år, da midostaurin ikke gives efter stamcelleterapi.

Der er ingen relevant behandlingsvejledning.



Figur 1. behandlingsalgoritme for FLT3-ITD + AML



2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype og datagrundlag

Ansøger har indsendt en cost utility analyse af de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med quizartinib sammenlignet med midostaurin til behandling af patienter med FLT3-ITD positiv akut myeloid leukæmi. Analysen er bl.a. baseret på OS og CR fra Q-F studiet og HR for CIR fra en indirekte sammenligning (Matching Adjusted Indirect Comparisons, MAIC) af Q-F og RATIFY studierne. For quizartinib armen anvendes data fra Q-F studiet til OS og CR. For midostaurin anvendes MAIC baseret HR for OS og CIR, som ganges på quizartinib kurven.

Patientbevægelser i anden linje behandling er baseret på ADMIRAL studiet, der sammenligner gilteritinib med kemoterapi for patienter med FLT3-positiv AML, som har fået relaps eller er refræktær.

Overlevelsesestimer efter HSCT-behandling for quizartinib er baseret på data fra Styczynski J et al. For patienter, der har fået midostaurin og efterfølgende overgår til sorafenib efter HSCT, anvendes resultater fra Burchert A et al.

Medicinerådets vurdering og valg af analysetype

Der er væsentlige udfordringer med både det tilgængelige datagrundlag (betydelige udfordringer med studiesammenlignelighed og definition af effektmål, se afsnit 3.6) og ansøgers indsendte sundhedsøkonomiske model (modelstrukturen, se afsnit [2.2]).

På baggrund af datagrundlaget og den indsendte model kan Medicinerådet ikke konkludere, hvorvidt effekten af quizartinib og midostaurin vil være ligeværdig eller ej i dansk klinisk praksis, og det er samtidigt ikke teknisk muligt at belyse usikkerheden vedrørende effekt og omkostninger i den indsendte model. Medicinerådets analyse er derfor en omkostningsanalyse uden ligeværdighed, hvor alene lægemiddelomkostninger over et gennemsnitligt behandlingsforløb sammenlignes, se afsnit 6.1.1 for en gennemgang af beregningen.

Medicinerådet vil i det kommende afsnit kort gennemgå, hvorfor ansøgers indsendte model ikke kan anvendes til at vurdere omkostningseffektiviteten af quizartinib. For en detaljeret gennemgang af ansøgers indsendte model henvises til ansøgers ansøgning.

2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en semi-markov model med 14 gensidigt udelukkende helbredsstadier, som dækker både første- og andenlinjebehandling, se Figur 2.

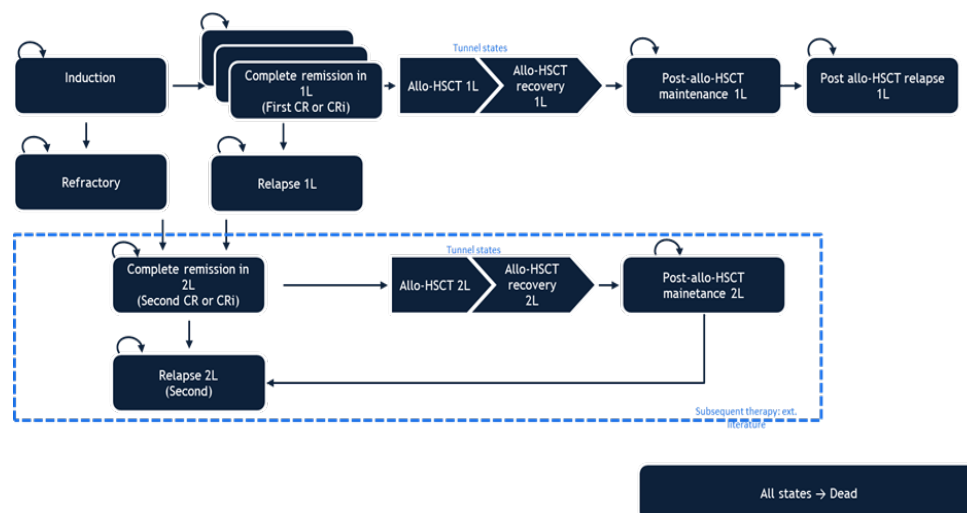


I første linje omfatter modellen stadier for induktion, refraktær, komplet remission, relaps, stamcelletransplantation, vedligehold efter transplantation, relaps efter transplantation og død. Ansøger har inkluderet en kureringsantagelse, hvor patienter uden relaps efter to år betragtes som kurerede, med en antaget mortalitetsratio på 2 i forhold til baggrundsbefolkningen.

Patienterne starter i induktionsfasen og bevæger sig derfra enten til refraktærstadiet eller komplet remission. Fra komplet remission kan de enten få relaps eller modtage stamcelletransplantation. Efter transplantation bevæger patienterne sig til et vedligeholdelsesstadium, hvorfra de kun kan gå videre til relaps. Fra alle stadier er der mulighed for overgang til død.

Patienter der når refraktær- eller relapsstadiet, modtager andenlinjebehandling med enten gilteritinib eller FLAG-ida. Ansøger antager, at for quizartinib-armen modtager 60 % af patienterne gilteritinib og 40 % FLAG-ida, mens for midostaurin-armen er fordelingen 40 % gilteritinib og 60 % FLAG-ida.

I anden linje behandling kan patienterne bevæge sig mellem stadierne: komplet remission, relaps, stamcelletransplantation, vedligehold efter transplantation, relaps 2L og død.



Figur 2 Model overblik

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Som beskrevet i afsnit 2.1 er der væsentlige uoverensstemmelser i definitionen af CIR, hvilket også har direkte konsekvenser for den sundhedsøkonomiske model. Centrale bevægelser i modellen – herunder transitionen fra komplet remission (CR) til relaps – er direkte parametriseret ved hazard ratioer for CIR. Usikkerheder i datagrundlaget for CIR forplanter sig dermed direkte ind i modelstrukturen og påvirker de estimerede overgange mellem helbredstilstande.

Herudover udgør det en væsentlig metodisk svaghed, at modellen ikke baserer overlevelse direkte på observerede OS-data fra studiet, men i stedet konstruerer OS indirekte gennem modellens overgangssandsynligheder mellem helbredstilstande. Overgangene



fra eksempelvis remission til relaps og videre fra relaps til død er således baseret på modelantagelser og indirekte effektestimater snarere end på direkte studieobservationer. Når OS fremkommer som et samlet resultat af flere sådanne led, forstærkes usikkerheden i det endelige overlevelsesestimat, hvilket reducerer modellens transparens og robusthed.

Endvidere er modellen i betydelig grad afhængig af surrogat-relationer, hvor forbedringer i relaps-rater implicit antages at medføre gevinster i overlevelse. En sådan relation er imidlertid ikke dokumenteret i det foreliggende datagrundlag. Dette indebærer en risiko for systematisk overestimering af behandlingseffekten, særligt hvis modellen overvurderer varigheden af remission eller undervurderer dødeligheden efter relaps.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning, der identificerer studier omhandlende effekt og sikkerhed. Ansøger har præsenteret et in- og eksklusionsdiagram, der tager udgangspunkt i midostaurin, som den relevante danske komparatorer til quizartinib. Ansøger finder to studier: QuANTUM-First, hvor quizartinib sammenlignes med placebo samt RATIFY, hvor midostaurin sammenlignes med placebo.



3.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 2. Studier der indgår i Medicinerådet vurdering af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
QuANTUM-First (10) [NCT02668653]	Nydiagnosticerede FLT3-ITD-positive patienter med AML i alderen 18–75 år	Kemoterapi + quizartinib	Kemoterapi + placebo	Primært effektmål: Samlet overlevelse (OS) Sekundære effektmål: Event-fri overlevelse (EFS), <i>composite complete remission</i> (CRc) rate (CR + CRi) efter induktion, procentdel af deltagere, der opnår CRc med FLT3-ITD MRD-negativitet efter induktion, CR-rate, CR med FLT3-ITD MRD-negativitet Eksplorative effektmål: relaps-fri overlevelse (RFS), varighed af komplet remission (CR), CR-rate ved afslutningen af første induktionscyklus, CRc-rate ved afslutningen af første induktionscyklus, stamcelletransplantationsrate, ændring i EQ-5D-5L	OS, CRc, Varighed af komplet remission (CR), stamcelletransplantationsrate, ændring i EQ-5D-5L
RATIFY (11) [NCT00651261]	Patienter i alderen 18–59 år, der var nydiagnosticeret med AML og undersøgt for FLT3-mutationer (ITD og TKD).	Kemoterapi + midostraurin	Kemoterapi + placebo	Primært effektmål: Samlet overlevelse (OS) Sekundære effektmål: EFS, CR-rate Eksplorative effektmål: OS censureret for patienter der har modtaget en stamcelletransplantation, sygdomsfri overlevelse (DFS), DFS-rate et år efter færdiggørelse af den planlagte vedligeholdelsesfase.	OS, CR-rate



3.2.1 QuANTUM-FIRST

Quantum-first er et dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase III studie. 539 patienter blev randomiseret 1:1 til quizartinib eller placebo. Randomiseringen var stratificeret på baggrund af region, alder og antal hvide blodlegemer.

Det overordnede formål med studiet var at sammenligne effekten af quizartinib og placebo på den samlede overlevelse for patienter med FLT3-ITD+ AML.

Den længste opfølgning er fra d. 13. august 2021, og data fra dette datacut er brugt for alle effektmål. Den mediane opfølgning er 39,2 måneder.

Inklusionskriterier

1. Skal være kompetent og i stand til at forstå, underskrive og datere en samtykkeerklæring godkendt af en Etisk Komité eller Institutional Review Board, før der udføres nogen studierelaterede procedurer eller tests.
2. Skal være ≥ 18 år eller den lovbestemte myndighedsalder (alt efter hvad der er højest) og ≤ 75 år (ved screening).
3. Nydiagnosticeret, morfologisk dokumenteret primær AML eller AML sekundært til myelodysplastisk syndrom eller en myeloproliferativ neoplasie, baseret på WHO 2008-klassifikationen (ved screening).
4. ECOG-performance status 0-2 (på tidspunktet hvor deltageren underskriver den første godkendte samtykkeerklæring).
5. Tilstedeværelse af FLT3-ITD aktiverende mutation i knoglemarven (allelisk ratio ≥ 3 % FLT3-ITD/total FLT3).
6. Deltageren modtager standard "7+3" induktionskemoterapi som specificeret i protokollen.
7. Tilstrækkelig nyrefunktion defineret som:
 - a. Kreatininclearance > 50 mL/min, beregnet med den modificerede Cockcroft-Gault-formel.
8. Tilstrækkelig leverfunktion defineret som:
 - a. Total serum-bilirubin $\leq 1,5 \times$ øvre normalgrænse (ULN), medmindre deltageren har dokumenteret Gilberts syndrom eller stigningen skyldes øget ukonjugeret (indirekte) bilirubin pga. hæmolyse.
 - b. Serum alkalisk fosfatase, aspartattransaminase og alanintransaminase $\leq 2,5 \times$ ULN.
9. Serum-elektrolytter inden for normalområdet: kalium, calcium (total eller korrigeret for serumalbumin ved hypoalbuminæmi eller ioniseret calcium) og magnesium. Hvis værdierne er uden for normalområdet, vil deltageren være berettiget, når elektrolytterne er korrigeret.
10. Hvis kvinde i den fødedygtige alder: skal have en negativ serumgravitetest ved studiestart og være villig til at anvende meget effektiv prævention ved inklusion, under behandlingsperioden og i 6 måneder efter sidste dosis af forsøgsmedicin eller cytarabin – alt efter hvad der kommer sidst. En kvinde anses for at være i den fødedygtige alder fra menarche og indtil postmenopausal status (ingen menstruation i mindst 12 måneder).



11. Hvis mand: skal være kirurgisk steril eller villig til at anvende meget effektiv prævention ved inklusion, under behandlingsperioden og i 6 måneder efter sidste dosis af forsøgsmedicin eller cytarabin – alt efter hvad der kommer sidst.

Eksklusionskriterier

1. Diagnose af akut promyelocyt-leukæmi (APL), klassificeret som M3 ifølge den fransk-amerikansk-britiske klassifikation eller som APL ifølge WHO-klassifikationen med translokation t(15;17)(q22;q12), eller positiv for breakpoint cluster region-Abelson murine leukæmi virus-onkogen homolog 1 (dvs. kronisk myeloid leukæmi i blastkrise); deltagere, der gennemgår diagnostisk udredning for APL og behandling med all-trans retinsyre, men som viser sig ikke at have APL, er berettigede (behandling med all-trans retinsyre skal afbrydes før påbegyndelse af induktionskemoterapi).
2. Diagnose af AML sekundært til tidligere kemoterapi eller strålebehandling for andre neoplasmer.
3. Tidligere behandling for AML, undtagen følgende:
 - a. Leukafarese;
 - b. Behandling af hyperleukocytose med hydroxyurea;
 - c. Kranial strålebehandling for leukostase i centralnervesystemet (CNS);
 - d. Profylaktisk intratekal kemoterapi;
 - e. Støtte med vækstfaktorer/cytokiner.
4. Tidligere behandling med quizartinib eller andre FLT3-ITD-hæmmere.
5. Tidligere behandling i et klinisk studie inden for 30 dage før randomisering (inden for 2 uger for undersøgelses- eller godkendt immunterapi) eller aktuelt deltagende i andre undersøgelsesprocedurer.
6. Historik med kendt CNS-leukæmi, herunder cerebrospinalvæske positiv for AML-blaster; lumbalpunktur anbefales for deltagere med symptomer på CNS-leukæmi for at udelukke ekstramedullær CNS-involvering.
7. Historik med andre maligniteter, undtagen tilstrækkeligt behandlet ikke-melanom hudkræft, kurativt behandlet in-situ sygdom eller andre solide tumorer kurativt behandlet uden tegn på sygdom i mindst 2 år.
8. Ukontrolleret eller betydende kardiovaskulær sygdom, herunder:
 - a. Bradykardi med mindre end 50 slag pr. minut, medmindre deltageren har pacemaker;
 - b. QTcF-interval (Fridericia's korrektion) >450 ms;
 - c. Diagnose eller mistanke om langt QT-syndrom (inkl. familiær historik);
 - d. Systolisk blodtryk ≥ 180 mmHg eller diastolisk blodtryk ≥ 110 mmHg;
 - e. Historik med klinisk relevante ventrikulære arytmier (f.eks. ventrikulær takykardi, ventrikulær fibrillation eller Torsade de Pointes);
 - f. Historik med anden (Mobitz II) eller tredje grads hjerteblok (deltagere med pacemaker er berettigede, hvis de ikke har haft besvimelse eller klinisk relevante arytmier under brug af pacemaker);
 - g. Historik med ukontrolleret angina pectoris eller myokardieinfarkt inden for 6 måneder før screening;
 - h. Historik med hjertesvigt i New York Heart Association klasse 3 eller 4;
 - i. Kendt historik med venstre ventrikels ejektionsfraktion ≤ 45 % eller under institutionens nedre normalgrænse;



- j. Komplet venstresidigt grenblok.
9. Aktiv akut eller kronisk systemisk svampe-, bakterie- eller virusinfektion, som ikke er velkontrolleret med antifungal, antibakteriel eller antiviral behandling.
 10. Kendt aktiv klinisk relevant leversygdom (f.eks. aktiv hepatitis B eller aktiv hepatitis C).
 11. Kendt historik med humant immundefektvirus (HIV). Deltagere bør testes for HIV før randomisering, hvis det kræves af lokale regler eller etisk komité.
 12. Historik med overfølsomhed over for nogen hjælpestoffer i quizartinib/placebo-tabletterne.
 13. Kvinder, der er gravide eller ammer.
 14. På anden måde vurderet som uegnet til studiet af investigator.

268 patienter modtager quizartinib

Induktion:

Cyklus 1 (28 dage):

35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) quizartinib (oralt) en gang dagligt på dag 8-21 +
100 eller 200 mg/m²/dag (IV) cytarabin på dag 1 - 7 +
60 mg/m²/dag (IV) daunorubicin eller 12 mg/m²/dag (IV) idarubicin på dag 1-3.

Cyklus 2 (28 dage) (mulig reinduktion):

35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) quizartinib (oralt) en gang dagligt på dag 8-21 (7 + 3) eller dag 6-19
+
5 dage cytarabin (IV) + 2 dage daunorubicin (IV) eller idarubicin (IV).

Konsolidering (op til 4 28-dages cyklusser):

35,4 mg quizartinib (oralt) en gang dagligt på dag 6 til 19 + 1,5-3 g/m² +
cytarabin hver 12 time på dag 1, 3, og 5 og/eller HSCT.

Gældende for konsolidering er:

- Patienter <60 år får 3,0 g/m² cytarabin (IV), hver 12 time
- Patienter ≥60 år får 1,5 g/m² cytarabin (IV), hver 12 time

Vedligehold:

Cyklus 1 (14 dage):

26,5 mg quizartinib en gang dagligt i 14 dage (hvis QTcF er ≤ 450 ms).

Cyklus 2 – 36 (28 dage):

53 mg quizartinib en gang dagligt (hvis QTcF er ≤ 450 ms).

271 patienter modtager komparatorbehandling

Patienterne fik den samme kemoterapi-behandling som i interventionsarmen, men fik placebo i stedet for quizartinib.

Som vedligehold fik patienterne placebo som monoterapi

Primært effektmål:

- Samlet overlevelse (OS) - tid fra randomisering til død af enhver årsag



Sekundære effektmål:

- Event-fri overlevelse (EFS) — tid fra randomisering indtil hændelsen: refraktær, relaps eller død
- *Composite complete remission* (CRc) rate (CR + CRi) efter induktion
- Procentdel af deltagere, der opnår CRc med FLT3-ITD MRD-negativitet efter induktion
- CR-rate efter induktion
- Procentdel af deltagere, der opnår CR med FLT3-ITD MRD-negativitet efter induktion

Explorative effektmål:

- relapse-fri overlevelse (RFS)
- Varighed af komplet remission (CR)
- CR-rate ved afslutningen af første induktionscyklus
- CRc-rate ved afslutningen af første induktionscyklus
- Stamcelletransplantationsrate
- Ændring i EQ-5D-5L

3.2.2 RATIFY

RATIFY er et dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase III studie. 717 patienter blev randomiseret 1:1 til hhv. kemoterapi i kombination med quizartinib eller kemoterapi i kombination med placebo. Randomiseringen var stratificeret på baggrund af subtype af FLT3-mutation: TKD, eller ITD med enten høj ratio (>0,7) eller lav ratio (0,05 – 0,7) af muteret/vildtype alleler.

Det overordnede formål med studiet var at sammenligne effekten af midostaurin og placebo hos AML-patienter med både FLT3-ITD og FLT3-TKD-mutation.

Den mediane opfølgning er 59 måneder.

In- og eksklusionskriterier

1. Dokumentation af sygdom
 - a. Utvetydig diagnose af AML (> 20 % blaster i knoglemarven baseret på WHO-klassifikationen), ekskluderer M3 (akut promyelocyt leukæmi). Patienter med neurologiske symptomer, der tyder på CNS-leukæmi, anbefales at få foretaget en lumbalpunktur. Patienter med AML-blaster i cerebrospinalvæsken er ikke berettigede.
 - b. Dokumenteret FLT3-mutation (ITD eller punktmutation), bestemt ved analyse i et protokoludpeget FLT3-screeningslaboratorium.
2. Alderskrav: alder ≥ 18 og < 60 år.
3. Tidligere behandling
 - a. Ingen tidligere kemoterapi for leukæmi eller myelodysplasi, med følgende undtagelser: Akut leukafarese, Akut behandling af



- hyperleukocytose med hydroxyurinstof i ≤ 5 dage, Kranial strålebehandling for CNS-leukostase (kun én dosis), Vækstfaktor-/cytokinstøtte.
- b. AML-patienter med forudgående myelodysplasi er berettigede, men må ikke have fået tidligere cytotoxisk behandling (fx azacitidin eller decitabin).
 - c. Patienter med terapi-relateret AML efter tidligere strålebehandling eller kemoterapi for anden kræftsygdom er ikke berettigede.
4. Hjerterfunktion: Patienter med symptomatisk kongestiv hjertesvigt er ikke berettigede.
5. Indledende laboratorieværdi: Total bilirubin $< 2,5 \times$ øvre normalgrænse (ULN).
6. Graviditet og amning
- a. Ikke-gravid og ikke-ammende (på grund af ukendt teratogen risiko ved midostaurin).
 - b. Kvinder i den fødedygtige alder skal have en negativ serum- eller urin-graviditetstest med en følsomhed på mindst 50 mIU/mL inden for 16 dage før registrering.
 - c. Kvinder i den fødedygtige alder skal enten forpligte sig til fortsat afholdenhed fra heteroseksuelt samleje eller anvende to acceptable præventionsmetoder:
 - i. Én højeffektiv metode (f.eks. spiral, hormonel (ikke-oral) prævention, sterilisation eller partners vasktomi) og
 - ii. Én yderligere effektiv metode (f.eks. latexkondom, pessær eller cervixkappe).
 - d. De to præventionsmetoder skal anvendes samtidigt, inden start af midostaurin/placebo-behandling og fortsætte i 12 uger efter afslutning af al behandling.
 - e. Bemærk, at orale præventionsmidler ikke anses for højeffektive på grund af mulig interaktion med midostaurin.
 - f. Kvinder i den fødedygtige alder defineres som seksuelt aktive modne kvinder, der ikke har fået foretaget hysterektomi, eller som ikke har været uden menstruation i de foregående 24 sammenhængende måneder.
 - g. Mænd skal acceptere ikke at gøre en kvinde gravid og skal anvende latexkondom ved enhver seksuel kontakt med kvinder i den fødedygtige alder under behandling med midostaurin/placebo og i 12 uger efter behandlingsophør, selv hvis de har fået foretaget en vellykket vasktomi.

360 patienter modtager midostaurin

Induktion:

50 mg midostaurin (p.o.) to gange dagligt på dag 8-21 sammen med

60 mg/m² daunorubicin (IV) på dag 1 – 3 og

200 mg/m² cytarabin (IV) på dag 1 - 7



Konsolidering (4 cyklusser á 28 dage):

Patienter, der opnåede komplet remission, modtog højdosis cytarabin (3000 mg/m²) administreret over en periode på 3 timer to gange dagligt på dag 1, 3 og 5 samt 50 mg midostaurin (p.o.) to gange dagligt på dag 8-21.

Vedligehold:

50 mg midostaurin oralt to gange dagligt i 12 cykler á 28 dage

Primært effektmål:

- Samlet overlevelse (OS) - tid fra randomisering til død af enhver årsag

Sekundære effektmål:

- EFS
- CR-rate

Eksplorative effektmål:

- OS censureret for patienter der har modtaget en stamcelletransplantation
- Sygdomsfri overlevelse (DFS)
- DFS-rate et år efter færdiggørelse af den planlagte vedligeholdelsesfase

3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med FLT3-ITD+ AML i alderen 18 – 60 år	I dansk klinisk praksis vil man også behandle patienter over 60 år	Patienter med FLT3-ITD+ AML i alderen 18 – 60 år
Intervention	Quizartinib	Medicinrådet vurderer, at interventionen svarer til den forventede anvendelse i dansk klinisk praksis.	Quizartinib
Komparator	Midostaurin	Medicinrådet vurderer, at den valgte komparator svarer til dansk klinisk praksis.	Midostaurin
Effektmål	OS, CR, CIR, helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), uønskede hændelser (AE)	Medicinrådet accepterer de inkluderede effektmål, men vurderer dog, at CIR ikke kan anvendes i MAIC-analysen.	Effektmål er ekskluderet i Medicinrådets hovedanalyse



3.3.1 Population

Ansøgningen er baseret på subgrupper fra to studier Tabel 4:

- For at matche RATIFY-populationen medtages kun de patienter fra Q-F-studiet, som er under 60 år gamle. Der er stratificeret for alder i randomiseringen og patienterne i studiet modtager enten kemoterapi + quizartinib (n=161) eller kemoterapi + placebo (n=162).
- De patienter fra RATIFY, som have FLT3-ITD-mutationen. Der er ligeledes stratificeret for mutationen i randomiseringen, og patienterne modtager kemoterapi + midostaurin (n=230) eller kemoterapi + placebo (n=222).

Den mediane alder er ca. 48 år i alle studiearme.

Risikoklassificeringen er udført forskelligt i de to studier. I RATIFY er patienterne klassificeret efter "modified European LeukemiaNet (ELN) classification"-systemet hvor patienterne inddeles efter genetisk risikoprofil. I midostaurin-armen er der lidt færre patienter der har en favorabel klassificering og lidt flere med en ufavorabel, i sammenligning med placeboarmen.

I Q-F-studiet er patienterne inddelt efter cytogenetisk risikoprofil og de to arme er sammenlignelige. Det er dog ikke muligt at sammenligne på tværs af de to studier.

For begge studier er andelen af patienter med nucleophosmin 1 (NPM1) -mutationen opgjort. NPM1 er en af de vigtigste og mest hyppige genmutationer ved AML. NPM1-mutationen har stor prognostisk værdi, og patienter der er NPM1+ har en bedre respons på kemoterapi og højere overlevelse. I Q-F-studiet er der [redacted] og [redacted] af patienterne i hhv. quizartinib- og placebo-armen, der er NPM1+. I RATIFY er der 50 % og 64,3 % af patienterne hhv. i midostaurin- og placeboarmen.

Tabel 4. Baselinekarakteristik for de to relevante subgrupper

	Q-F (≤60 år)		RATIFY (FLT3-ITD)	
	Quizartinib (N = 161)	Placebo (N = 162)	Midostaurin (N = 230)	Placebo (N = 222)
Medianalder (interval), år	48.0 (23.0-59.0)	48.5 (20.0, 59.0)	47 (19-59)	48 (18-60)
Køn, kvinder, n (%)	[redacted]	[redacted]	116 (50.4)	130 (58.6)
Etnicitet, n (%) ^a				
Hvid	[redacted]	[redacted]	N/A	N/A
Anden	[redacted]	[redacted]	N/A	N/A
Asiatisk	[redacted]	[redacted]	N/A	N/A
Sort eller afroamerikansk	[redacted]	[redacted]	N/A	N/A
Amerikansk indianer eller oprindelig fra Alaska	[redacted]	[redacted]	N/A	N/A
Subtype af FLT3-mutation, n (%)				
TKD	[redacted]	[redacted]	0 (0)	0 (0)
ITD med lav ratio	[redacted]	[redacted]	80 (34.8)	81 (36.6)
ITD med høj ratio	[redacted]	[redacted]	149 (65.2)	141 (63.4)
Modificeret European LeukemiaNet-klassifikation, n (%) ^c , n (%)				



	Q-F (≤60 år)		RATIFY (FLT3-ITD)	
	Quizartinib (N = 161)	Placebo (N = 162)	Midostaurin (N = 230)	Placebo (N = 222)
Gunstig	■	■	34/135 (25.2)	43/133 (32.3)
Normal	■	■	N/A	N/A
Intermediær II / Intermediær	■	■	45/135 (33.3)	50/133 (37.6)
Ugunstig	■	■	56/135 (41.5)	40/133 (30.1)
Trombocytal ($10^3/\mu\text{L}$), median (interval)	■	■	50.5 (2, 461)	49.5 (8, 342)
Cytogenetisk risiko, n (%)				
Gunstig	11 (6.8)	14 (8.6)	N/A	N/A
Intermediær	115 (71.4)	114 (70.4)	N/A	N/A
Ugunstig	12 (7.5)	17 (10.5)	N/A	N/A
Ukendt	23 (14.3)	16 (9.9)	N/A	N/A
Mangler	0	1 (0.6)		
absolut neutrofilal, median (interval)	■	■	N/A	N/A
Leukocytal ($10^3/\mu\text{L}$)				
<40 × $10^9/\text{L}$	75 (46.6)	77 (47.5)	N/A	N/A
≥40 × $10^9/\text{L}$	86 (53.4)	85 (52.5)		
Median ($10^9/\text{L}$)	■	■	42.6 (0.8, 304)	42.1 (0.8, 329.8)
Knoglemarvsblaster, median (interval)	■	■	77 (3, 100)	80 (6, 100)
Nucleophosmin 1 (NPM1)-mutation, n (%)	■	■	95/190 (50.0)	108/168 (64.3)

a. Race i RATIFY blev rapporteret af patienterne selv og blev ikke rapporteret for europæiske patienter (195 i midostaurin-gruppen og 213 i placebogruppen). b. Grænseværdien for allelisk ratio for FLT3-mutation anvendt for Q-F < 60 er 0,7 i RATIFY ITT-analysen offentliggjort af Stone et al., mens den er 0,5 i analysen offentliggjort af Rücker et al. (FLT3-ITD+ RATIFY-population). c. Cytogenetiske data ifølge en modificeret European LeukemiaNet-klassifikation var tilgængelige for 547 patienter (269 i midostaurin-gruppen og 278 i placebogruppen).

Populationen i den sundhedsøkonomiske model er patienter med nyopstået FLT3-ITD+ AML, som er egnede til at modtage intensiv kemoterapi.

Den sammenlignende analyse er baseret på den MAIC-justerede population. Patienterne i Q-F studiet vægtes på baggrund af effektmodifikatorer, for at opnå en meningsfuld sammenligning mellem de to studier (Se uddybning i afsnit 3.4.1). Baselinekarakteristika for populationen i MAIC-analysen og i den sundhedsøkonomiske analyse fremgår af Tabel 5. Baselinekarakteristika for den modellerede population består af alder, køn, vægt og højde.

Tabel 5. Baselinekarakteristika for population i den sundhedsøkonomiske analyse

MAIC justeret Q-F	
Alder (gennemsnit)	■
Kvinder (%)	■
Vægt (kg)	■



MAIC justeret Q-F

Højde (cm)



Medicinerådets vurdering af population

Patienternes genetiske risikoprofil er afgørende for deres prognose og respons på behandling, men kan ikke sammenlignes på tværs af de to studier.

Andelen af patienter der er NPM1+ er sammenlignelige i de to armen i Q-F-studiet og i midostaurinarmen i RATIFY. Der er derimod en forskel på 14,3 %-point mellem midostaurinarmen og placeboarmen i RATIFY, med flere NPM1+ patienter i placeboarmen. Det betyder, at der er flere patienter i placebo-armen i studiet, som har en bedre prognose, og at det kan gøre det sværere at vise en effektforskel mellem studiets to arme.

3.3.2 Intervention

Der er små forskelle mellem behandlingen med kemoterapi i Q-F-studiet ifht. dansk klinisk praksis. Patienterne kan få en lavere dosis cytarabin (100 mg vs 200 mg i dansk klinisk praksis) i induktionsbehandlingen. Patienterne har mulighed for reinduktion, men behandlingen er en lille smule anderledes da patienterne får cytarabin i enten 5 eller 7 dage og daunorubicin i 2 eller 3 dage. I dansk klinisk praksis får patienterne cytarabin i 8 dage og daunorubicin i 3. Patienterne i studiet havde mulighed for flere cykler af den konsoliderende behandling (4 cykler i studiet vs. 2 cykler i dansk klinisk praksis).

Doseringen af quizartinib i den sundhedsøkonomiske analyse er som følgende:

- **Induktionsfasen:** cyklus 1 og 2: 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) én gang dagligt på dag 8–21.
- **Konsolideringsfasen:** 35,4 mg ($2 \times 17,7$ mg) én gang dagligt på dag 6–19 i op til fire cyklus.
- **Vedligeholdelsesfasen:** Startdosis: 26,5 mg én gang dagligt i to uger, forudsat $QTcF \leq 450$ ms. Efter to uger, hvis $QTcF$ fortsat ≤ 450 ms, øges dosis til 53 mg ($2 \times 26,5$ mg) én gang dagligt. Monoterapi i vedligeholdelsesfasen kan fortsættes i op til 36 cyklusser á 28 dage.

Ansøger anvender relativ dosisintensitet (RDI) fra Q-F studiet for quizartinib på [redacted] i induktionsfasen, [redacted] i konsolideringsfasen og [redacted] i vedligeholdelsesfasen.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at forskellene mellem kemoterapi-behandlingerne i hhv. Interventionsarmen i Q-F-studiet og dansk klinisk praksis er små og uden klinisk betydning.

3.3.3 Komparator

Der er små forskelle mellem interventionen i RATIFY-studiet og behandlingen i dansk klinisk praksis (se afsnit 1.4). I induktionsbehandlingen i Q-F og RATIFY-studierne fik patienterne ikke tillæg af gemtuzumab ozogamicin og cytarabin i 7 dage (sammenlignet med 10



dage i dansk klinisk praksis). Patienterne i RATIFY havde ikke mulighed for reintroduktion, hvilket var tilfældet i Q-F-studiet.

I både Q-F og RATIFY havde patienterne mulighed for at modtage 4 cykler af den konsoliderende behandling.

Behandlingslængden midostaurin i den sundhedsøkonomiske analyse er sat til samme niveau som for quizartinib med en RDI på 95 %, baseret på NICE TA523.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at behandlingen med kemoterapi mellem hhv. de to studier og dansk klinisk praksis er små og uden klinisk betydning.

3.3.4 Effektmål

Til sammenligningen af effekt og sikkerhed har ansøger indsendt data for samlet overlevelse (OS), komplet remission (CR), kumulativ incidens af tilbagefald (CIR), uønskede hændelser og helbredsrelateret livskvalitet.

Derudover har ansøger indsendt data fra Q-F-studiet for: relapsfri overlevelse for patienter, der opnår CR eller CR med ukomplet neutrofil- eller blodpladegendannelse (CRi) i induktionsfasen, eventfri overlevelse, varighed af komplet remission, stamcelletransplantationsrate, tid til ophør af behandling.

Ansøger har også indsendt data fra RATIFY-studiet for eventfri overlevelse.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har inkluderet de effektmål der indgår i den sammenlignende analyse, samt uønskede hændelser og helbredsrelateret livskvalitet.

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en forankret MAIC-analyse, hvor individdata fra Q-F-studiet (patienter ≤ 60 år) blev vægtet for at matche baseline for patienterne i RATIFY-studiet (patienter med FLT3-ITD+). Ansøger har inkluderet variable i vægtningen i en prioriteret rækkefølge indtil den effektive stikprøvestørrelse stadig var mindst 50 %. Patienterne er matchet på trombocytal, køn, alder og NPM1-status. Efter matching var den effektive stikprøvestørrelse reduceret med [REDACTED] til [REDACTED].

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at der er nogle grundlæggende problemer, som gør analysen usikker. Antagelsen om proportionale hazards holder ikke, hvilket gør, at hazard ratioen ikke bliver et tilstrækkeligt mål for sammenligningen. Derudover er der ikke sammenlignelige data for cytogenetisk genetiske risikoprofil, som er en vigtig effektmodificerende



variabel. Patienternes cytogenetik påvirker deres prognose, effekt af behandlingen. Sammenligneligheden mellem studierne, bliver derfor usikker, når patienterne ikke kan matches på denne variabel.

Da der ikke var proportionelle hazards har Medicinrådet bedt ansøger om en analyse med fleksibel estimering af behandlingseffekter uden en antagelse om proportionale hazards. Ansøger har ikke udført en sådan analyse, da ansøger prioriterer MAIC-analysen, som bedre tillader matching af patienterne i studierne.

Medicinrådet er ikke enige i denne prioritering, da patienterne i MAIC-analysen alligevel ikke bliver matchet på alle væsentlige parametre.

3.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 6. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Quizartinib	Midostaurin	Resultat
OS	Median: NR (95 % CI: NR; NR)	Median: 29,20 mdr. (95 % CI: 24,40; NR)	Forskel i medianer kan ikke beregnes HR: 0,82 (95 % CI: 0,48; 1,39)
CR	58,28 % (51,24 % - 65,73 %)	71,74 % (65,92 % - 77,56 %)	Forskel -13,46 % OR: 0,92 (95 % CI: 0,42; 1,97)
CIR	Median: NR (95 % CI: NR; NR)	Median: 37,13 mdr. (95 % CI: 19,67; NR)	Forskel i medianer ikke beregnet HR: 0,42 (95 % CI: 0,20; 0,91)

3.4.3 Samlet overlevelse

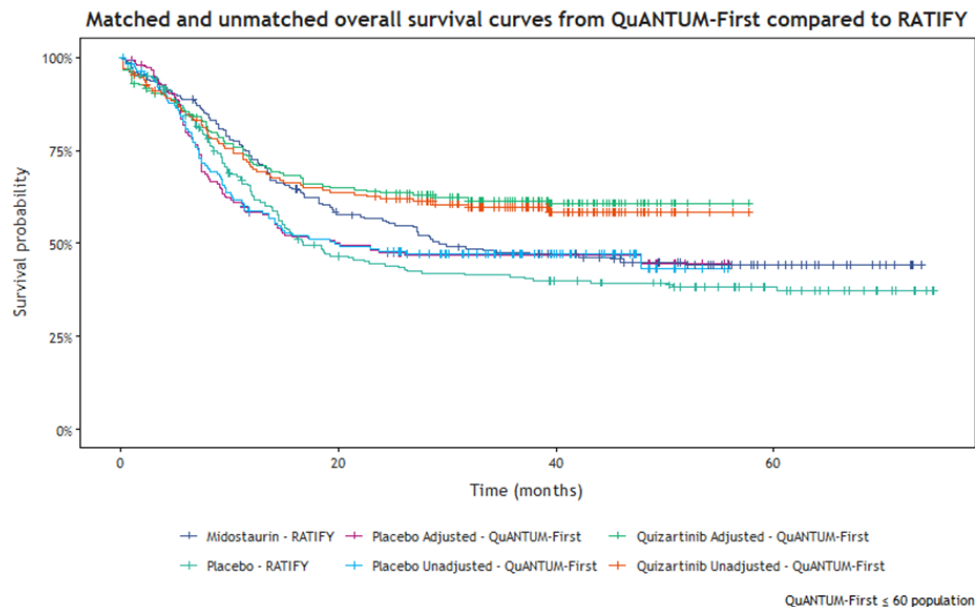
For begge studier er samlet overlevelse (OS) defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag. Både quizartinib og midostaurin viser en effekt på overlevelsen sammenlignet med placebo (se Tabel 6).

Tabel 7. Opsummering af OS HR (Q-F ≤ 60 år og RATIFY FLT3-ITD+ populationer)

Data	Comparison	HR (95 % CI)
Q-F ujusteret	Quizartinib vs placebo	0,68 (0,50; 0,94)
Q-F justeret	Quizartinib vs placebo	0,65 (0,42; 1,00)
RATIFY	Midostaurin vs placebo	0,79 (0,59; 1,06)
Ujusteret	Quizartinib vs midostaurin	0,87 (0,56; 1,34)



Data	Comparison	HR (95 % CI)
MAIC	Quizartinib vs midostaurin	0,82 (0,48; 1,39)



Figur 3. Matchede og ikke-matchede Q-F ≤ 60 år OS (med RATIFY FLT3-ITD+)

På Figur 3 ses både matchede og umatched kurver for OS for både Q-F og RATIFY. For de ujusterede kurver, ligger quizartinib-kurven højere end midostaurin kurver. Det samme gør dig gældende for placebo-kurven fra Q-F-studiet, som også ligger højere end placebo-kurven fra RATIFY-studiet, hvilket indikerer, at der er baselineforskelle mellem studierne.

Resultatet af den justerede indirekte sammenligning viser en HR på 0,82 (95 % CI: 0,48, 1,39) for quizartinib sammenlignet med midostaurin.

Medicinerådets vurdering af OS

Den indirekte sammenligning i MAIC-analysen angiver en 18% reduceret hazard for død for quizartinib sammenlignet med midostaurin. Konfidensintervallet er bredt og resultatet er ikke statistisk signifikant. Medicinerådet vurderer, at der er stor usikkerhed vedr. resultaterne i MAIC-analysen for OS.

Matching viser, at de udvalgte effektmodificerende variable ikke påvirker kurverne ret meget. Som beskrevet i afsnit 2.2.1, mangler der data for patienternes genetiske risikoprofil, hvilket er afgørende for patienternes prognose og respons på behandling. Derudover, ses det af KM-kurverne, at quizartinib og placeboarmene krydser hinanden, hvilket ikke er foreneligt med proportionale hazards, som er en grundlæggende antagelse for analysen.



Medicinrådet vurderer samlet set, at der på det foreliggende datagrundlag, ikke er påvist en forskel mellem quizartinib og midostaurin.

3.4.4 Komplet remission

Der er mindre forskelle mellem definitionerne af komplet remission (CR) mellem de to studier.

Q-F:

- Neutrofile > 1.000 celler/mm³
- Trombocytal > 100.000/mm³
- Knoglemarvsblaster < 5 %

Derudover kræves:

- Fravær af ekstramedullær sygdom
- Fravær af blaster med Auer-stave
- Fravær af leukæmiblaste i perifert blod ved morfologisk undersøgelse

RATIFY:

- Neutrofile $\geq 1.000/\mu\text{L}$
- Trombocytal $\geq 100.000/\mu\text{L}$
- Knoglemarvsblaster < 5 % eller ekstramedullær leukæmi
- Fravær af blaster i perifert blod

Både quizartinib og midostaurin viser en effekt på komplet remission sammenlignet med placebo (se Tabel 9).

Tabel 8. Opsummering af CR OR (Q-F ≤ 60 år og RATIFY FLT3-ITD+ populationer)

Data	Comparison	OR (95 % CI)
Q-F ujusteret	Quizartinib vs placebo	1,04 (0,67, 1,60)
Q-F justeret	Quizartinib vs placebo	1,14 (0,62, 2,12)
RATIFY	Midostaurin vs placebo	1,25 (0,79, 1,99)
Ujusteret	Quizartinib vs Midostaurin	0,83 (0,44, 1,56)
MAIC	Quizartinib vs Midostaurin	0,92 (0,42, 1,97)

Resultatet af den justerede indirekte sammenligning viser en OR på 0,92 (95 % CI: 0,42; 1,97) til fordel for midostaurin. Resultatet fra MAIC-analysen er en OR for CR på 0,92, hvilket indikerer, at patienter behandlet med quizartinib har en lidt lavere sandsynlighed for at opnå remission sammenlignet med patienter behandlet med midostaurin. Konfidensintervallet er stort, og resultatet er ikke statistisk signifikant.



Medicinerådets vurdering af komplet remission

Resultatet fra MAIC-analysen er ikke statistisk signifikant, og Medicinerådet vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag, ikke kan vises en forskel mellem quizartinib og midostaurin med hensyn til komplet remission.

Der er de samme usikkerheder ved MAIC-analysen som beskrevet ovenfor.

3.4.5 Kumulativ incidens af tilbagefald (CIR)

Kumulativ incidens af tilbagefald (CIR) er opgjort blandt patienter, der har opnået CR. Definitionerne af kumulativ incidens af tilbagefald (CIR) er forskellige mellem de to studier

Q-F:

Defineres som tid fra CR, men alene hvis CR er opnået i induktionsfasen, til tilbagefald. Tilbagefald efter CR er defineret som $\geq 5\%$ blaster i marven, tilbagevenden af blaster i perifert blod, ny ekstramedullær leukæmi eller tilstedeværelse af Auer-stave.

RATIFY:

Defineres som patienter, der opnåede CR på hvilket som helst tidspunkt efter behandlingsstart. Tilbagefald efter CR er defineret $> 5\%$ blaster i marven, tilbagevenden af cirkulerende blaster eller udvikling af ekstramedullær leukæmi.

For begge studier er CIR estimeret ved kumulativ incidens-funktionen, hvor død før relaps er en konkurrerende risiko.

For Q-F ses en statistisk signifikant forskel både ujusteret og justeret, men forskellen i RATIFY er ikke statistisk signifikant (se Tabel 8).

Tabel 9. Opsummering af CIR HR (Q-F ≤ 60 år og RATIFY FLT3-ITD+ populationer)

Data	Comparison	HR (95 % CI)
Q-F ujusteret	Quizartinib vs placebo	0,49 (0,28; 0,86)
Q-F justeret	Quizartinib vs placebo	0,34 (0,17; 0,66)
RATIFY	Midostaurin vs placebo	0,80 (0,56; 1,15)
Ujusteret	Quizartinib vs midostaurin	0,61 (0,31; 1,19)
MAIC	Quizartinib vs midostaurin	0,42 (0,20; 0,91)

Resultatet af MAIC analysen viser en HR på 0,42 (95 % CI: 0,20; 0,91) for quizartinib sammenlignet med midostaurin.

Medicinerådets vurdering af kumulativ incidens af tilbagefald

Medicinerådet vurderer ikke, at CIR for de to studier er sammenlignelige. I Q-F medtages kun patienter, som opnår CR under induktionsfasen, mens det i RATIFY er alle patienter med CR uanset, hvornår CR indtræffer. Dette betyder, at CIR for patienter i Q-F måles fra



et tidligere tidspunkt i sygdommen end i RATIFY, hvilket potentielt kan forstærke effekten sammenlignet med RATIFY, hvor også patienter med senere opnået CR indgår i analysen af CIR. Derudover er der de samme usikkerheder ved MAIC-analysen som beskrevet ovenfor.

På baggrund af ovenstående, vurderer Medicinrådet, at den sammenlignende analyse af CIR ikke kan bruges til at vurdere effekten af quizartinib sammenlignet med midostaurin.

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen i Q-F omfatter alle deltagere, der har modtaget mindst én dosis af forsøgsmedicinen. I Q-F er de rapporterede uønskede hændelser behandlingsfremkaldte uønskede hændelser (TEAEs). TEAE'er defineres som uønskede hændelser, der opstod efter den første dosis af forsøgsmedicinen, eller som blev forværret i sværhedsgrad efter den første dosis og op til 30 dage efter den sidste dosis. Relaterede uønskede hændelser, der opstod mere end 30 dage efter den sidste dosis, blev også betragtet som TEAE'er.

I RATIFY blev en uønsket hændelse defineret som en negativ ændring i en deltagers helbred, der opstår under studiet eller inden for en bestemt periode efter studiets afslutning. Denne ændring kan være – men behøver ikke være – forårsaget af den intervention/behandling, der undersøges (12).

En klar definition af alvorlig uønsket hændelse (SAE) er ikke rapporteret, og det er ikke tydeligt angivet, om hændelserne var behandlingsfremkaldte uønskede hændelser eller enhver form for uønsket hændelse, der opstod under forsøget.

Tabel 10. Oversigt over uønskede hændelser

	Q-F Quizartinib (N=159)	Q-F Placebo (N=160)	RATIFY Midostaurin (N=360)	RATIFY Placebo (N=357)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	159 (100,0)	159 (99,4)	321/355c (90,42)d	324/354c (91,53)d
Antal og andel af patienter med ≥ 1 SAE, n (%)*	84 (52,8)	64 (40,0)	157/355c (44,23)	154/354c (43,50)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 hændelse, n (%)	145 (91,2)	142 (88,8)	N/A	N/A
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkning, n (%)	■	■	N/A	N/A
Antal og andel af patienter, der fik en dosisreduktion, n (%)	34 (21,4) ^b	10 (6,3) ^b	N/A	N/A



	Q-F Quizartinib (N=159)	Q-F Placebo (N=160)	RATIFY Midostaurin (N=360)	RATIFY Placebo (N=357)
Antal og andel af patienter, der afbryder behandling pga. en uønsket hændelse, n (%)	26 (16,4)	11 (6,9)	11 (3,1)	5 (1,3)

En SAE (alvorlig uønsket hændelse) er en hændelse eller reaktion, der ved enhver dosis medfører død, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af eksisterende hospitalsindlæggelse, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller funktionsnedsættelse, eller medfører en medfødt anomali eller fødselsdefekt.

a Antal og andel med behandlingsrelateret TEAE (Treatment-Emergent Adverse Event). b Antal og andel med dosisreduktion forbundet med TEAE. c Antal påvirkede / antal i risiko. d Ekskluderer SAEs.

Da data er indsamlet forskelligt, er der ikke meget sammenligneligt data for de to studier (se Tabel 11). Andelen af patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, var ens på tværs af behandlingerne. Andelen af patienter der oplevede en SAE var ens i de to placeboarme, men 8,5 %-point højere i quizartinib-armen sammenlignet med midostaurin-armen. Der var flere patienter der droppede ud af quizartinib-armen (16,4 %) end midostaurin-armen (3,1 %).

For at vurdere data vedr. sikkerhed beskrives data fra EPAR'ene for hhv. quizartinib og midostaurin herunder. Data er derfor fra ITT populationerne i begge studier.

3.5.1 Opsummering fra EPAR'en vedr. quizartinib

TEAE'er

De hyppigst rapporterede TEAE'er der forekom i begge studie-arme var gastrointestinale lidelser, infektioner, generelle lidelser og blodsygdomme. Infektioner, blodsygdomme, stofskiftesygdomme og undersøgelsesrelaterede hændelser forekom hyppigere (højere incidens på ≥ 5 procentpoint) ved behandling med quizartinib end med placebo.

Der var omkring 80 % af patienterne i begge arme, der havde TEAE'er af grad 3/4. De hyppigst rapporterede TEAE'er af grad 3/4 (≥ 10 % incidens) i quizartinib-armen omfattede cytopenier (febril neutropeni og neutropeni), hypokaliæmi samt infektioner (pneumoni), hvor hændelsen neutropeni forekom med en ≥ 5 procentpoint højere incidens i quizartinib-armen end i placebo-armen (18,1 % vs. 8,6 %). Blandt mindre hyppigt rapporterede TEAE'er af grad 3/4 forekom også nedsat neutrofiltal med en ≥ 5 procentpoint højere incidens i quizartinib-armen end i placebo-armen (8,7 % vs. 3,4 %).

En højere andel af patienterne i quizartinib-armen oplevede TEAE'er, som af investigator blev vurderet som relateret til behandlingen, sammenlignet med placebo-armen (60,4 % vs. 36,2 %). De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede TEAE'er (≥ 5 %) i quizartinib-armen omfattede cytopenier (neutropeni, trombocytopeni, nedsat neutrofiltal, febril neutropeni og anæmi), forlænget QT-interval på EKG, gastrointestinale lidelser (kvalme og diarré), forhøjet ALAT samt pyreksi. Neutropeni, nedsat neutrofiltal og forlænget QT-interval på EKG forekom med en frekvens, der var ≥ 5 procentpoint højere ved quizartinib end ved placebo.



Dødsfald

For de fleste patienter var den primære dødsårsag en uønsket hændelse, hvoraf størstedelen ikke blev vurderet som relateret til studielægemidlet af investigator. I begge behandlingsarme var de hyppigst rapporterede typer af TEAE'er med dødeligt udfald infektioner (septisk shock og sepsis). Disse hændelser var hyppigere i quizartinib-armen end i placebo-armen.

Der forekom flere tidlige dødsfald (dvs. dødsfald inden for 60 dage efter påbegyndelse af studielægemidlet) ved quizartinib sammenlignet med placebo. I alt døde henholdsvis 17 (6,4 %) vs. 11 (4,1 %) patienter som følge af en TEAE inden for 60 dage efter behandlingsstart, heraf døde 14 (5,3 %) vs. 8 (3,0 %) patienter inden for 30 dage efter behandlingsstart. Yderligere to patienter i quizartinib-armen døde efter randomisering, men før de modtog studielægemidlet (13).

QTc-forlængelse

I alt oplevede 49 (18,5 %) forsøgspersoner i quizartinib-armen og 30 (11,2 %) forsøgspersoner i placebo-armen hændelser inden for Torsade de Pointes /QT-forlængelse. Størstedelen af disse hændelser var ikke alvorlige og af mild eller moderat sværhedsgrad, forsvandt uden nogen tiltag vedrørende studielægemidlet eller blev håndteret ved midlertidig afbrydelse af studielægemidlet eller dosisreduktion.

To forsøgspersoner i quizartinib-armen (ingen i placebo-armen) oplevede hjertestop, som var associeret med registreret ventrikelflimren på EKG; begge forekom i forbindelse med hypokaliæmi af grad 3 eller 4. En yderligere forsøgsperson i quizartinib-armen døde efter den sidste dosis quizartinib, hvilket var associeret med ændret maksimal gennemsnitlig QTcF. Den præcise dødsårsag var ukendt.

Incidensen af QTcF-forlængelse af grad 3 (QTcF >500 ms) baseret på central EKG-aflæsning var 2,3 % ved quizartinib vs. 0,7 % i placebo-armen.

3.5.2 Opsummering fra EPAR'en vedr. midostaurin

Sikkerhedsdata fra EPAR'en vedr. midostaurin er primært baseret på ITT populationen fra RATIFY-studiet.

Alle patienter i RATIFY oplevede mindst én uønsket hændelse uanset grad. Alle undtagen én patient i midostaurin-gruppen oplevede mindst én uønsket hændelse af grad 3/4.

Uønskede hændelser af enhver grad, som forekom hyppigere (forskel på ≥ 5 % i den samlede population) i midostaurin-gruppen end i placebo-gruppen, omfattede kvalme (82 % vs. 73 %) og stomatitis (19 % vs. 12 %). Det skal bemærkes, at forekomsten af kvalme af grad 3/4 var lavere i midostaurin-gruppen end i placebo-gruppen (henholdsvis 5,8 % vs. 10,1 %).

Over 75 % af patienterne i begge behandlingsgrupper oplevede mindst én uønsket hændelse af grad 3/4, som blev mistænkt for at være relateret til behandling med midostaurin/placebo. De fleste af disse uønskede hændelser forekom med tilsvarende frekvenser i begge behandlingsgrupper.

**Dødsfald:**

15 patienter (4,3 %) i midostaurin-armen og 21 (6,3 %) i placebo-armen døde under behandlingen. 9 dødsfald (2,6 %) i midostaurin-armen blev vurderet som relateret til studiemedicinen (mod 7 i placebo-armen). Årsagerne var hovedsageligt infektioner, sygdomsprogression og enkelte tilfælde af hjertestop eller QTc-forlængelse.

QTc-forlængelse:

QTc > 500 ms: 6,2 % vs. 2,6 %

De fleste tilfælde var forbigående og uden kliniske konsekvenser, men der anbefales overvågning, især ved samtidig brug af andre QTc-forlængende lægemidler eller elektrolytforstyrrelser.

Antallet af missede/reducerede doser på grund af kardiotoxicitet er numerisk højere i midostaurin-gruppen (49 (15 %) vs. 41 (13 %)).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der er risiko for QT-forlængelser i forbindelse med begge behandlinger – der var dog flere tilfælde ved behandling med midostaurin end ved quizartinib. QT-forlængelserne opstod dog hyppigst mens patienterne var indlagt og de fleste var uden kliniske konsekvenser.

Det er ikke muligt at sammenligne data fra de to studier direkte, så en vurderingen af sikkerhed er behæftet med usikkerhed. Bivirkningerne ved kemoterapien er dog velkendte.

Medicinrådet vurderer ikke, at der er afgørende forskelle mellem bivirkningerne ved behandling med quizartinib og midostaurin.

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Data for de to studier er sammenlignet i en MAIC-analyse. For at de to studie-populationer skal ligne hinanden er Q-F populationen begrænset til patienter ≤60 år. Begrænsningen gør de to populationer mere sammenlignelige, men det gør overførbarheden til den danske patientpopulation mindre, da en del af patienterne er ældre end 60 år.

MAIC-analysen er matchet ift. nogle effektmodificerende variable. Patienternes genetiske risikoprofil er afgørende for deres prognose og behandlingens effekt, men er opgjort forskelligt i de to studier og kan ikke sammenlignes eller bruges til matching.

MAIC-analysen baserer sig på en antagelse om proportionelle hazards. Antagelsen holder dog ikke for OS, hvilket gør, at hazard ratioen ikke bliver et validt mål for sammenligningen.

Medicinrådet vurderer, at CIR for de to studier ikke er sammenlignelige, da effektmålene er opgjort forskelligt. CIR kan derfor ikke bruges til at vurdere effekten af quizartinib sammenlignet med midostaurin.



4. Helbredsrelateret livskvalitet

4.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger anvender EQ-5D-5L-instrumentet med data fra QuANTUM-FIRST-studiet, som sammenligner quizartinib mod placebo, til at beregne nytteværdier for helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model. EQ-5D-5L benyttes til at estimere nytteværdier for stadierne induktion, komplet remission, relaps og refraktær sygdom. Ansøger anvender instrumenterne angivet i tabel 18.

Tabel 11. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde
EQ-5D-5L	39,2 mdr. (13. august 2021)	Nytteværdier for induktion, komplet remission, relaps og refraktære helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model	QuANTUM-FIRST
QLQ-C30 omregnet til EQ-5D	-	Nytteværdi for stamcelletransplantation og vedligehold efter stamcelletransplantation	Grulke, et al. 2012

4.1.1 Eksterne kilder

Ansøger har udarbejdet et systematisk litteraturreview (SLR) med det formål at identificere relevante studier om helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) for helbredsstadier som ikke er repræsenteret i Q-F studiet (stamcelle transplantation og vedligehold efter transplantation). Ansøger angiver, at dette er udført i overensstemmelse med metodiske retningslinjer fra Cochrane-håndbogen for systematiske reviews, vejledninger fra University of York, PRISMA-guidelines samt anbefalinger fra NICE.

4.1.2 Studiedesign

HRQoL-data blev indsamlet i QuANTUM-First-studiet som et eksplorativt endepunkt for at vurdere quizartinibs indvirkning på patientrapporterede resultater. Givet den eksplorative karakter af PRO-analyserne bør resultaterne fortolkes med forsigtighed.

EQ-5D-5L-besvarelser blev indsamlet ved hvert studiebesøg for begge behandlingsarme. Målinger bygger på data cut august 2021 med en median opfølgningstid på 39,2 måneder.

HRQoL-data sammenlignes med placebo og ikke med midostaurin, som er den relevante komparator. Studiet har derfor primært til formål at vise, at quizartinib ikke forværrer livskvaliteten



4.1.3 Dataindsamling

Data er opgjort for patienter under 60 år som har besvaret spørgeskemaet ved baseline-målingen (svarende til dag 8). Ud af i alt [REDACTED] fra ITT populationen, havde [REDACTED] ([REDACTED]) besvaret spørgeskemaet ved baseline.

Ansøger har ikke opgjort besvarelsesandele for hver af behandlingsarmene (quizartinib og placebo), hvilket begrænser muligheden for at vurdere, om besvarelsesandele er balanceret mellem de to arme. Derudover er besvarelsesandele ikke opgjort siden baseline, men ud fra det enkelte måletidspunkt. Dette medfører en høj fuldførelsesprocent, selvom den reelle besvarelsesandel er lav sammenlignet med baseline.

Tabel 12. Manglende besvarelser og fuldførelse af livskvalitetsdata (Q-F ≤60 år)

Tidspunkt	HRQoL popu- lation	Manglende besvarelser	Forventes at fuldføre	Fuldførelse
	N	N (%)	N	N (%)
Induktion Cyklus 1 Dag 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Induktion Cyklus 1 Day 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Induktion Cyklus 2 Dag 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidering Cyklus 1 Dag 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidering Cyklus 1 Dag 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidering Cyklus Day 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidering Cyklus 2 Dag 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidering Cyklus 3 Dag 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidering Cyklus 3 Dag 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidering Cyklus 4 Dag 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Konsolidering Cyklus 4 Dag 28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Vedligehold Cyklus 1 Dag 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Vedligehold Cyklus 4 Dag 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Vedligehold Cyklus 7 Dag 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Vedligehold Cyklus 10 Dag 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Vedligehold Cyklus 13 Dag 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Vedligehold Cyklus 16 Dag 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

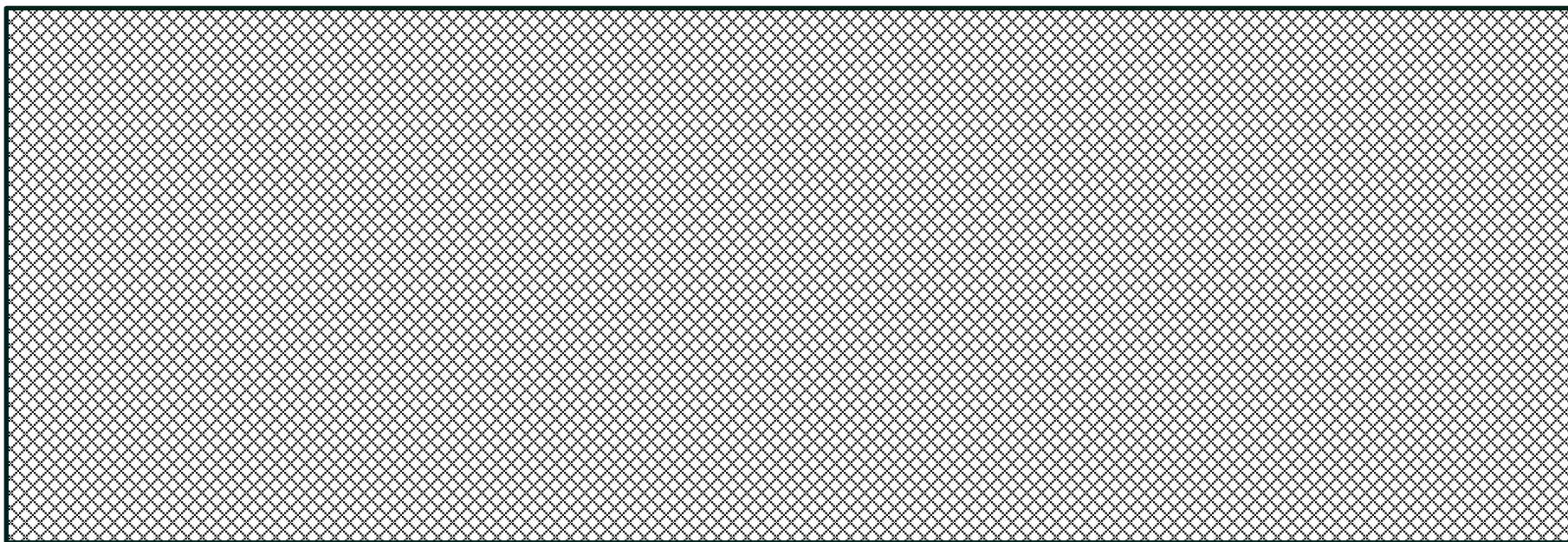


Tidspunkt	HRQoL popu- lation	Manglende besvarelser	Forventes at fuldfølge	Fuldførelse N (%)
	N	N (%)	N	
Vedligehold Cyklus 19 Dag 1	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 22 Dag 1	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 25 Dag 1	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 28 Dag 1	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 31 Dag 1	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 34 Dag 1	■	■	■	■
Afslutning af behandling	■	■	■	■

4.1.4 Resultater

Svarprocenterne var høje i begge behandlingsarme, og patienterne rapporterede tilsvarende QoL-scorer ved baseline. Det skal dog bemærkes, at baseline-data er indsamlet på dag 8 under induktionsbehandlingen og ikke ved randomisering, hvilket potentielt kan have en negativ indvirkning på placebo-armen.

Efter behandlingsstart ses en forbedring i HRQoL over tid for både quizartinib og placebo. Der er minimale forskelle mellem quizartinib og placebo i ændringer fra baseline, og forskellene var ikke statistisk signifikante.



Figur 4. EQ-5D-5L index score – estimeret gennemsnit over tid



Tabel 13. Deskriptiv statistik - EQ-5D-5L, Q-F<60

	Quizartinib (N 254) Mean [95% CI)	Number of pati- ents	Placebo (N=255) Mean [95% CI)	Number of pati- ents	Quizartinib vs. placebo [95% CI)
	Mean, [95% CI] ^a		Mean, [95% CI] ^a		Difference (95% CI) ^a
Induktion Cyklus 1 Dag 8	████	████	████	████	████
Induktion Cyklus 1 Day 28	████	████	████	████	████
Induktion Cyklus 2 Dag 28	████	████	████	████	████
Konsolidering Cy- klus 1 Dag 6	████	████	████	████	████
Konsolidering Cy- klus 1 Dag 28	████	████	████	████	████
Konsolidering Cy- klus Day 6	████	████	████	████	████
Konsolidering Cy- klus 2 Dag 28	████	████	████	████	████
Konsolidering Cy- klus 3 Dag 6	████	████	████	████	████
Konsolidering Cy- klus 3 Dag 28	████	████	████	████	████
Konsolidering Cy- klus 4 Dag 6	████	████	████	████	████
Konsolidering Cy- klus 4 Dag 28	████	████	████	████	████
Vedligehold Cyklus 1 Dag 1	████	████	████	████	████
Vedligehold Cyklus 4 Dag 1	████	████	████	████	████
Vedligehold Cyklus 7 Dag 1	████	████	████	████	████



	Quizartinib (N 254) Mean [95% CI)	Number of pati- ents	Placebo (N=255) Mean [95% CI)	Number of pati- ents	Quizartinib vs. placebo [95% CI)
Vedligehold Cyklus 10 Dag 1	■	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 13 Dag 1	■	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 16 Dag 1	■	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 19 Dag 1	■	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 22 Dag 1	■	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 25 Dag 1	■	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 28 Dag 1	■	■	■	■	■
Vedligehold Cyklus 31 Dag 1	■	■	■	■	■

Notes: a = Least Square Means and associated Confidence Interval from Mixed Model Repeated Measure

Medicinerådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet viser EQ-5D-5L-data, at behandling med quizartinib ikke medførte en forværring af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med placebo.

Det skal dog bemærkes, at tabel 19 indikerer et betydeligt frafald i besvarelsesandele. Besvarelsesandele er ikke opgjort i forhold til den samlede HRQoL-population, men i forhold til forventet udførelse for den givne måling. Der er en risiko for, at det er patienter, der har det bedst, som besvarer spørgeskemaet, og at resultaterne i højere grad afspejler HRQoL blandt disse patienter. Usikkerheden forstærkes yderligere af, at besvarelsesandelene ikke er opgjort separat for interventions- og placeboarmen. Medicinerådet har efterspurgt beskrivende data for patienter med manglende besvarelse, men dette ønske er ikke imødekommet.



5. Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet udelukkende lægemiddelomkostninger. Administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, patientomkostninger og omkostninger til efterfølgende behandling inkluderes ikke da disse forventes at være sammenlignelige mellem quizartinib og midostaurin.

5.1.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Andel patienter, der tilskrives lægemiddelomkostninger i en given cyklus, er i ansøgers model beregnet på baggrund af tid i helbredsstadiet og gennemsnitlig behandlingsvarighed fra QuANTUM-First-studiet.

For midostaurin antages behandlingsvarigheden at være identisk med quizartinib i induktions- og konsolideringsfasen. I vedligeholdelsesfasen anvendes median behandlingsvarighed fra SmPC for patienter der får behandling med midostaurin, der ikke overgår til HSCT. For patienter, der modtager midostaurin og overgår til HSCT, anvendes en median behandlingstid på 36,4 uger baseret på sorafenib-behandling. Dette input stammer fra SORMAIN-studiet, som undersøgte sorafenib som vedligeholdelsesbehandling efter HSCT hos FLT3+-AML-patienter.

Ansøger har på baggrund af data fra Q-F studiet anvendt en RDI for quizartinib på [REDACTED] i induktion-, [REDACTED] i konsolidering- og [REDACTED] i vedligeholdelsesfasen. For midostaurin anvender ansøger gennemsnitlig RDI på 95% i alle tre faser baseret på NICE TA523.

I beregningerne er 1 cyklus svarende til 28 dage.

Tabel 14. Gennemsnitlig behandlingslængde for quizartinib og midostaurin

Helbredsstadie	Quizartinib		Midostaurin	
	Behandlingslængde (cykler)	Reference	Behandlingslængde (cykler)	Reference
Induktion	[REDACTED]	Q-F studie	[REDACTED]	Antages samme som quizartinib
Konsolidering	[REDACTED]	Q-F studie	[REDACTED]	Antages samme som quizartinib
Vedligehold før HSCT	[REDACTED]	Antagelse	12	Midostaurin SmPC
Vedligehold efter HSCT	[REDACTED]	Antagelse	-	Gives ikke efter HSCT



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der er metodiske fejl i ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostninger. Ansøgers model tildeler lægemiddelomkostninger både ud fra helbredsstadie og ved krydsreferering til gennemsnitlig behandlingsvarighed. Tildeling af omkostninger ophører, når en patient har været i modellen længere end den gennemsnitlige behandlingsvarighed. Denne fremgangsmåde medfører dobbelttælling ved effekten af relaps, HSCT og dødsfald.

Medicinrådets beregning af lægemiddelomkostningerne baseres på data for behandlingsvarighed og relativ dosisintensitet (RDI) fra Q-F studiet. Ansøgers indsendte model og tid i helbredsstadier anvendes ikke til bestemmelse af omkostningerne.

Medicinrådet vurderer, at behandlingstiden for midostaurin i vedligeholdelsesfasen i dansk klinisk praksis er kortere end ansøgers antagelse på 12 måneder. Patienter stopper ofte behandling tidligere på grund af relaps eller toksicitet. Derfor justerer Medicinrådet behandlingsvarigheden til 8 måneder.

Medicinrådet vurderer desuden, at den relative dosisintensitet (RDI) for midostaurin i induktions- og konsolideringsfasen er lavere i klinisk praksis, da indlæggelser og infektioner er almindelige i kemoterapiperioden. Derfor justerer Medicinrådet RDI til 75 % i induktions- og konsolideringsfasen, mens RDI på 95 % fastholdes i vedligeholdelsesfasen.

Medicinrådet gennemfører følsomhedsanalyser for både behandlingsvarighed og RDI i begge behandlingsarme for at vurdere, hvor robust resultatet er over for ændringer i disse parametre.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se tabel 19.

Tabel 15. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse ([januar, 2026])

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Quizartinib	18 mg	28	■	AmgroS
	27 mg	56	■	AmgroS
Midostaurin	25 mg	56	■	AmgroS
	25 mg	112	■	AmgroS
Gilterinib	40 mg	84	■	AmgroS
Sorafenib	200 mg	112	■	AmgroS



5.2 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet udfører en omkostningsanalyse uden ligeværdighed hvor alene lægemiddelomkostningerne over et gennemsnitligt behandlingsforløb sammenlignes, se afsnit [2.1].

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige modellering af lægemiddelomkostningerne, disse fremgår af Tabel 23 .

Tabel 16. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Læg emiddelomkostninger	Baseret på gennemsnitlig behandlingstid og helbredsstadie	Baseret på gennemsnitlig behandlingstid	5.1.1
RDI midostaurin	95% i alle helbredsstadier	75% i induktion- og konsolideringsfasen og 95% i vedligeholdelsesfasen	5.1.1
Behandlingslængde midostaurin	12 måneder	8 måneder	5.1.1

5.3 Resultater

5.3.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets analyse estimeres de inkrementelle lægemiddelomkostninger per patient til ca. er [REDACTED]. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 808.600 DKK.

Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

	Quizartinib	Midostaurin	Forskel
Læg emiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.3.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet foretager en følsomhedsanalyse af de anvendte doseringer i den økonomiske analyse. For quizartinib er den relative dosisintensitet (RDI) baseret på Quantum First-studiet, men doserne kan afvige for danske patienter sammenlignet med dette studie. Tilsvarende er RDI for midostaurin baseret på antagelser.



Følsomhedsanalysen gennemføres med en variation på $\pm 10\%$ i RDI i vedligeholdelsesfasen, da denne fase primært har betydning for lægemiddelomkostningerne.

Konklusion på deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne er primært følsomme overfor ændringer i RDI og behandlingsvarighed.

Tabel 18. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)absolut
Resultatet af hovedanalysen			■
Dosering i vedligeholdelsesfase	RDI quizartinib +10% point	Størrelsen af RDI i klinisk praksis er ukendt	■
Dosering i vedligeholdelsesfase	RDI quizartinib -10% point	Størrelsen af RDI i klinisk praksis er ukendt	■
Dosering i vedligeholdelsesfase	RDI midostaurin +10% point	Størrelsen af RDI i klinisk praksis er ukendt	■
Dosering i vedligeholdelsesfase	RDI midostaurin -10% point	Størrelsen af RDI i klinisk praksis er ukendt	■
Behandlingslængde i vedligeholdelsesfase	Quizartinib: Behandlingslængden øges med 5 cyklus	Størrelsen af RDI i klinisk praksis er ukendt	■
	Midostaurin: Behandlingslængden øges med 5 cyklus	Størrelsen af RDI i klinisk praksis er ukendt	■
	Quizartinib: Behandlingslængden reduceres med 5 cyklus	Størrelsen af RDI i klinisk praksis er ukendt	■
	Midostaurin: Behandlingslængden reduceres med 5 cyklus	Størrelsen af RDI i klinisk praksis er ukendt	■



5.4 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 34 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den sundhedsøkonomiske analyse og de estimerede inkrementelle lægemiddelomkostninger. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 5.3.2

Tabel 19. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den sundhedsøkonomiske analyse

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Modelstruktur	Definitionen af de primære effektmål CIR varierer imellem studierne der danner basis for estimering af effektforskelle og dermed transitionssandsynligheder i modellen. Blandt andet er transition fra komplet remission til relaps er baseret på CIR-relaterede hazard ratioer. OS baseres ydermere på indirekte på transitions-sandsynlighederne. Endelig er modellen afhængig af udokumenterede surrogatrelationer.	Den sundhedsøkonomiske model anvendes ikke af Medicinrådet, i stedet foretages en omkostningsanalyse uden ligeværdighed.
Relativ effekt: Indirekte sammenligning af effekt mellem Q-F og RATIFY	Studiepopulationer og studie-designs i de to studier er ikke sammenlignelige.	Der er ikke andre data for den relative effekt og der kan ikke udføres følsomhedsanalyser for at belyse problematikken.
CIR effektmål Afsnit 3.4.5	Definition af CIR er ikke sammenlignelige i de to studier	CIR anvendes som grundlag for modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse, hvilket er problematisk, da definitionen af CIR ikke er sammenligningen i de to studier der danner grundlag for sammenligningen.
Relativ dosis intensitet og behandlingsvarighed Afsnit 6.1.1	Der er betydelig usikkerhed knyttet til RDI for midostaurin, da den er baseret på antagelser frem for kliniske data. Derudover har behandlingsvarigheden af lægemidlerne	Der er gennemført følsomhedsanalyser, hvor RDI er justeret med $\pm 10\%$ for at vise påvirkningen på de inkrementelle omkostninger, samt følsomhedsanalyser hvor behandlingsvarigheden af



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	væsentlig betydning for den samlede omkostningsforskel.	vedligeholdelsesbehandlingen er ændret +/- 5 cykluser. For ændringerne i RDI ses en ændring i omkostningsforskellen på op til +/- ■■■■, mens der for ændringer i behandlingsvarighed ses ændringer i omkostningsforskellen på op til +/- ■■■■ hvilket afspejler, at ændringer i behandlingsvarighed har størst betydning for resultatet.
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Der er væsentlige strukturelle usikkerhed, hvorfor en probabilistisk analyse ikke er meningsfuld og ikke vil give et retvisende billede af parameterusikkerhederne.	Den samlede parameterusikkerhed er ikke belyst.

6. Budgetkonsekvenser

Ikke relevant.



7. Referencer

1. Yu J, Li Y, Zhang D, Wan D, Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 27. marts 2020;9(1):4.
2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. "Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update". *Blood Cancer J*. 1. juli 2016;6(7):e441.
3. Thein MS, Ershler WB, Jemal A, Yates JW, Baer MR. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades. *Cancer*. 1. august 2013;119(15):2720–7.
4. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev*. 1. januar 2017;31(1):63–76.
5. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, m.fl. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 22. september 2022;140(12):1345–77.
6. Badar T, Kantarjian HM, Nogueras-Gonzalez GM, Borthakur G, Manero GG, Andreeff M, m.fl. Improvement in clinical outcome of FLT3 ITD mutated acute myeloid leukemia patients over the last one and a half decade. *Am J Hematol*. november 2015;90(11):1065–70.
7. Nordcan 2.0 [Internet]. [henvist 10. marts 2025]. Tilgængelig hos: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/trends?key=crude_rate&sexes=0&cancers=404&populations=208&years=2016_2021&mode=cancer&multiple_populations=0&multiple_cancers=1
8. Nordcan 2.0 [Internet]. [henvist 10. marts 2025]. Tilgængelig hos: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/prevalence?key=crude_rate&sexes=0&cancers=404&populations=208&years=2016_2021&mode=cancer&multiple_populations=0&multiple_cancers=1&survival=0
9. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia | Experimental Hematology & Oncology | Full Text [Internet]. [henvist 10. marts 2025]. Tilgængelig hos: <https://ehonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40164-020-00161-7>
10. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, Patkowska E, Vrhovac R, Žák P, m.fl. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. maj 2023;401(10388):1571–83.
11. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, m.fl. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med*. 3. august 2017;377(5):454–64.



12. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, m.fl. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. N Engl J Med. 3. august 2017;377(5):454–64.
13. [vanflyta-epar-public-assessment-report_en](#).



8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

Forperson

Kim Theilgaard-Mönch
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab (repræsenterer også Region Syddanmark)

Medlemmer

Gitte Thomsen
Overlæge

Region Nordjylland

Ingolf Mølle (næstforperson)
Overlæge

Region Midtjylland

Jack Maibom
Ledende overlæge

Region Sjælland

Henrik Sengeløv
Professor, overlæge

Region Hovedstaden

Nina Toft
Speciallæge

Region Hovedstaden

Sigrid Otnes
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Udpegning i gang

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Bodil Als-Nielsen
Overlæge

Dansk Pædiatrisk Selskab

Deltager ikke

Danske Patienter



9. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. februar 2026	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk