

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af midostaurin som standardbehandling til akut myeloid leukæmi (AML)

Handelsnavn	Rydapt
Generisk navn	Midostaurin
Firma	Novartis
ATC-kode	L01XE39
Virkningsmekanisme	Kinaseinhibitor
Administration/dosis	25 mg tablet, oral
EMA-indikation	Rydapt er indiceret til voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som er FLT3-mutation-positive i kombination med standard daunorubicin- og cytarabin-induktion og højdosis konsolideringskemoterapi med cytarabin. Hos patienter med komplet respons gives efterfølgende Rydapt monoterapi som vedligeholdelsesbehandling.
Godkendelsesdato	30. januar 2018
Offentliggørelsesdato	30. januar 2018
Dokumentnummer	14311
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se bilag

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Høring.....	4
4	Resume af økonomisk beslutningsgrundlag.....	4
5	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
6	Sammensætning af fagudvalg.....	5
7	Bilag.....	6

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** midostaurin som mulig standardbehandling til akut myeloid leukæmi.

Medicinrådet anbefaler, at der efter et år følges op på patienter, som sættes i behandling med midostaurin på baggrund af indberetninger i AML-databasen.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

”Hvad er den kliniske merværdi af midostaurin hos voksne patienter med AML, som kan behandles indenfor kurativt regime, og som er FLT3-muterede?”

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Midostaurin er indiceret til voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som er FLT3-mutation, og gives i kombination med standard daunorubicin- og cytarabininduktion og højdosis konsolideringskemoterapi med cytarabin.

Hos patienter med komplet respons gives efterfølgende midostaurin monoterapi som vedligeholdelsesbehandling.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Protokollen til vurdering af midostaurin blev godkendt af Medicinrådet den 29. august 2017. Den endelige ansøgning fra Novartis blev modtaget den 19. oktober 2017. Ansøgningen blev valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt og overordnet fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet. Ansøger har ikke angivet relative effektforskelle for komplet remission, andel der får grad 3/4/5 uønskede hændelser, andel der ophører pga. bivirkninger og transplantationsrate. Medicinrådets sekretariat har udregnet disse, hvor det er muligt.

Ansøger har indsendt ansøgning, som indeholder flere effektmål end efterspurgt. Fagudvalget og sekretariatet har i dialog med ansøger lavet en vurdering af, hvilke data der bedst repræsenterer de efterspurgte effektmål og benyttet disse data til vurderingen. Herefter blev vurderingsrapporten udarbejdet og godkendt på Medicinrådets møde den 13. december 2017.

Sagsbehandlingstiden fra endelig ansøgning til anbefaling den 30. januar 2018 er 14 uger og 5 dage.

3 Høring

Medicinrådet har modtaget høringssvar fra Novartis den 19. december 2017. Høringssvaret gav ikke anledning til ændring i vurderingsrapporten godkendt af Medicinrådet den 13. december 2017. Høringssvaret er vedlagt som bilag.

4 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med midostaurin er forbundet med betydelige meromkostninger per patient sammenlignet med behandling med standard induktions- og konsoliderings-kemoterapi. Meromkostningerne er primært drevet af prisen på midostaurin samt varigheden af vedligeholdelsesbehandlingen.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af midostaurin som mulig standardbehandling vil være relativt begrænsede på grund af det lave antal patienter, der vil kunne behandles. Amgros estimerer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af midostaurin som standardbehandling vil være ca. 2,4 millioner DKK i år 1, ca. 4 millioner DKK i år 2, og ca. 4,3 millioner DKK i år 3, år 4 og år 5 med AIP. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på baggrund af AIP, er meromkostningerne for midostaurin mindre end i de analyser, der er præsenteret. Budgetkonsekvenserne er meget usikre og er estimeret ud fra en antagelse om at 75-80 % af alle behandlingskrævende AML-patienter vil blive inkluderet i kliniske studier.

Pr. patient er merudgifterne ca. 525.000 kr. heraf ca. 455.000 kr. til selve lægemidlet.

Med den nuværende aftalepris på midostaurin vurderer Amgros, at meromkostningerne for midostaurin ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder.

I modsætning til Amgros finder Medicinrådet, at meromkostningerne for midostaurin, baseret på aftaleprisen, er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder. Dette baseres på, at der er tale om en behandling, som gives med kurative intentioner (ikke livsforlængende), hvor en del af patienterne helbredes (NNT = 13, opfølgningstid 5 år). Behandlingen gives kun til patienter, som kan tåle højdosis kemoterapi, og der er således tale om patienter med en rimelig god almen tilstand, som forventes at kunne leve en årrække frem, hvis de helbredes.

5 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har fundet grund til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed i anbefalingen, idet lægemidlet har kurativt potentiale i en sygdom med høj dødelighed, hvor behandlingsmulighederne historisk set har været begrænsede.

6 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Ledende overlæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen <i>Funktionsledende overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark

Morten Krogh Jensen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch <i>Afdelingslæge, forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
1 patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk</p>
<p><i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Ehm Andersson Galijatovic (projekt- og metodeansvarlig) Gedske Thomsen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Annemette Anker Nielsen (teamleder)</p>

7 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Høringssvar fra ansøger
- 2) Amgros' beslutningsgrundlag
- 3) Amgros' sundhedsøkonomisk analyse
- 4) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af midostaurin
- 5) Endelig ansøgning
- 6) Vurdering af den kliniske merværdi af midostaurin

København 19. december 2017

Til Medicinrådet

Hørings svar til vurderingsrapporten 1.0 på midostaurin

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten, accepterer Novartis Healthcare A/S Medicinrådets vurdering på niveau 3, svarende til "lille klinisk merværdi", hvilket betyder, at midostaurin over for den enkelte komparator samlet er bedømt fordelagtig baseret på de definerede kriterier.

Novartis vil gerne benytte lejligheden til at takke for en god og konstruktiv dialog med sekretariatet.

1. Specifikke bemærkninger

Novartis Healthcare A/S har følgende specifikke bemærkninger til nedenstående afsnit.

Side 20 - Transplantationsrelateret mortalitet (TRM)

I rapporten skrives der at data for TRM dag 100 og dag 365 er ikke tilgængelig, men at EPAR for midostaurin ref[16], KM grafen figur 15 på side 99 bruges til at besvare spørgsmålet om TRM på dag 365.

Ved at aflæse grafen ved 12mdr er 68/86 patienter i midostaurin armen fortsat at risk, mens 46/69 patienter i placebo armen fortsat er at risk. Hvis man ser bort fra censoring events, hvilket der ikke er mange af <12mdr, så kan dette konverteres til 18 events (ud af 86 at risk) i midostaurin armen og 23 events (ud af 69 at risk) i placebo armen.

Det giver en RR på 0,628 ((18/86)/(23/69)) som ligger på niveau med den rapporterede HR på 0,638 og dermed TRM for dag 365.

Novartis Healthcare A/S finder, at den anvendte HR svarer fyldestgørende på spørgsmål om TRM da dette reflekterer risikoen over hele studiets follow-up, men vil blot gøre opmærksom på, at data for TRM på dag 365 er tilgængelige.

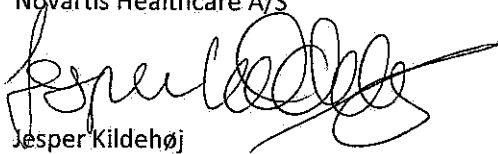
Side 20 – Alder

EMA har, som også beskrevet i rapporten, valgt at se bort fra alder i deres vurdering af midostaurin. I produktresuméet for midostaurin angives det også at alder ikke har betydende indvirkning på farmakokinetikken og i EPAR'en angives det også at sikkerhedsprofilen for patienter <60år og >60 år ligner hinanden.

2. Generelle bemærkninger

Novartis Healthcare A/S har noteret sig at Medicinrådet har fastsat nogle kriterier for at kunne vise merværdi som fra et klinisk synspunkt synes svære at opnå. Novartis Healthcare A/S ønsker at fremhæve overall survival med en absolut forskel på median overlevelse på 4 måneder og samtidig en 5 års overlevelse med absolut forskel på 10% point som et eksempel på diskrepans mellem de to kliniske effektmål på overlevelse.

Med venlig hilsen,
Novartis Healthcare A/S



Jesper Kildehøj
Medical advisor, Hematology

Fra: Ehm Andersson Galijatovic

Sendt: 22. december 2017 16:26

Til: Kildehoej, Jesper

Cc: Oddershede, Lars; Jensen, Arne; kjourup, malene; Gedske Thomsen; Annemette Anker Nielsen; Ehm Andersson Galijatovic.

Emne: SV:

Kære Jesper,

Mange tak for jeres høringssvar på midostaurin.

Vi vil også gerne benytte chancen til at sige tak for et fint forløb til Novartis.

Vi har læst høringssvaret, og det giver ikke anledning til ændringer i vurderingsrapporten.

Tak for jeres kommentarer. Disse vil vi tage til efterretning i det fremadrettede arbejde i medicinerådet.

Data for TRM på dag 365 vil vi gerne knytte en kort kommentar til. Data var ikke medtaget i den endelige ansøgning og ej heller i jeres svarbrev på vores spørgsmål "Questions Danish MC.pdf". Det er vigtigt fremadrettet at alt data, I som ansøger ønsker vi skal anvende bliver givet direkte til os i ansøgningen. Det er ikke en del af vores proces, selv at skulle søge efter yderligere information i EPAR etc.

Data omkring TRM 365 var derfor ikke tilgængeligt for os, da vi havde møde i fagudvalget for akut leukæmi, hvor vurderingen skulle foretages.

Vi håber, at denne ekstra information kan være behjælpelig for jer i jeres fremtidige ansøgninger til medicinerådet.

God jul og godt nytår

Mh Ehm

Fra: Kildehoej, Jesper

Sendt: 19. december 2017 17:21

Til: Ehm Andersson Galijatovic

Cc: Oddershede, Lars; Jensen, Arne; kjourup, malene

Emne:

Kære Ehm

Venligst modtag vores kommentarer på høringssvaret på midostaurin.

Mvh

Jesper

Jesper Kildehøj

Medical Advisor, Oncology

Novartis Healthcare A/S

Edvard Thomsens Vej 14, 3. sal

2300 København S

Denmark

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling om anbefaling af Rydapt (midostaurin) som standardbehandling til akut myeloid leukæmi. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-01-2018
Firma	Novartis
Lægemiddel	Rydapt (midostaurin)
Indikation	Voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som er FLT3-mutation-positive i kombination med standard daunorubicin- og cytarabin-induktion og højdosis konsolideringskemoterapi med cytarabin. Hos patienter med komplet respons gives efterfølgende Rydapt monoterapi som vedligeholdelsesbehandling

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Rydapt **ikke anbefales** som standardbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som kan gives remissionsinducerende behandling med helbredende sigte, og som er FLT3-muterede

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Rydapt i kombination med standard induktions- og konsoliderings-kemoterapi; efterfulgt af monoterapi som vedligeholdelsesbehandling i ét år giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med standard induktions- og konsoliderings-kemoterapi (SOC).

Behandling med Rydapt er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne er primært drevet af prisen på Rydapt samt varigheden af vedligeholdelsesbehandlingen.

Med den nuværende aftalepris på Rydapt vurderer Amgros, at meromkostningerne for Rydapt ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med Novartis om indkøb af Rydapt til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Rydapt.

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem mer-omkostninger og merværdi	Anbefaling som standard-behandling
Voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som er FLT3-mutation-positive	SOC	Lille klinisk merværdi	Evidensen er tilvejebragt i aldersgruppen 18-59 år, hvorfor der er væsentlige forbehold i forhold til at overføre kategoriseringen direkte til patienter over 60 år	Ikke acceptabelt	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser (tabel 2 og tabel 3) er baseret på AIP for Rydapt. Aftaleprisen på Rydapt påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på baggrund af AIP, er meromkostningerne for Rydapt mindre end i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med Rydapt + SOC er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med SOC.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på Rydapt, mens behandlingsomkostninger, omkostninger til stamcelletransplantationer, bivirkninger og mortalitet alle har mindre betydning for resultatet.

I tabel 2 illustreres meromkostningerne ved behandling med Rydapt + SOC sammenlignet med SOC over en tidshorisont på 5 år.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger per patient efter 5 år, DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, per patient, DKK (AIP)
Rydapt + SOC	SOC	524.687

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Rydapt som standardbehandling vil være relativt begrænsede. Amgros estimerer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Rydapt som standardbehandling vil være ca. 2,4 millioner DKK i år 1, ca. 4 millioner DKK i år 2, og ca. 4,3 millioner DKK i år 3 år 4 og år 5 med AIP. De estimerede budgetkonsekvenser fremgår af tabel 3.

Tabel 3 Budgetkonsekvenser per år sammenlignet med SOC

Budgetkonsekvenser (AIP)					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	6,7	9,8	10,3	10,4	10,5
Anbefales ikke	4,3	5,8	6,0	6,1	6,2
Total	2,4	4,0	4,3	4,3	4,3

Budgetkonsekvenserne er meget usikre og er estimeret ud fra en antagelse om at 75-80 % af alle behandlingskrævende AML-patienter vil blive inkluderet i kliniske studier. Ændringen i forudsætningerne og betydningen for budgetkonsekvenserne illustreres i tabel 4.

Tabel 4 Budgetkonsekvenser ved forskellige scenarier

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' grundscenario	2,4	4,0	4,3	4,3	4,3
40 % i kliniske studier, 45 % vil modtage Rydapt, og 15 % vil modtage SOC	7,7	9,6	9,8	9,8	9,2
0 % i kliniske studier, 75 % vil modtage Rydapt, og 25 % vil modtage SOC	11,5	15,7	16,2	16,2	16,6
0 % i kliniske studier, 100 % vil modtage Rydapt, og 0 % vil modtage SOC	15,4	21,0	21,6	21,6	22,0

Kontraktforhold

Amgros har indgået aftale med Novartis om indkøb af Rydapt. Aftalen trådte i kraft 20. januar 2018 og løber indtil 31. december 2018 med mulighed for forlængelse i op til 6 måneder.

RYDAPT (MIDOSTAURIN)

AKUT MYELOID LEUKÆMI

AMGROS 15. december 2017

OPSUMMERING

Baggrund

Midostaurin er i kombination med standard induktions- og konsoliderings-kemoterapi; efterfulgt af monoterapi som vedligeholdelsesbehandling i ét år indiceret til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), hvis leukæmiceller er FLT3-muterede. Ca. 40 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novartis.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementale omkostninger forbundet med behandling med Rydapt + kemoterapi efterfulgt af Rydapt vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med kurativt kemoregime (SOC).

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP for Rydapt.

Inkrementale omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Rydapt sammenlignet med den valgte komparator.

- For patienter i alderen 18-60 vurderer Amgros, at de gennemsnitlige meromkostninger per patient for Rydapt sammenlignet med SOC er ca. 524.687DKK over en tidshorisont på 5 år.
- For patienter over 60 år er det ikke muligt ud fra foreliggende data, at estimere meromkostningerne for Rydapt.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Rydapt som standardbehandling vil være ca. 5-10 millioner DKK per år.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Rydapt er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne drives primært af lægemiddelomkostningerne til Rydapt.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AML	Akut myeloid leukæmi
CI	Konfidensinterval
CR	Komplet remission
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingssystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
KOL	Key opinion leader
OS	Overall survival
PartSA	Partitioned Survival Analysis
RR	Relativ risiko
SCT	Stamcelletransplantation
SOC	Standard of care
TTE	Time to event

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	7
1.1 Problemstilling	7
1.2 Patientpopulation	7
1.3 Behandling af AML	7
1.3.1 Behandling med Rydapt	7
1.3.2 Komparator	8
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
1.5 Tidshorisont	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	14
2.1.3 Omkostninger	14
2.2 Følsomhedsanalyser	22

3 Resultater	23
3.1 Ansøgers hovedanalyse	23
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	23
3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	25
3.3 Amgros' hovedanalyse	26
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	26
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	26
3.4 Amgros' følsomhedsanalyser	27

4 Budgetkonsekvenser	28
4.1 Ansøgers estimater	28
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	28
4.1.2 Følsomhedsanalyser	29
4.1.2 Resultater	29
4.2 Amgros' estimater	31
4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser	31

5 Diskussion	32
---------------------	-----------

6 Referencer	33
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis
Handelsnavn:	Rydapt
Generisk navn:	midostaurin
Indikation:	Voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som er FLT3-mutation-positive i kombination med standard daunorubicin- og cytarabin-induktion og højdosis konsolideringskemoterapi med cytarabin. Hos patienter med komplet respons gives efterfølgende Rydapt monoterapi som vedligeholdelsesbehandling
ATC-kode:	L01XE39

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	20-10-2017
Endelig ansøgning modtaget:	02-12-2017
Endelig rapport:	15-12-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	13 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Midostaurin er i kombination med standard induktions- og konsoliderings-kemoterapi; efterfulgt af monoterapi som vedligeholdelsesbehandling i ét år indiceret til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), hvis leukæmiceller er FLT3muterede (1). Novartis (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Rydapt, og har den 19.10 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Rydapt som standardbehandling på danske sygehuse til voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som er positive for FLT3-mutation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som er positive for FLT3 mutation, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Rydapt som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Rydapt i tillæg til kemoterapi (kurativt regime) med kemoterapi (kurativt regime).

1.2 Patientpopulation

AML er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller. Dette fører til akut knoglemarvssvigt. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens(2).

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i udvalgte gener (3). Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi (4). AML rammer oftest ældre personer over 50 år og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år. Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen(5).

Af de ca. 250 nye årlige tilfælde af AML, estimerer fagudvalget, at ca. 50 % af disse kan behandles indenfor kurativt regime. Heraf vil ca. 30 % svarende til 40 nye patienter årligt være FLT3muterede og dermed opfylde kravene for behandling med Rydapt (6).

1.3 Behandling af AML

1.3.1 Behandling med Rydapt

Indikation

Midostaurin er i kombination med standard induktions- og konsoliderings-kemoterapi; efterfulgt af monoterapi som vedligeholdelsesbehandling i ét år indiceret til behandling af voksne patienter med AML, som er positive over for FLT3mutation (6).

Virkningsmekanisme

Rydapt er en multi-targeteret proteinkinasehæmmer. Rydapt inhiberer FLT3, som er muteret i 30 % af AML-patienter (7) (8). FLT3-genet er involveret i aktivering af cellevækst og celledeling, og aktiverende mutationer i

FLT3 fremmer således overlevelse og vækst af kræftceller. Patienter med høj ekspresion af FLT3-muterede alleler har en dårligere prognose med højere rater af tilbagefald og lavere overlevelse (9).

Dosering

Rydapt findes i en dosis på 25 mg per tablet.

Doseringen af Rydapt er som følger:

- Induktionsbehandling (1-2 cyklusser): Cytarabin (200 mg/m²/dag, dag 1-7 + daunorubicin (60 mg/m² IV, dag 1-3) + Rydapt (50 mg 2x/dag, dag 8-21)

Herefter ved komplet remission (CR):

- Konsolideringsbehandling (4 cyklusser): Højdosis cytarabin (3 g/m²/dag, to doser per dag, dag 1, 3, og 5) + Rydapt (50 mg 2x/dag, dag 8-21)

Herefter som mono-vedligeholdelsesbehandling i 12 måneder:

- Rydapt (50 mg 2x/dag, dag 8-21)

Ved CR kan patienter tilbydes allogene stamcelletransplantation (STC). I forbindelse med transplantation udgår patienten af ovenstående behandlingsregime(6).

1.3.2 Komparator

Medicinerådet har defineret følgende kurative regime (SOC) som relevant komparator:

- Induktionsfase (2 cyklusser). Første serie induktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m². Anden serie induktion består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m².

Herefter ved CR:

- Konsolideringsbehandling:
<60 år (2 cyklusser): Højdosis cytarabin (3 g/m²/dag, to doser per dag, dag 1, 3, og 5)
>60 år (1 cyklus): Højdosis cytarabin (2 g/m²/dag, to doser per dag, dag 1, 3, og 5)

Ved CR kan patienter tilbydes allogene stamcelletransplantation. I forbindelse med transplantation udgår patienten af ovenstående behandlingsregime(6).

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Rydapt hos nydiagnosticerede voksne patienter med AML, som kan behandles inden for kurativt regime, og som er FLT3-muterede.

1.5 Tidshorisont

Medicinerådet vurderer den kliniske merværdi over en gennemsnitlig tidshorisont på 5 år.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Rydapt + kemoterapi (kurativt regime) efterfulgt af Rydapt vedligeholdelsesbehandling med standard of care (SOC) som består af kemoterapi (kurativt regime) for nydiagnosticerede voksne patienter med AML, som kan behandles inden for kurativt regime, og som er FLT3-muterede.

Alle analyser i denne afrapportering er baseret på AIP.

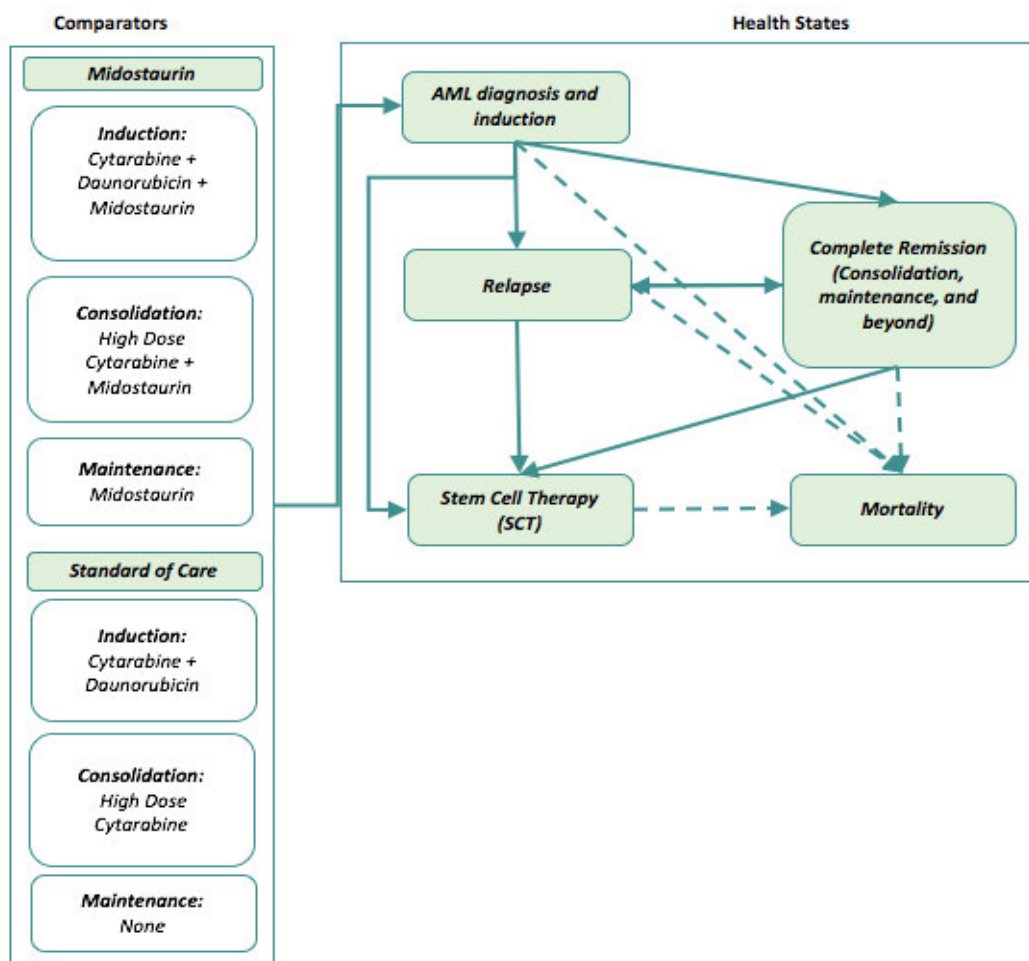
Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som bl.a. førte til usandsynligt høje langtidsomkostninger i nogle situationer, hvorfor ansøger har indsendt en ny model. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population. Modellen består af fem stadier. Den konceptuelle modelkonstruktion præsenteres i figur 1.

FIGUR 1 MODELKONTRUKTION



Kilde: Ansøgers illustration

Modellen køres som en kohortesimulering, hvor hele populationen starter i stadiet AML diagnose/induktion. Modellen er en partitioned survival model (PartSA), også kaldet area under the curve model (AUC), hvor effektdata (OS, CR, SCT) fra RATIFY-studiet styrer populationens fordeling mellem stadierne i løbet af opfølgningstiden (10).

Modellen indeholder stadierne: AML diagnose/induktion, CR, relaps, SCT, og død. Ansøger har valgt disse stadier ud fra det sædvanlige patientforløb og nuværende retningslinjer for behandling af nydiagnosticerede voksne patienter med AML, som er FL3-muterede:

- **AML diagnose/induktion:** AML diagnose er det initiale stadie i modellen og hvor induktionsbehandlingen initieres. Induktionsbehandlingen gives med målsætning om at inducere remission i patienten. AML diagnose/induktionsstadiet er andelen af patienter i behandling, som ikke er i CR. For at være berettiget til konsolideringsbehandling skal patienter opnå CR. Patienter forlader AML diagnose/induktionsstadiet, hvis én af følgende hændelser opstår: relaps (når en patient går ind i relaps-stadiet), CR (når en patient går ind i CR-stadiet og kan modtage konsolideringsbehandling), SCT (når en patient går ind i SCT-stadiet), eller død.
- **Komplet remission (CR):** I det kliniske patientforløb for AML vil patienter der opnår og opretholder CR under induktionsbehandlingen modtage konsolideringsbehandling (og potentielt SCT, hvis det vurderes passende). I RATIFY-studiet modtog patienter i Rydapt-armen også monoterapi, hvis de gennemførte konsolideringsbehandling og bibeholdte deres CR-status. I modellen er CR-stadiet baseret direkte på data på patientniveau, hvor CR-informationer blev indsamlet. Patienter gik ind i CR på datoen for CR og forlod CR efter relaps (når en patient går ind i relaps-stadiet), SCT eller død.
- **Relaps:** Patienter der slet ikke responderede, eller som ikke længere responderede på behandlingen har ansøger antaget at være i relaps-stadiet. Ansøger antager, at patienter i relaps-stadiet er de patienter, som ikke er i et hvilket som helst andet stadie. Derfor er andelen af patienter i relaps-stadiet direkte drevet af de andre helbredsstadier i modellen, og relaps-estimer er udledt fra arealet under kurven defineret af de andre helbredsstadier. Patienter i dette stadie er således en blanding af patienter, som ikke er i remission eller med progressiv sygdom (refraktorisk/relaps).
- **Stamcelleterapi (SCT):** Når det findes passende vil AML-patienter ofte modtage allogene (SCT) med målsætning om at forebygge relaps og forlænge levetiden. Time-to-event (SCT-initiering) data fra RATIFY-studiet er tilgængelige for SCT-status. Patienter som går ind i SCT-stadiet, bliver i dette stadie resten af modellen, og kan kun forlade stadiet ved død. Modellen indeholder tre tunnelstadier til at udregne stadiespecifikke omkostninger, eftersom omkostninger varierer over SCT-forløbet. Disse tunnelstadier inkluderer: SCT-behandling (når patienten gennemgår SCT), SCT-recovery (det initiale stadie der følger SCT), og post-SCT recovery (stadiet der følger recovery), som omfatter andelen af patienter, som forventes at have post-SCT-komplikationer.
- **Død:** Død er det sidste, absorberende stadie i modellen, og er baseret på OS fra de kliniske data i studiet.

Behandlingslængden (inklusive alle behandlingsfaser) er udregnet separat baseret på andelen af patienter i behandling fra RATIFY-studiet og er således uafhængig af resultaterne for OS og CR i den økonomiske model.

Modellen har en cykluslængde på 28 dage.

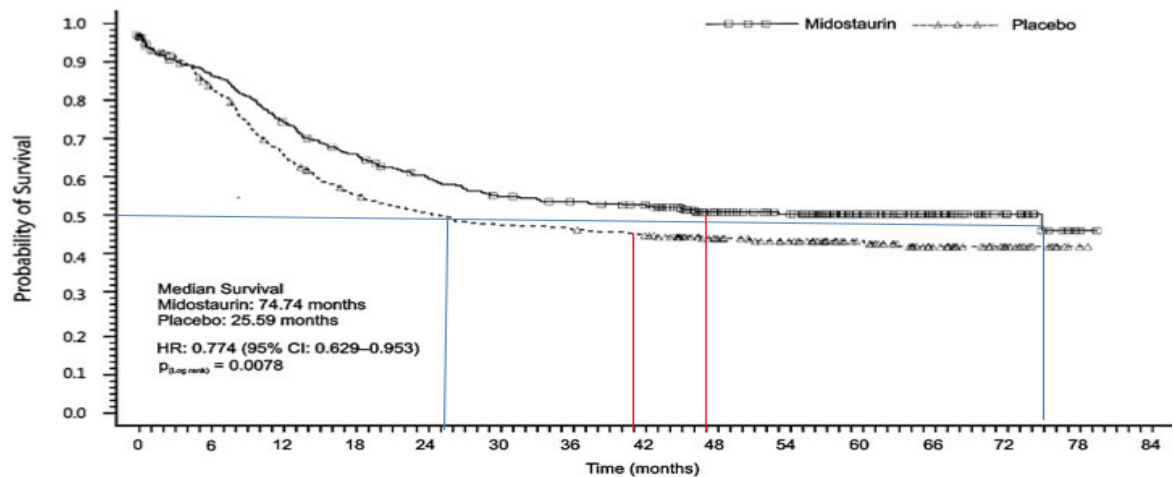
Effektmål

Ansøger har, på baggrund af RATIFY-studiet, valgt at de primære effektmål i modellen omfatter OS, CR og SCT. Andelen af patienter i hvert helbredsstadie over tid er estimeret ud fra tid-til-event-funktioner associeret med disse kliniske effektmål.

Overlevelse (OS)

Det primære endepunkt anvendt i studiet var OS (ikke-censureret ved tidspunkt for SCT). Figur 2 illustrerer OS Kaplan-Meier-kurverne fra RATIFY-studiet.

FIGUR 2: KAPLAN-MEIER KURVER FOR RYDAPT (MIDOSTAURIN) OG PLACEBO FOR OVERLEVELSE (IKKE-CENSURERET VED TIDSPUNKT FOR SCT)



No. of patients still at risk	
Midostaurin	360 314 269 234 208 189 181 174 133 120 77 50 22 1 0
Placebo	357 284 221 179 163 152 148 141 110 95 71 45 20 1 0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.

Median indikeres af de blå linjer og gennemsnit indikeres af de røde linjer.

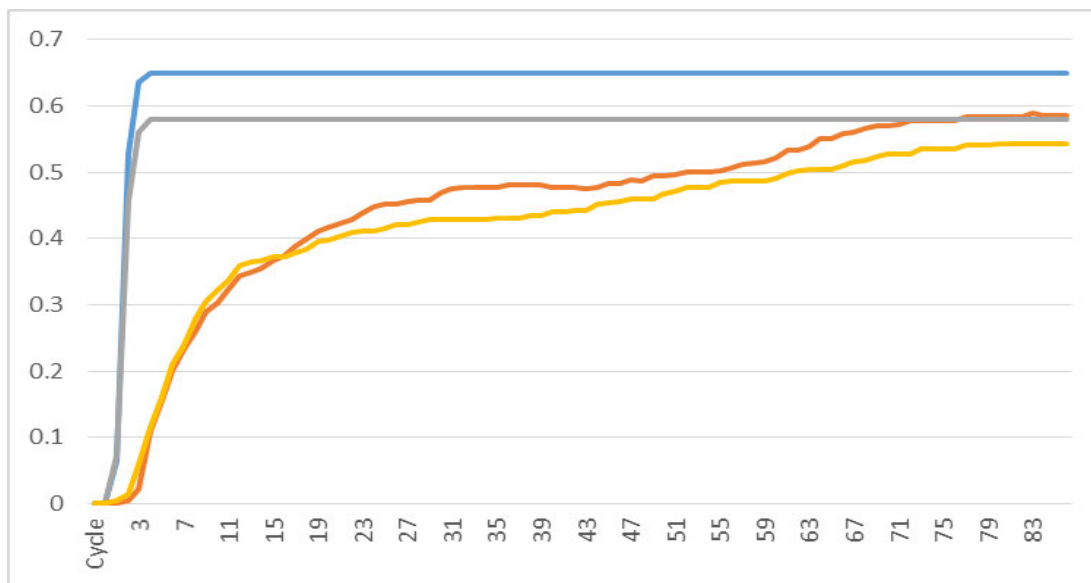
Anvendelse af OS i modellen: I tillæg til mortalitet, har OS-kurven betydning for de andre helbredsstadier. Relaps-stadiet er afhængigt af OS, da relaps-stadiet absorberer alle patienter som stadig er i live, og som ikke befinder sig i et af de andre helbredsstadier.

Komplet remission (CR)

Data på patientniveau var i studiet tilgængeligt for tid til komplet remission, og dette har ansøger er anvendt i modellen. Alle CR er inkluderet i modellen, således også CR som forekom efter 60 dage. Tid-til-event-kurven angiver udelukkende andelen af patienter, som går ind i CR-stadiet (optag), og tager ikke højde for patienterne, som går ind i stadiet relaps, SCT, eller død. For at estimere andelen af patienter i CR-stadiet over tid har ansøger derfor anvendt en tid-til-event-kurve, der inkluderer én af følgende hændelser for CR-patienter (baseret direkte på data på patientniveau): SCT, relaps, eller død. Figur 3 illustrerer tid-til-event-kurverne anvendt for CR, som inkluderer CR optag (illustreret med variabelen 'CR optag'), og tid-til-event-for patienter som forlader CR-stadiet (illustreret med variabelen 'CR event'). De resulterende kurver (figur 4) er baseret på forskellen mellem tid-til-CR og tid-til-event-kurverne, og angiver en partition, som inkluderer CR patienter, når de opnår CR, og ekskluderer dem fra stadiet, når de oplever et event som medfører skift til et andet helbredsstadie.

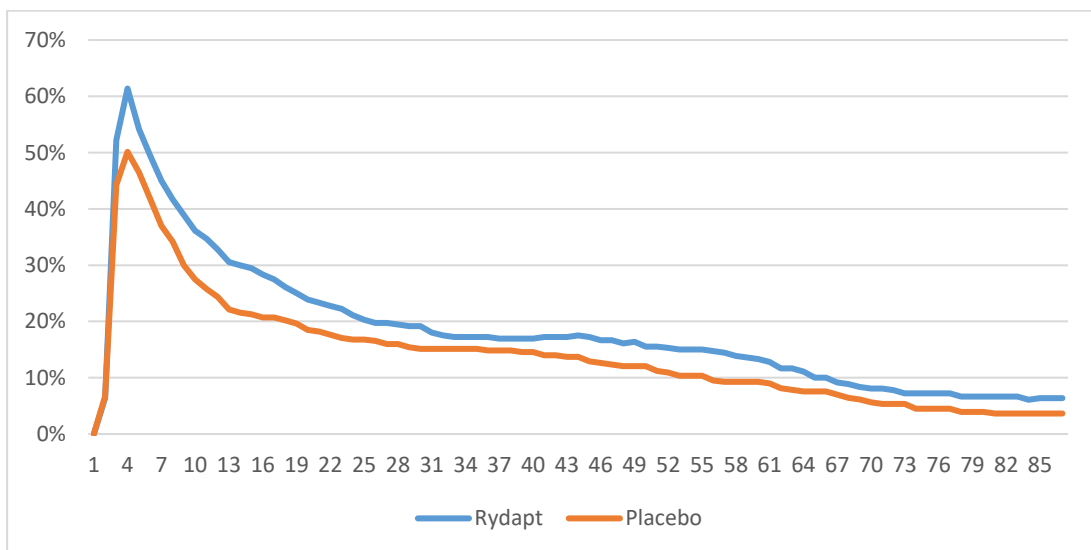
Anvendelse af CR i modellen: Den primære funktion af CR-endepunktet er at udlede andelen af patienter i CR-stadiet. CR påvirker også relaps-stadiet, eftersom patienter som ikke er i stadiet AML diagnose/induktion, CR, SCT, eller død bliver betragtes som værende i relaps-stadiet.

FIGUR 3: TID-TIL-CR (OPTAG) OG TID-TIL-CR-EVENT KURVER



Blå: Rydapt tid-til-CR, Grå: placebo tid-til-CR, Orange: Rydapt tid-til-CR-event, Gul: placebo tid-til-CR-event.

FIGUR 4: ANDELEN AF PATIENTER I CR-STADIET I DE FORSKELLIGE CYKLUSSE I STUDIET: RYDAPT VS. PLACEBO



Stamcelleterapi (SCT)

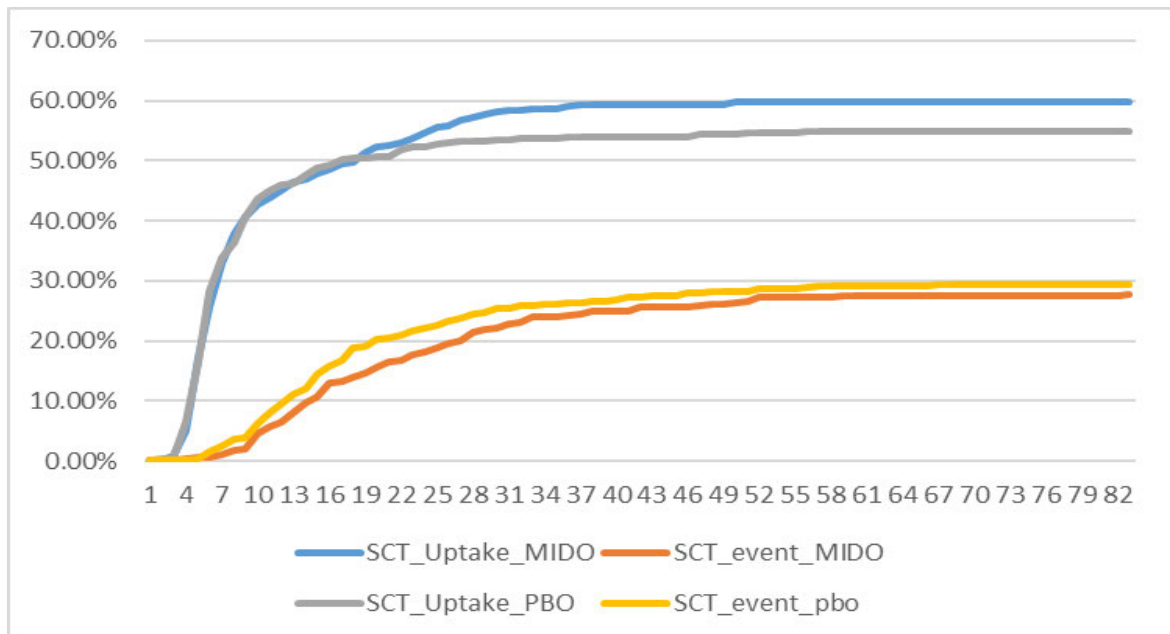
Data var tilgængelige fra de patienter som modtog SCT i RATIFY-studiet. Samlet set modtog 57 % af patienterne i studiet SCT. Proportionen var 59,4 % i Rydapt-armen og 55,2 % i placebo-armen, hvilket illustreres i figur 5. Den lidt højere andel af SCT i Rydapt-armen kan muligvis tilskrives den højere CR-andel som ses i denne gruppe.

Data for tid til SCT var i studiet tilgængeligt på patientniveau, og dette har ansøger er anvendt i modellen. Tid-til-event-kurven angiver udelukkende SCT-optaget, og tager ikke højde for patientmortalitet. For at estimere andelen af patienter i SCT-stadiet over tid har ansøger derfor anvendt en tid-til-event-kuve baseret på mortalitet (kumulativ mortalitet for SCT-patienter). Figur 5 illustrerer tid-til-event for SCT optag (illustreret med variabelen 'SCT optag'), og tid-til-event for patienter der forlader SCT-stadiet (illustreret med variabelen 'SCT-event'). De resulterende kurver (figur 6) er baseret på forskellen mellem tid-til-SCT og tid-til-event-kurverne, og

angiver en partition, som inkluderer SCT patienter, når de modtager SCT, og ekskluderer dem fra stadiet, når de dør, som medfører skift til stadiet død.

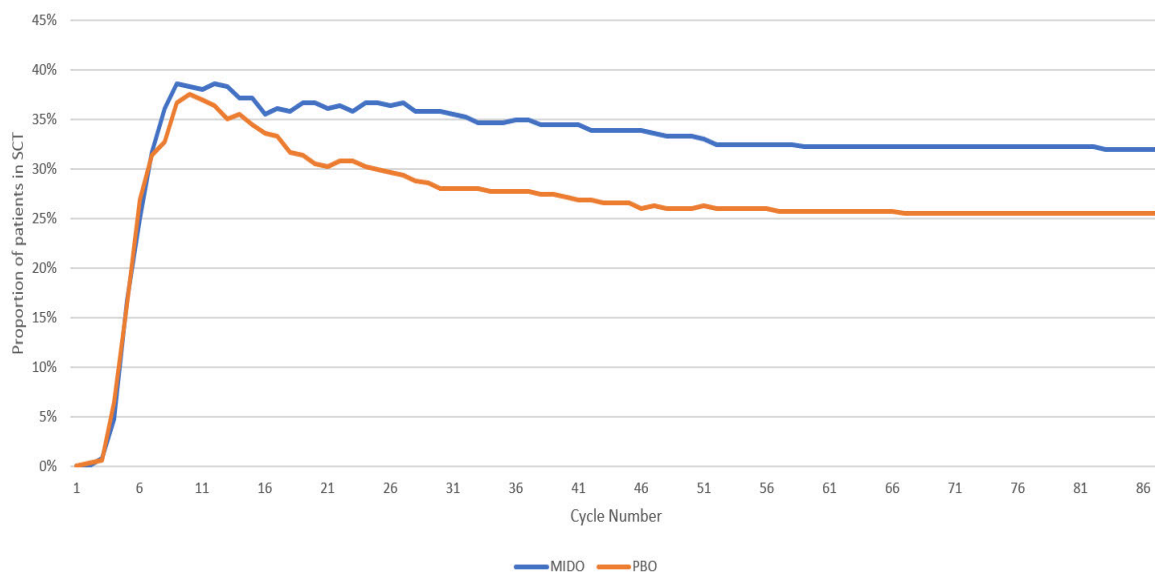
Anvendelse af SCT i modellen: Den primære funktion af SCT-endepunktet er at udlede andelen af patienter i SCT-stadiet. SCT påvirker også relaps-stadiet, eftersom patienter som ikke er i stadierne AML diagnose/induktion, CR, SCT, eller død bliver betragtes som værende i relaps-stadiet.

FIGUR 5: TID-TIL-SCT (OPTAG) OG TID-TIL-SCT-EVENT KURVER



Blå: Rydapt tid-til-SCT, Grå: placebo tid-til-SCT, Orange: Rydapt tid-til-event, Gul: placebo tid-til-event.

FIGUR 6: ANDELEN AF PATIENTER I SCT-STADIET I DE FORSKELLIGE CYKLUSSETER I STUDIET: RYDAPT VS. PLACEBO



Blå: Rydapt, Orange: placebo.

Amgros' vurdering

Ansøger har valgt en PartSA-tilgang til at estimere omkostningerne for de sammenlignede lægemidler. Modellen er baseret på intention-to-treat-populationen i RATIFY-studiet, og bruger udelukkende opfølgingsdata fra studieperioden. Patientdata i RATIFY-studiet var relativt modne (i den forstand at hovedparten af hændelser opstod under studieperioden), og antages derfor at afspejle det reelle kliniske forløb. En PartSA modellerer direkte hver enkelt eventkurve som en funktion af tid siden "indgang" i modellen. Der er derfor en direkte sammenhæng mellem de kliniske effektmål og tid-til-event-funktionerne, som anvendes i PartSA til at estimere andelen af patienter i hvert helbredsstadie. Denne direkte sammenhæng gør modellen intuitivt nem at forstå og fortolke. En central antagelse i PartSA er, at eventfunktionerne modelleres uafhængigt, hvilket kan give anledning til problemer, hvis der modelleres ud over opfølgningstiden. Da ansøger udelukkende bruger opfølgingsdata i denne model er dette derfor ikke et problem. Amgros vurderer derfor at en PartSA-tilgang er acceptabel.

En overordnet antagelse i modellen er, at patienter i relaps-stadiet er de patienter, som ikke befinder sig i ét af de andre stadier. Dette betyder således, at den illustrerede modelkonstruktion (figur 1) ikke er 100 % retvisende, da patienter ikke direkte kan gå fra relaps-stadiet til ét af de andre stadier i modellen. Transitionen sker i stedet indirekte. Dette betyder samtidig også, at eftersom relapsdata er udregnet indirekte, så vil modellen ikke opfangne patienter, som bevæger sig gennem relaps-stadiet til stadierne CR, SCT eller Død inden for én cyklus. Potentielle omkostninger knyttet til relaps vil i disse scenarier derfor ikke blive opfanget i denne model.

Modellen har flere strukturelle begrænsninger. Det er f.eks. ikke muligt at opleve relaps efter SCT, hvilket ikke stemmer overens med det naturlige sygdomsforløb for patientpopulationen. Dette betyder, at patienter antages at være "raske" efter de har fået SCT, og den eneste måde de kan forlade dette stadie er til stadiet død. Amgros vurderer dog, at disse begrænsninger primært har betydning for resultatet, hvis effekten ekstrapoleres ud over opfølgningstiden. Derfor vurderer Amgros, at disse strukturelle begrænsninger kan accepteres.

En overordnet svaghed ved modellen er, at den er baseret på RATIFY-studiet, som udelukkende omfatter patienter mellem 18-60 år. Den ansøgte population omfatter også patienter ældre end 60 år. Amgros mener derfor ikke modellen kan anvendes til at estimere omkostningerne for patienter over 60 år.

Amgros vurderer, at den indsendte modeltilgang er acceptabel for patienter mellem 18-60 år, men mener ikke den er anvendelig for patienter ældre end 60 år.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et hospitalsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 5 år, hvilket svarer til 65 cyklusser af 28 dage. Omkostningerne diskonteres med 4 % per år jf. Amgros' metodevejledning (1).

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning, om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorizonten stemmer ligeledes overens med tidshorizonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen (2).

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemiddelbehandling, indlæggelser, ambulant behandling, stamcelletransplantationer, bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4, som opstod hos ≥ 5 % af patienterne), og mortalitetsomkostninger. Eftersom kemoterapi gives som en del af indlagt behandling og omkostningerne i analysen bliver estimeret gennem DRG-takster, har ansøger antaget at omkostningerne til kemoterapibehandlingen er inkluderet i DRG-taksten. Omkostningerne for Rydapt er tillagt DRG-taksterne for hvert helbredsstadie.

Amgros vurdering

Amgros vurderer, at ansøger har inkluderet alle de ressourcetræk, der er drivende for de samlede lægemiddelomkostninger ved de to behandlingsregimer. Ansøger har ikke inkluderet hverken tværsektorielle omkostninger eller patientomkostninger. Amgros vurderer, at det er plausibelt, at de to behandlingsregimer ikke vil resultere i forskelle i omkostningerne uden for hospitalet, hvorfor ansøgers valg virker rimeligt. Amgros mener derimod, at der potentielt vil være forskel i omkostningerne forbundet med patienternes tid mellem de to behandlingsregimer, eftersom konsolideringsfasen varer 4 cyklusser for Rydapt-armen, men den blot varer 2 cyklusser for SOC-armen. Dette vil dog være uden betydning for analysens samlede resultat.

Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

TABEL 1: LÆGEMIDDELPRIS ANGIVET I AIP

Navn	Styrke	Pakning	Pris (DKK)	Enhedspris (DKK)	Kilde
Rydapt	25 mg	112 tabletter	100.133,02	894,05	Novartis

Dosering lægemiddelbehandling

Ansøger har i hovedanalysen anvendt doseringen for Rydapt, som specificeres i Medicinrådets protokol. Denne fremgår af tabel 2.

TABEL 2: DOSERING AF RYDAPT

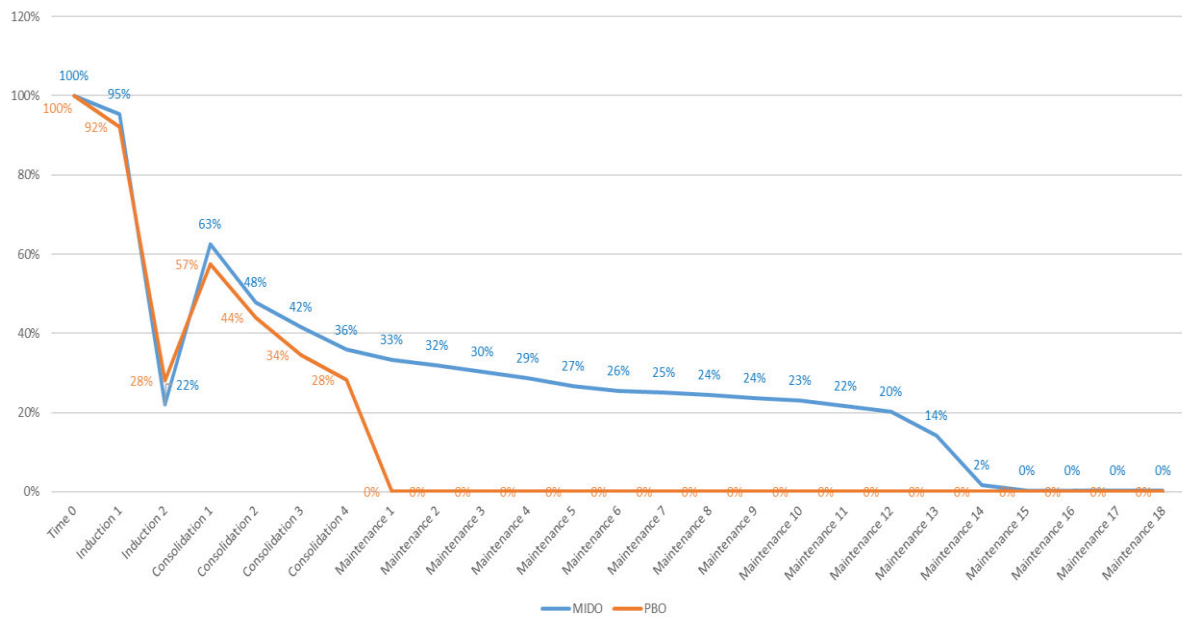
Cyklus	Behandlingsdag	Dosis
Induktion	Dag 8-21	50 mg to gange dagligt (100 mg per døgn)
Konsolidering	Dag 8-21	50 mg to gange dagligt (100 mg per døgn)
Vedligeholdelse	Dag 1-28	50 mg to gange dagligt (100 mg per døgn)

Ansøger har, som tidligere nævnt, modelleret handlingslængden uafhængig af CR og OS, da den er baseret direkte på data på patientniveau. Ansøger har således udledt behandlingens længde ud fra andelen af patienter, som modtog hver behandlingscyklus i studiet.

Figur 7 illustrerer andelen af patienter, som nåede til hver behandlingscyklus, som indikeres af x-aksen. Ca. 36 % og 28 % af hhv. Rydapt- og SOC-patienterne nåede til den sidste (fjerde) cyklus af konsolideringsbehandlingen. Ca. 33 % af patienterne i Rydapt-armen påbegyndte monoterapi, hvor 20 % af patienter gennemførte alle 12 cyklusser.

Ansøger har jf. Medicinrådets protokol antaget, at patienterne i SOC-armen kun modtager 2 cyklusser med konsolideringsbehandling. Således antages det, at de 34 % og 28 % af patienterne i SOC-armen, som modtog hhv. 3. og 4. cyklus af konsolideringsbehandling i RATIFY-studiet i stedet stopper behandlingen efter 2 cyklusser.

FIGUR 7: ANDELEN AF PATIENTER SOM NÅEDE TIL HVER BEHANDLINGSFASE/CYKLUS



Blå: Rydapt, Orange: SOC.

Ansøger har inkluderet lægemiddelspild for Rydapt i analysen. Ansøger antager således, at hvis en patient havde mere end nul dages behandling i hver cyklus, så vil den samlede omkostning for alle doserne i denne cyklus blive medregnet.

Amgros' vurdering

Den anvendte dosis for Rydapt stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol.

Amgros vurderer ligeledes, at inkludering af lægemiddelspild afspejler det reelle forbrug i praksis.

Amgros accepterer den valgte dosering.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med behandling, SCT, bivirkninger og død i modellen.

Behandlingsomkostninger til lægemiddelregimerne

Til at estimere ressourceforbruget forbundet med frekvensen af indlæggelser, dagstidsindlæggelser og ambulante besøg i de relevante behandlingsfaser har ansøger adspurgt tre kliniske eksperter (KOLs) inden for behandling af AML i Danmark. Frekvenserne fremgår af tabel 3.

TABEL 3: KOL ESTIMATER AF FREKVENSER FOR HOSPITALSRESSOURCEFORBRUG

Beskrivelse	Frekvens af indlæggelsesdage per måned	Frekvens af dagstidsindlæggelser (ikke overnattende) per måned	Frekvens af ambulante besøg per måned
	Gennemsnit af KOL	Gennemsnit af KOL	Gennemsnit af KOL
Induktion	22 dage	2 dage	6,5 dage
Konsolidering	10 dage	1 dag	12 dage
Relaps	23 dage	2 dage	8 dage
Remission	0 dage	0 dage	0,5 dage

Til at værdisætte ressourceforbruget for indlæggelser ved induktionsbehandling har ansøger anvendt taksten DRG 1703 (trimpunkt på 14 dage). Ansøger har tillagt en daglig omkostning på 2.012 DKK for indlæggelser der varer mere end 14 dage jf. taksvejledningen (11). Til at værdisætte ressourceforbruget for indlæggelser ved konsolidering og relaps har ansøger anvendt taksten DRG 1712 (trimpunkt på 9 dage). Ansøger har ligeledes tillagt en daglig omkostning på 2.012 DKK for indlæggelser der varer mere end 9 dage (11). For dagstidsindlæggelser har ansøger anvendt taksten DAGS PG11 F og til ambulante besøg har ansøger anvendt taksten DAGS BG50C. Taksterne, beskrivelser, indlæggelsesdage (hvor det er relevant) og enhedsomkostninger illustreres i tabel 4.

TABEL 4: DRG-TAKSTERNE ANVENDT TIL AT VÆRDISÆTTE RESSOURCEFORBRUGET FOR BEHANDLINGSOMKOSTNINGERNE

DRG-kode	Beskrivelse	Enhedsomkostning (DKK)	Indlæggelsesdage (trimpunkt)	Antaget behandlingsfase
DRG 1703	Høj dosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år.	73.847	14	Induktion
DRG 1712	Kompleks kemoterapi på svulster i lymfatisk og bloddannende væv, pat. mindst 18 år	29.575	9	Konsolidering og relaps
N.A.	Indlæggelsesdage ud over trimpunktet	2.012*	N.A.	Alle faser, hvor sengedage overstiger trimpunktet, specificeret i DRG-koden
PG11F	Dagstidsindlæggelser, Medicinbehandling, grp. 6	6.540	N.A.	Alle faser for dagstidsindlæggelser
BG50C	Ambulant besøg, med journaloptagelse	1.361	N.A.	Alle faser for ambulante besøg

* Takstsystem Vejledning 2017, side 16.

N.A.: Ikke relevant

De resulterende omkostninger er illustreret i tabel 5. De gennemsnitlige KOL-estimer er anvendt i ansøgers hovedanalyse. Betydningen af de særskilte KOL-estimer har ansøger belyst i følsomhedsanalyser.

TABEL 5: BEHANDLINGSOMKOSTNINGER PER HELBREDSSTADIE UDLEDT FRA KOL-ESTIMATER FOR RESSOURCEFORBRUG

Helbredsstadie	Gennemsnitlige omkostning (DKK)
Induktion	109.690
Konsolidering	58.175
Relaps*	81.603
Remission/relaps	681

*Engangsomkostning

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at den valgte tilgang virker acceptabel. Ansøger underbygger antagelserne og de valg der er foretaget.

Det er en styrke, at ansøger har anvendt 3 forskellige kliniske eksperter i Danmark til at estimere ressourceforbruget i de forskellige stadier, hvorfor estimerne til en vis grad bør afspejle dansk klinisk praksis. Der er dog relativt stor spredning i KOL-estimerne, hvorfor de er belagt med en vis usikkerhed. Amgros vurderer dog, at dette har mindre betydning for de samlede resultater, hvilket også belyses i følsomhedsanalyserne.

I ansøgers analyse fremgår det ikke eksplicit, hvordan relaps er defineret i KOL-estimerne. Amgros mener ikke det er plausibelt, at frekvensen af besøg på sygehuset overstiger antallet af dage i en måned for relaps-gruppen. Ansøger har efterfølgende redegjort for dette, og relaps-stadiet i tabel 3 varer kun en enkelt cyklus per patient, og dækker over opstart af nyt intensivt kemoregime. Derefter antages det at ressourceforbruget per cyklus for patienter i relaps er lig ressourceforbruget for patienter i CR jf. tabel 5. Denne tilgang vil potentielt underestimere ressourceforbruget for relaps-patienter, da patienter som bliver i stadiet relaps i virkeligheden ofte vil være forbundet med flere omkostninger end patienter i CR. Eftersom flere patienter befinder sig i relaps-stadiet for SOC kan ansøgers valg derfor betragtes som konservativ.

Amgros vurderer derfor at tilgangen er acceptabel.

Omkostninger til stamcelletransplantationer

Ansøger har estimeret gennemsnitomkostningerne forbundet med allogen stamcelletransplantation per patient. Til dette har ansøger anvendt taksterne DRG 2628 (behandlingsomkostninger) og DRG 2630 (komplikationsomkostninger).

SCT-omkostningen er tillagt som en engangsomkostning for alle patienter, som modtager en SCT. Ansøger antager, at patienterne befinder sig i SCT-stadiet i 3 cyklusser, og går så videre til hhv. short-term og long-term recovery post SCT. Ansøger antager at omkostningerne for long term recovery post SCT er identiske med omkostningerne for CR, dog med den antagelse, at 39 % af patienterne har langsigtede komplikationer (12). Ansøger har ved komplikationer anvendt taksten DRG 2630 (tilstand med allogen knoglemarvstransplantation, pat mindst 18 år).

Ansøger har i tillæg antaget, at SCT'er er forbundet med omkostninger til opfølgende kontroller på ambulatoriet i stadiet SCT. Ansøger har antaget, at omkostningerne kan estimeres ved at anvende den samme behandlingsprotokol som i Sverige med ugentlige ambulante besøg. Estimerne er baseret på information fra Karolinska Universitetshospitals center for allogen stamcelletransplantation (CAST) (13). Ansøger har i stadiet SCT antaget

fire besøg på ambulatoriet per cyklus forbundet med opfølgende kontroller de første tre cyklusser efter operationen, og i post-recovery SCT-stadierne antaget et besøg på ambulatoriet hver anden måned resten af patientens levetid. Til dette har ansøger anvendt taksten DAGS BG50C (ambulant besøg per besøg, med journaloptagelse. Tabel 6 illustrerer ressourceforbruget som ansøger har antaget om enhedsomkostningerne for SCT. Taksten for opfølgninger og kontrol fremgår af tabel 4.

TABEL 6: ESTIMERET RESSOURCEFORBRUG OG OMKOSTNINGER VED STAMCELLETRANSPLANTATIONER

Beskrivelse	Takst	Kilde	Forbrug	Enhedsomkostning (DKK)	Samlet omkostning (DKK)
Stamcelletransplantation	DRG 2628 K, Allogen stamcelletransplantation, pat. mindst 18 år	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017	1	399.269	399.269
Komplikationer	DRG 2630, tilstand med allogen knoglemarvstransplantation, pat. mindst 18 år	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017	39 %	137.553	53.646
Total					452.915

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser virker rimelige.

Det virker rimeligt at antage, at en del af patienterne, som modtager SCT vil opleve langsigtede komplikationer. Andelen af patienter som oplever langsigtede komplikationer er baseret på et globalt registerstudie fra 2011, som bl.a. omfatter 4.017 AML-patienter i perioden 1980-2003. Hvorvidt estimatet er repræsentativt for nuværende dansk kliniske praksis har ansøger ikke redegjort for. Af denne grund belyses de økonomiske konsekvenser ved ændringer af dette estimat i følsomhedsanalyserne.

Der er ligeledes usikkerhed forbundet med at bruge retningslinjerne fra et svensk center, da dansk praksis kan afvige fra dette. Estimatet har dog meget lille betydning for det samlede resultat.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har i modellen inkluderet enhver grad 3/4 bivirkning med en prævalens på $\geq 5\%$, registreret i RATIFY-studiet for hver af de tre behandlingsfaser (induktion, konsolidering, og monoterapi). Bivirkninger af mindre grad er ikke inkluderet i modellen, da ansøger antager at disse bivirkninger ikke vil medføre betydelige omkostninger. Omkostninger til bivirkninger er i modellen kun tillagt patienter i behandling (dvs. når patienter er i et stadie, hvor de ikke modtager lægemiddelbehandling, så vil de ikke blive tillagt omkostninger for bivirkninger). Prævalensen af bivirkninger for de særskilte faser er udledt fra resultaterne af det kliniske studie. For at estimere prævalensen af bivirkninger per 28 dages behandlingscyklus for hver bivirkning har ansøger divideret prævalensen i det kliniske studie med den gennemsnitlige tid i behandling i det kliniske studie (i antal cyklusser):

$$\text{Prævalensen af bivirkninger i en 28 dages cyklus} = \frac{\text{Prævalensen af bivirkninger i studiet}}{\text{Gennemsnitlig tid i behandling}}$$

Ansøger har estimeret omkostningerne til bivirkninger ud fra et sæt antagelser samt enhedsomkostninger baseret på DRG-takster eller regionale hospitalsprislister (se tabel 19 i *Appendix: Omkostninger til bivirkninger* for yderligere detaljer). Omkostninger til alle bivirkninger justeret per 28 dages cyklus illustreres i tabel 7. Ansøger har estimeret omkostningerne for Rydapt og SOC som summen af alle bivirkninger og de dertilhørende enhedsomkostninger:

$$\begin{aligned} & \text{Gennemsnitlige omkostninger til bivirkninger per 28 dages cyclus} \\ & = \sum (\% \text{ pr\ae}valens \text{ af bivirkninger i en 28 dages cyclus}) \\ & \times (\text{enhedsomkostninger for bivirkninger}) \end{aligned}$$

For at udregne de samlede omkostninger i hver behandlingsarm og behandlingsfase har ansøger multipliceret behandlingsvarigheden (defineret som andelen af patienter i behandling i hver cyclus, baseret på patientdata fra RATIFY-studiet) med den gennemsnitlige omkostning for bivirkninger (per 28 dages cyclus):

$$\begin{aligned} & \text{Totale omkostninger til bivirkninger} \\ & = (\text{behandlingsvarighed}) \times (\text{gennemsnitsomkostninger for bivirkninger}) \end{aligned}$$

TABEL 7: OMKOSTNINGER OG PRÆVALENS FOR BIVIRKNINGER (JUSTERET PER 28 DAGS CYKLUS)

Bivirkninger	DKK*	Induktion		Konsolidering		Vedligeholdelse	
		Rydapt	SOC	Rydapt	SOC	Rydapt	SOC
Platelet count decreased	6.215	50,15%	49,99%	33,07%	34,16%	0,18%	1,71%
Neutrophil count	8.923	48,03%	49,20%	32,33%	34,50%	0,89%	1,05%
Haemoglobin	9.515	45,90%	42,55%	28,75%	28,69%	0,09%	0,00%
Febrile neutropenia	31.944	39,06%	41,13%	21,00%	20,49%	0,09%	0,00%
Leukopenia NOS	8.923	11,85%	13,60%	8,04%	10,25%	0,27%	0,00%
Lymphopenia	8.923	7,14%	8,70%	6,85%	9,05%	0,71%	0,26%
Diarrhoea NOS	10.550	6,38%	6,96%	1,79%	2,22%	0,09%	0,26%
Hypokalaemia	15.319	5,62%	6,80%	2,09%	3,25%	0,00%	0,13%
Alanine aminotransferase increased	2.915	3,19%	2,85%	3,28%	2,22%	0,45%	0,53%
Dermatitis exfoliative NOS	10.727	6,38%	3,48%	0,89%	0,68%	0,09%	0,00%
Fatigue	2.915	2,13%	3,64%	2,83%	1,71%	0,09%	0,13%
Hyperglycaemia NOS	10.743	1,52%	1,90%	1,79%	1,37%	0,27%	0,66%
Pneumonitis NOS	43.330	2,74%	2,85%	1,19%	1,71%	0,00%	0,13%
Nausea	8.206	2,43%	4,27%	0,74%	1,71%	0,00%	0,00%
Hyponatraemia	10.743	4,10%	2,85%	0,74%	0,68%	0,00%	0,00%
Blood bilirubin increased	2.915	3,34%	2,85%	0,60%	0,68%	0,00%	0,00%
Infection	35.542	1,37%	1,27%	1,94%	1,37%	0,09%	0,00%
Hypophosphataemia	10.743	2,28%	3,64%	0,74%	0,85%	0,00%	0,26%
Gamma-glutamyltransferase increased	2.915	1,67%	2,85%	0,74%	1,02%	0,09%	0,00%
Hypocalcaemia	10.743	2,74%	2,53%	0,30%	0,34%	0,00%	0,00%
Radiation mucositis	10.550	2,28%	3,32%	0,30%	1,02%	0,00%	0,00%
Hypoalbuminaemia	10.550	2,58%	2,69%	0,45%	0,17%	0,00%	0,00%
Syncope	10.550	0,46%	0,00%	1,79%	1,20%	0,00%	0,13%

*Enhedsomkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer den valgte tilgang.

Mortalitetsomkostninger

Ansøger har antaget, at det mortalitets-relaterede ressourceforbrug er 14 dages indlæggelse og 14 besøg af en onkolog (ét besøg per dag). Til at værdisætte de 14 dages indlæggelse har ansøger anvendt taksten DRG 1703, og til at værdisætte et besøg af en onkolog har ansøger anvendt taksten DAGS BG50C.

Amgros' vurdering

Ansøgers antagelser virker rimelige. Antagelserne har meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer den valgte tilgang.

Patientomkostninger

Ansøger har udeladt patientomkostninger i analysen. Ansøger begrundet dette med, at vedligeholdelsesbehandling med Rydapt er oral, og kan administreres af patienten i hjemmet. For induktions- og konsolideringsbehandlingen er der ikke forskel i patienttid mellem de to behandlingsregimer.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at der er en begrænset forskel i patientomkostningerne mellem de to behandlingsregimer. Eftersom patienter som behandles med Rydapt modtager op til 4 konsolideringsbehandlinger, mens patienter som modtager SOC kun modtager op til 2 konsolideringsbehandlinger, så vil der være en forøget patientomkostning forbundet med Rydapt. Derudover vil der ligeledes være forskel i patientomkostningerne knyttet til bivirkninger og stamcelletransplantationer samt efterfølgende kontroller. Andelen af bivirkninger og stamcelletransplantationer er i RATIFY-studiet lidt højere for Rydapt-armen, hvorfor Rydapt vil være forbundet med større patientomkostninger end SOC. Forskellen i de tre elementer er dog meget begrænset, og har imidlertid meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer den valgte tilgang.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet diverse følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer hver parameter anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne (tabel 8). Alle analyserne er envejs følsomhedsanalyser, hvilket vil sige, at kun én parameter ændres ad gangen, mens de andre parametre holdes konstante.

TABEL 8: SCENARIER I ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSER

	Optimistisk	Hovedanalyse	Konservativ
Tekniske antagelser			
Diskonteringsrate	0 %	4 %	6 %
Efficacy af Rydapt			
Rydapt OS (CI nedre grænse / CI øvre grænse)	0,81	1,00	1,23
CR rate (RR)	0,88	1,00	1,14
SCT rate (RR)	0,89	1,00	1,12
Behandlingsvarighed			
Vedligeholdelsesbehandling (cyklusser)	0	12	18
Omkostninger			
Omkostninger til Rydapt	80 %	100 %	120 %
Behandlingsomkostninger under lægemiddelbehandling eller CR	80 %	100 %	120 %
Omkostninger til relaps og hospitalsomkostninger efter relaps	80 %	100 %	120 %
Omkostninger til kontrol efter SCT	80 %	100 %	120 %
Omkostninger til SCT	80 %	100 %	120 %
Induktionsomkostninger for bivirkninger	80 %	100 %	120 %
Konsolideringsomkostninger for bivirkninger	80 %	100 %	120 %
Vedligeholdelsesomkostninger for bivirkninger	80 %	100 %	120 %
Mortalitetsomkostninger	80 %	100 %	120 %

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at ansøger har udarbejdet relevante følsomhedsanalyser, og variationen i værdierne virker ligeledes plausible. Især behandlingsvarigheden for vedligeholdelsesbehandlingen er relevant at belyse betydningen af, da enkelte patienter i RATIFY-studiet modtog flere end de 12 cyklusser jf. figur 7. Amgros mener dog at det optimistiske estimat for vedligeholdelsesbehandlingslængden ikke er urealistisk, eftersom det ikke er plausibelt at alle patienter ikke vil modtage vedligeholdelsesbehandling med Rydapt. Amgros anvender i stedet 6 cyklusser som det optimistiske estimat for behandlingsvarigheden af vedligeholdelsesbehandlingen af Rydapt.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

De modelinput som er anvendt i ansøgers hovedanalyse er opsummeret i tabel 9.

TABEL 9: OPSUMMERING AF INPUTVARIABLER I HOVEDANALYSEN

Variabel	Værdi	Beskrevet i afsnit:
Modelkarakteristika		
Diskonteringsrate	4 %	Analyseperspektiv
Tidshorizont	5 år	Analyseperspektiv
Behandlingsvarighed		
Max varighed af induktion (cyklusser*). Baseret på studiedosering og danske guidelines (6).	2	Dosering lægemiddelbehandling
Max varighed af konsolidering (cyklusser*). Baseret på studiedosering og danske guidelines (6).	Rydapt: 4 SOC: 2	Dosering lægemiddelbehandling
Varighed af SCT (cyklusser*). Baseret på interviews med kliniske eksperter ¹ .	3	Omkostninger til stamcelletransplantationer
Varighed af SCT recovery (cyklusser*). Baseret på interviews med kliniske eksperter ¹ .	10	Omkostninger til stamcelletransplantationer
Lægemiddelomkostninger (per cyclus*), DKK		
Induktion midostaurin	50.066	Enhedspriser og dosering
Konsolidering midostaurin	50.066	
Monoterapi midostaurin	100.133	Enhedspriser og dosering
Gennemsnitlig SCT omkostning	452.915	Omkostninger til stamcelletransplantationer
Behandlingsomkostninger, DKK		
Induktion	109.690	Behandlingsomkostninger til lægemidlerne
Konsolidering	58.175	
Komplet remission	681	
Relaps*	81.603	
Relaps kontrolbesøg	681	
SCT	5.444	
SCT recovery	681	
Mortalitetsomkostninger		
Total mortalitetsomkostning	92.901	Mortalitetsomkostninger
Enhedsomkostninger for bivirkninger		
Platelet count decreased	6.215	Omkostninger til bivirkninger
Neutrophil count	8.923	
Haemoglobin	9.515	
Febrile neutropenia	31.944	
Leukopenia NOS	8.923	
Lymphopenia	8.923	
Diarrhoea NOS	10.550	

Variabel	Værdi	Beskrevet i afsnit:
Hypokalaemia	15.319	
Alanine aminotransferase increased	2.915	
Dermatitis exfoliative NOS	10.727	
Fatigue	2.915	
Hyperglycaemia NOS	10.743	
Pneumonitis NOS	43.330	
Nausea	8.206	
Hyponatraemia	10.743	
Blood bilirubin increased	2.915	
Infection	35.542	
Hypophosphataemia	10.743	
Gamma-glutamyltransferase increased	2.915	
Hypocalcaemia	10.550	
Radiation mucositis	10.550	
Hypoalbuminaemia	10.550	
Syncope	10.550	

¹ Baseret på interviews med kliniske eksperter fra UK og Canada.

Omkostninger, inddelt per kategori, er illustreret i tabel 10. De totale omkostninger per patient for Rydapt-armen er estimeret til at være 1.129.802 DKK og 605.114 DKK i SOC-armen, som resulterer i inkrementelle omkostninger på 524.687 DKK for Rydapt over en 5-års tidshorisont.

Den anvendte lægemiddelpris på Rydapt i analysen er på AIP-niveau.

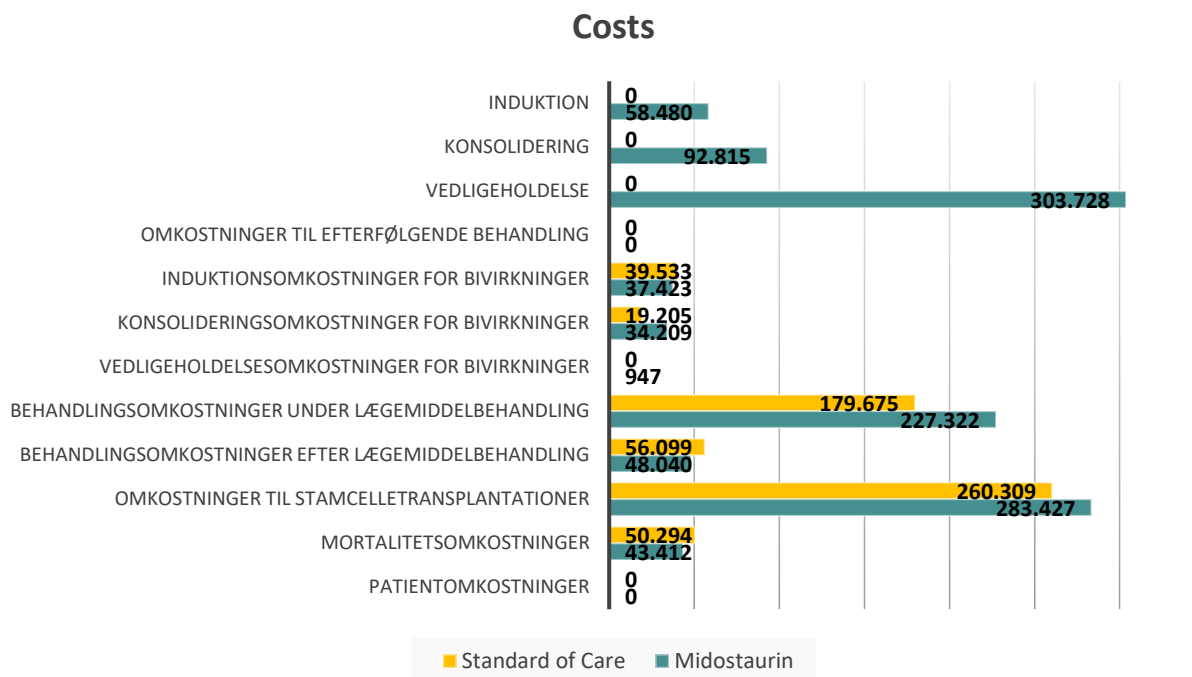
TABEL 10: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 5 ÅR, DKK, DISKONTEREDE TAL

	Rydapt	SOC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	455.023	0	455.023
Behandlingsomkostninger	275.362	235.774	39.588
Omkostninger til stamcelletransplantationer	283.427	260.309	23.117
Omkostninger til bivirkninger	72.578	58.737	13.841
Patientomkostninger	0	0	0
Mortalitetsomkostninger	43.412	50.294	-6.882
Totale omkostninger	1.129.802	605.114	524.687

Meromkostningerne drives primært af omkostningerne til Rydapt, som anvendes i løbet af de første ca. 1,5 år af behandlingen. Hovedparten af omkostningerne til Rydapt opstår under vedligeholdelsesfasen, hvor Rydapt indgives i 28 dage per måned vs. 14 dage per måned i induktions- og konsolideringsfasen.

Figur 8 illustrerer de ikke-aggregerede omkostninger i ansøgers hovedanalyse, som viser omkostningerne tilknyttet hver enkelt behandlingsfase.

FIGUR 8: OMKOSTNINGER PER BEHANDLINGSFASE, DKK, DISKONTEREDE TAL



Grøn: Rydapt, Orange: SOC

3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

I tabel 13 illustreres resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser. Heraf fremgår det af analysens resultater er mest følsomme over for varigheden af vedligeholdelsesbehandlingen, hvor en ændring i behandlingsvarigheden fra hovedanalysens 12 måneder til 0 og 18 måneder resulterer i meromkostninger på hhv. 220.012 DKK og 540.746 DKK. Derudover er resultatet følsomt over for ændringer i omkostninger for Rydapt, hvor en ændring med +/- 20 % i forhold til hovedanalysen resulterer i meromkostninger på hhv. 433.683 DKK og 615.692 DKK. Resultatet af analysen er ikke særlig følsomt over for ændringer i de andre variabler.

TABEL 11: RESULTATERNE AF ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSER, DKK, DISKONTEREDE TAL

	Optimistisk	Hovedanalyse	Konservativ
Tekniske antagelser			
Diskonteringsrate (0 %, 3 %, 5 %)	540.303	524.687	517.332
Efficacy af Rydapt			
Rydapt OS (CI-/CI+) (0,81; 1; 1,23)	525.850	524.687	523.861
CR rate (RR) (CI-/CI+) (0,88; 1; 1,14)	522.854	524.687	527.698
SCT rate (RR) (CI-/CI+) (0,89; 1; 1,12)	540.000	524.687	508.807
Behandlingsvarighed			
Vedligeholdelsesbehandling (0 cyklusser, 12 cyklusser, 18 cyklusser)	220.012	524.687	540.746
Omkostninger			
Omkostninger til Rydapt (80 %, 100 %, 120 %)	433.683	524.687	615.692
Behandlingsomkostninger under lægemiddelbehandling eller CR (80 %, 100 %, 120 %)	514.604	524.687	534.771

Omkostninger til relaps og hospitalsomkostninger efter relaps (80 %, 100 %, 120 %)	526.533	524.687	522.842
Omkostninger til kontrol efter SCT (80 %, 100 %, 120 %)	523.480	524.687	525.894
Omkostninger til SCT (80 %, 100 %, 120 %)	520.624	524.687	528.750
Induktionsomkostninger for bivirkninger (80 %, 100 %, 120 %)	525.109	524.687	524.265
Konsolideringsomkostninger for bivirkninger (80 %, 100 %, 120 %)	521.687	524.687	527.688
Vedligeholdelsesomkostninger for bivirkninger	524.498	524.687	524.877
Mortalitetsomkostninger	526.064	524.687	523.311

3.3 Amgros' hovedanalyse

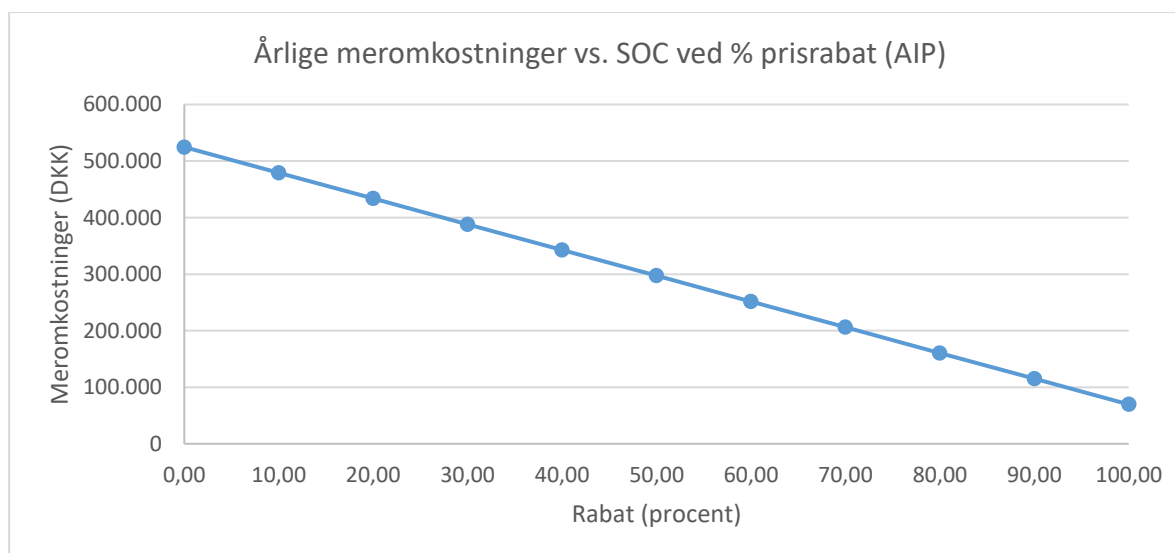
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Amgros vurderer overordnet, at modelstrukturen og de indlagte antagelser i ansøgers analyse er anvendelige til at estimere omkostningerne for de sammenlignede behandlingsregimer. Amgros anvender derfor ansøgers hovedanalyse som estimatet for de samlede meromkostninger per patient over en tidshorisont på 5 år.

3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Rydapt har på meromkostningerne har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer. Analysen tager udgangspunkt i de lægemiddelomkostninger, som er afrapporteret i afsnittet om lægemiddelomkostninger og ressourceforbrug. Lægemiddelomkostningerne for Rydapt reduceres gradvist indtil produktet leveres helt gratis af firmaet.

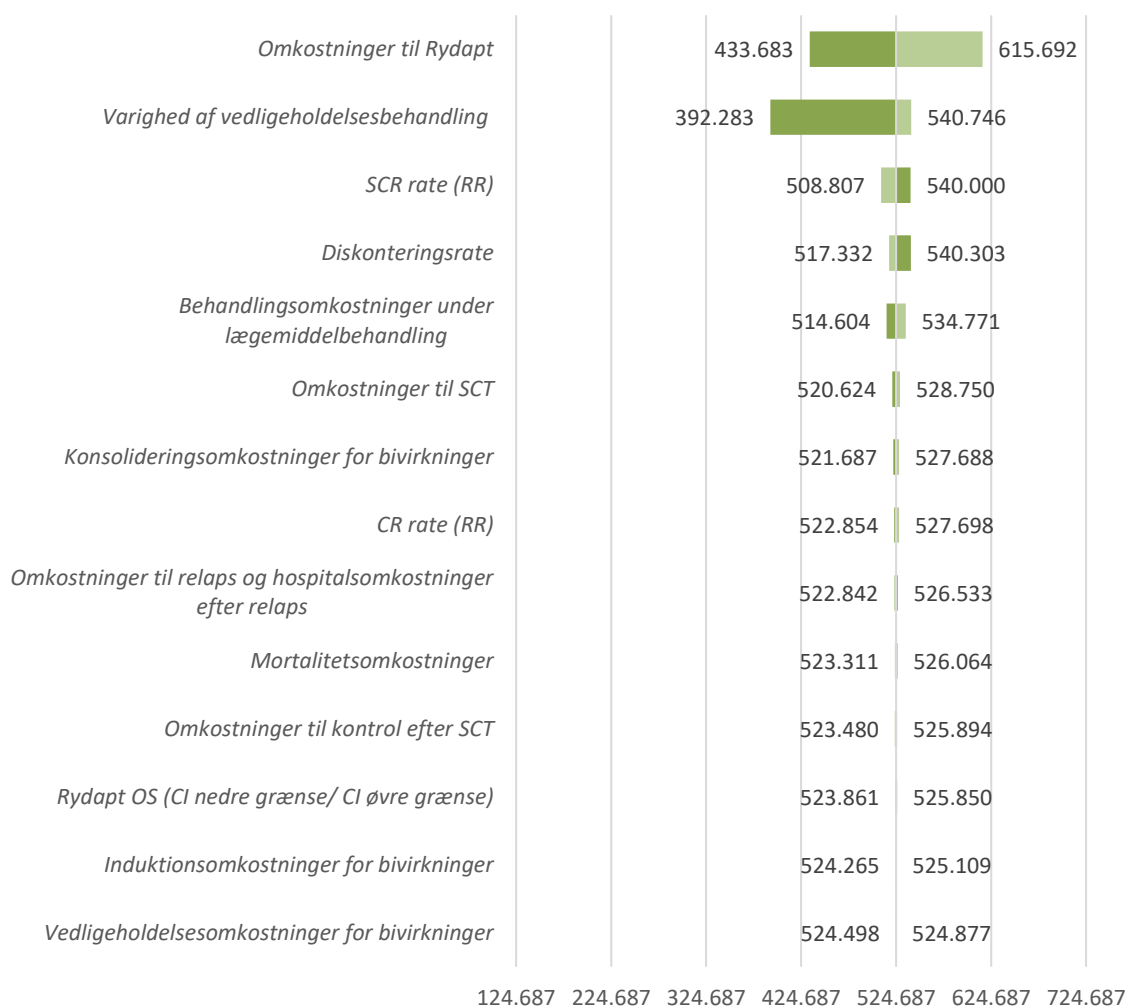
FIGUR 9: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER VED % PRISRABAT (AIP)



3.4 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros vurderer overordnet, at ansøgers udarbejdede følsomhedsanalyser er relevante. Den eneste justering er, som nævnt tidligere, en ændring af den nedre grænse for længden af vedligeholdelsesbehandlingen fra 0 cyklusser til 6 cyklusser. Denne ændring medfører, at resultatet i stedet er mest følsomt over for ændringer i omkostningerne til Rydapt og næstmest følsomt over for længden af vedligeholdelsesbehandlingen. Amgros har illustreret resultaterne i et tornado-diagram, hvor parametrene er sorteret efter størrelsen af ændringen i resultatet (figur 10).

FIGUR 10 TORNADO-DIAGRAM DER ILLUSTRERER FØLSOMHEDEN OF MEROMKOSTNINGERNE FOR ÆNDRINGER I PARAMETRENE



4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Der diagnosticeres ca. 250 nye tilfælde af AML om året i Danmark. Ca. 52 % af patienterne kan behandles inden for kurativt regime, hvoraf 30 % er FLT3-muterede. Dermed er der ca. 40 nydiagnosticerede patienter med AML per år, som opfylder kravene til behandling med Rydapt (6). Ansøger har estimeret antallet af patienter, som opfylder kravene til behandling med Rydapt per år over 5 år ud fra en årlig vækstrate i populationen i Danmark på 0,81 % i 2016 (Tabel 13) (14).

TABEL 12: ANSØGERS ESTIMAT AF PATIENTPOPULATIONEN SOM OPFYLDER KRAVENE TIL BEHANDLING MED RYDAPT

	År 1 (2018)	År 2 (2019)	År 3 (2020)	År 4 (2021)	År 5 (2022)
Population i Danmark	5.886.714	5.934.543	5.982.761	6.031.371	6.080.376
Incidens AML	252	254	256	258	260
Kan behandles med kurativt regime	131	132	133	134	135
FLT3-muterede AML	39	40	40	40	41

Ansøger har estimeret markedsandelen for Rydapt, og baseret den på det *Nordiske AML Advisory Board – Expert Group Meeting om Rydapt (København 16. maj 2017)* (15). Danske kliniske retningslinjer indikerer, at nydiagnosticerede AML-patienter bør inkluderes i kliniske studier, hvis det er muligt. Ansøger har med hjælp fra en klinisk ekspert inden for behandling af AML i Danmark estimeret, at op mod 80 % af AML-patienter inkluderes i kliniske studier i Danmark. Ansøger vurderer, at i løbet af 2018 og 2019 vil danske AML-patienter, som tåler kurativt regime blive inkluderet i studiet AML19 (NCT02272478) fra Cardiff Universitet i UK (16). Derudover antager ansøger, at HOVON (17), *the haemato-oncology foundation for adults in the Netherlands* vil indskrive patienter i nye kliniske studier. Ansøger antager, at hvis Rydapt ikke godkendes som standardbehandling, vil alle patienter, som ikke er inkluderet i et klinisk studie, modtage SOC. Ansøgers estimerede markedsandel fremgår af tabel 13 og det resulterende antal nye patienter per år fremgår af tabel 14.

TABEL 13: ANSØGERS ESTIMAT FOR MARKEDSANDELEN PER ÅR, %

(%)	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rydapt	15	20	20	20	20	0	0	0	0	0
SOC	5	5	5	5	5	20	25	25	25	25
Kliniske studier	80	75	75	75	75	80	75	75	75	75

TABEL 14: ANSØGERS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER PER ÅR

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rydapt	6	8	8	8	8	0	0	0	0	0
SOC	2	2	2	2	2	8	8	8	8	8
Kliniske studier	31	30	30	31	31	31	30	30	31	31

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation og markedsandel

Amgros vurderer, at det estimerede patientantal er rimeligt, eftersom estimatet stemmer overens med patientantallet, som angives i protokollen (6).

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenserne, der illustrerer de økonomiske konsekvenser, hvis konsolideringsfasen i stedet varer 4 cyklusser for begge behandlingsregimer.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

Amgros' vurdering af valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser om markedsandelene virker plausible. Amgros accepterer derfor denne antagelse som grundlag for hovedanalysen. Amgros vurderer dog, at estimaterne er forbundet med stor usikkerhed, hvorfor Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser af ændringen af estimaterne.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

4.1.2 Resultater

Femårsomkostninger per patient

Ansøger har baseret budgetkonsekvensanalysen på modellen anvendt i omkostningsanalysen, hvilket vil sige, at omkostningerne per patient estimeres over en tidshorisont på 5 år (65 cyklusser af 28 dage). De femårige omkostninger per patient illustreres i tabel 15.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP.

TABEL 15: FEMÅRSOMKOSTNINGER PER PATIENT, DKK, UDISKONTEREDE TAL

	Rydapt	SOC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	467.566	0	467.566
Behandlingsomkostninger	278.847	238.227	39.588
Omkostninger til stamcelletransplantationer	292.508	267.565	24.943
Omkostninger til bivirkninger	73.189	59.083	14.105
Patientomkostninger	0	0	0

Mortalitetsomkostninger	45.642	52.573	-6.931
Totale omkostninger	1.157.752	617.448	540.303

Budgetkonsekvenser

Ansøgers estimater af budgetkonsekvenserne er illustreret i tabel 16. De totale budgetkonsekvenser estimeres til at være ca. 2 millioner DKK i år 1 og ca. 4 millioner DKK i år 5.

Budgetkonsekvenserne drives primært af omkostninger til Rydapt, som anvendes i løbet af de første ca. 1,5 år af behandlingen. Hovedparten af omkostningerne til Rydapt opstår under vedligeholdelsesfasen, hvor Rydapt indgives i 28 dage per måned vs. 14 dage per måned i induktions- og konsolideringsfasen.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP.

TABEL 16: ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR TOTALE BUDGETKONSEKVENSER, DKK, IKKE DISKONTEREDE TAL

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	6.687.658	9.751.866	10.300.070	10.426.306	10.486.885
Anbefales ikke	4.317.336	5.795.179	5.999.161	6.097.182	6.162.621
Totale budgetkonsekvenser	2.370.322	3.956.687	4.300.909	4.329.124	4.324.264

Følsomhedsanalyser

Resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyse, hvor begge behandlingsregimer gives i 4 cyklusser i konsolideringsfasen, illustreres i tabel 17.

TABEL 17: ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSE, 4 CYKLUSSE AF SOC KONSOLIDERING VS. 4 CYKLUSSE AF RYDAPT KONSOLIDERING

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	6.783.823	9.848.030	10.396.234	10.522.470	10.486.885
Anbefales ikke	4.701.993	6.276.000	6.479.982	6.578.003	6.162.621
Totale budgetkonsekvenser	2.081.830	3.572.030	3.916.252	3.944.467	3.939.607

Følsomhedsanalysen viser, at resultatet i hovedanalysen for budgetkonsekvenser ikke er særligt sensitivt over for en ændring i længden af konsolideringsbehandlingen for SOC, hvor budgetkonsekvenserne i stedet bliver ca. 3.939.608 DKK i år 5 (samlet meromkostning på ca. 400.00 DKK i år 5). Dette stemmer overens med konklusionen fra omkostningsanalysen, der illustrerede at resultatet primært var følsomt over for prisen på Rydapt og behandlingsvarigheden af vedligeholdelsesbehandlingen.

4.2 Amgros' estimater

Amgros mener som udgangspunkt, at ansøgers hovedanalyse kan anvendes som et plausibelt estimat for budgetkonsekvenserne. Amgros vurderer samtidig, at estimaterne er meget usikre, og har derfor selv udført forskellige følsomhedsanalyse, der belyser den økonomiske betydning af usikkerheden.

Amgros har tilføjet følgende følsomhedsanalyser:

- 40 % af alle patienter vil indgå i kliniske studier, 45 % vil modtage Rydapt, og 15 % vil modtage SOC ved en anbefaling.
- 0 % af alle patienter vil indgå i kliniske studier, 75 % vil modtage Rydapt, og 25 % vil modtage SOC ved en anbefaling.
- 0 % af alle patienter vil indgå i kliniske studier, 100 % vil modtage Rydapt, og 0 % vil modtage SOC ved en anbefaling.

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

Med anvendelse af ansøgers grundscenariio estimeres de totale budgetkonsekvenser til at være ca. 2 millioner DKK i år 1 og ca. 4 millioner DKK i år 5.

Amgros vurderer, at estimatet i grundscenariet er plausibelt, men der er samtidig risiko for at flere patienter end de estimerede vil modtage Rydapt. Resultaterne af forskellige optagsrater for Rydapt illustreres i tabel 18.

TABEL 18: AMGROS FØLSOMHEDSANALYSER FOR BUDGETKONSEKVENSERNE, PR. ÅR, MIO DKK

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' grundscenariio	2,4	4,0	4,3	4,3	4,3
40 % i kliniske studier, 45 % vil modtage Rydapt, og 15 % vil modtage SOC	7,7	9,6	9,8	9,8	9,2
0 % i kliniske studier, 75 % vil modtage Rydapt, og 25 % vil modtage SOC	11,5	15,7	16,2	16,2	16,6
0 % i kliniske studier, 100 % vil modtage Rydapt, og 0 % vil modtage SOC	15,4	21,0	21,6	21,6	22,0

Følsomhedsanalysen illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive forøget med op til ca. 15 millioner DKK per år, hvis det antages at 100 % af patienterne vil modtage Rydapt. Dette er dog et ekstremt scenario. Amgros vurderer dog, at det er plausibelt, at budgetkonsekvenserne ved en anbefaling vil blive ca. 5-10 millioner DKK per år.

5 DISKUSSION

Behandling med Rydapt er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med SOC.

Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for Rydapt samt behandlingens længde af vedligeholdelsesbehandlingen. Behandlingsomkostninger, omkostninger til SCT, bivirkninger og mortalitet har alle mindre betydning for resultatet.

Analysen af meromkostninger sker over et femårigt tidsperspektiv. Rydapt anvendes i løbet af de første ca. 1,5 år af behandlingen. Hovedparten af omkostningerne til Rydapt opstår under vedligeholdelsesfasen, hvor Rydapt indgives i 28 dage per måned vs. 14 dage per måned i induktions- og konsolideringsfasen.

Det kliniske studie som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model havde relativt lang opfølgningstid med relativt modne data. Dermed må det antages at modellen giver et nogenlunde repræsentativt estimat af meromkostningerne per patient til for patienter i aldersgruppen 18-60 år.

Den anvendte model har dog visse begrænsninger. På grund af manglende data, er varigheden af SCT og recovery samt ressourceforbruget baseret på information fra KOL-interviews, i stedet for eksisterende validerede data. Desuden er modellen designet således, at patienter i SCT-stadiet kun kan gå til stadiet død, hvilket betyder at patienter i modellen ikke kan få efterfølgende behandling eller relaps efter SCT.

En yderligere begrænsning er, at data inkluderet i modellen udelukkende omfatter patienter i alderen 18-60 år, hvorfor modellen ikke kan anvendes til at estimere meromkostningerne for patienter over 60 år.

6 REFERENCER

1. EMA EMA. Rydapt midostaurin summary of products characteristics [Internet]. Vol. 1. 2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004095/WC500231700.pdf
2. Schöllkopf C, Weber D, Sengeløv H, Nørgaard JM, Friis LS, Kallenbach M, et al. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML), Anden reviderede udgave (version 3). 2015;(version 3):1–13. Available from: <http://hematology.dk/index.php/vejledninger/kliniske/2012-11-06-06-19-25/43-aml/file>
3. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. J Clin Oncol [Internet]. 2017 Mar 20;35(9):934–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28297624>
4. Leukemia & Lymphoma Society. Blood cancer 5 year survival rate [Internet]. Available from: <http://www.lls.org/http%3A//llsorg.prod.acquia-sites.com/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics#Leukemia>
5. Bekæmpelse K. Statistik om akut myeloid leukæmi [Internet]. Available from: <https://www.cancer.dk/akut-leukaemi-all-aml/statistik-akut-leukaemi/statistik-akut-myeloid-leukaemi/>
6. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af midostaurin til behandling af akut myeloid leukæmi (AML). 2017;1–13. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/5493/protokol-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>
7. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, Mueller BU, Ratschiller D, Solenthaler M, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. Clin Cancer Res [Internet]. 2005 Feb 15;11(4):1416–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746041>
8. Coombs CC, Tallman MS, Levine RL. Molecular therapy for acute myeloid leukaemia. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2016 May;13(5):305–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620272>
9. 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 [Internet]. 2008 Mar 1;111(5):2776–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957027>
10. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med [Internet]. 2017;377(5):454–64. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614359>
11. Sundhedsdatastyrelsen. Takstsystem Vejledning. 2017.

12. Karolinska Universitetssjukhuset. Stamcellstransplantation (allogen) [Internet]. Available from: <http://www.karolinska.se/for-patienter/alla-behandlingar-och-undersokningar-a-o/ub-cast/stamcellstransplantation-allogen/>
13. Danmarks Statistik. Årlig vækstrate 2015-2016 [Internet]. Available from: <https://www.dst.dk/da/>
14. Summary of the Nordic AML Advisory Board – Expert Group Meeting on Midostaurin. Copenhagen 16 Maj 2017.
15. Trial to Test the Effects of Adding 1 of 2 New Treatment Agents to Commonly Used Chemotherapy Combinations (AML18). [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02272478>
16. HOVON – the Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands. [Internet]. Available from: <http://www.hovon.nl/general/welcome.html?setlanguage=en>.

APPENDIX

Antagelser for omkostninger til bivirkninger er beskrevet i tabellen herunder (tabel 19). Omkostninger markeret med fed er summen af posteringerne herunder, og er omkostningerne, som anvendes i modellen.

TABEL 19: OMKOSTNINGER, REFERENCER OG ANTAGELSER FOR GRAD 3/4 BIVIRKNINGER

Type	Unit cost	Reference	Assumption
Platelet count decreased	6 215	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.	Two hematologist visits + blood tests + platelets infusion
	1 361	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse</i>	
	193	<i>Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi</i>	
	3 300	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. PG12E Transfusion af blod, øvrig</i>	
Neutrophil count	8 923	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.	
	1 361	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse</i>	
	193	<i>Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi</i>	
	6 008	<i>GCS-F (Neupogen), Price Per pach 4291.2, 5 pieces with 0,5 ml; 0,6mg/ml - Aug 2017 price</i>	
Haemoglobin	9 515	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.	Two hematologist visits + blood tests for diagnosis + 2 blood transfusion
	1 361	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse</i>	
	193	<i>Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi</i>	
	3 300	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. PG12E Transfusion af blod, øvrig</i>	
Febrile neutropenia	31 944	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.DRG code: 1813 Andre infektioner eller parasitære sygdomme	
Leukopenia NOS	8 923	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.	Two physician visits + blood tests + G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) to encourage blood cell production
	1 361	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse</i>	
	193	<i>Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi</i>	
	6 008	<i>GCS-F (Neupogen), Price Per pach 4291.2, 5 pieces with 0,5 ml; 0,6mg/ml- Aug 2017 price</i>	
Lymphopenia	8 923	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2016.	Two physician visits + blood tests + G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) to

			encourage blood cell production
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
	6 008	GCS-F (Neupogen), Price Per pach 4291.2, 5 pieces with 0,5 ml; 0,6mg/ml - Aug 2017 price	
Diarrhoea NOS	10 550	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care (2 days), oncology
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosering kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
Hypokalaemia	15 319	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care, hematology (2 days) + blood test
	7 563	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosering kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Alanine aminotransferase increased	2 915	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Two hematologist visits + blood tests
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Dermatitis exfoliativa NOS	10 727	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care (2 days) + antibiotics treatment (IV infusion)
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosering kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
	178	Bager, P., & Dahlerup, J. F. (2010). The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 4(4), 427-430. Cost for outpatient infusion: infusion utensils, nurse time and hospital administration (Table 2)	
Fatigue	2 915	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Two physician visits + blood tests
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Hyperglycaemia NOS	10 743	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care, hematology (2 days) + blood test
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosering kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Pneumonitis NOS	43 330	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. Average of DRG codes: 0416 Infektioner og betændelse i luftveje, pat. 0-64 år; 0415 Infektioner og betændelse i luftveje, pat. mindst 65 år	
Nausea	8 206	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2016; TLV (2014): Underlag for beslut i landstingen. Revestive (teduglutid); Lægemedelstyrelsen	Two physician visits + tube feeding/TPN (total parenteral nutrition)

		price list (www.medicinpriser.dk). BG50A Ambulant besøg, pat. mindst 7 år; Average of 13 liter per week of Nutriflex Lipid Special (5 x 2500 ml)	
	5 484	<i>Lægemiddelstyrelsen price list (www.medicinpriser.dk)</i>	Average of 13 liter per week of Nutriflex Lipid Special (5 x 2500 ml)
Hyponatraemia	10 743	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care, hematology (2 days) + blood test
	5 275	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)</i>	
	193	<i>Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi</i>	
Blood bilirubin increased	2 915	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.	Two hematologist visits + blood tests
	1 361	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse</i>	
	193	<i>Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi</i>	
Infection	35 542	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. DRG code: 1813 Andre infektioner eller parasitære sygdomme	
Hypophosphataemia	10 743	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care, hematology (2 days) + blood test
	5 275	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)</i>	
	193	<i>Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi</i>	
Gamma-glutamyltransferase increased	2 915	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Two hematologist visits + blood tests
	1 361	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse</i>	
	193	<i>Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi</i>	=Sum of blood tests for: B-diff, B-leukocyt, B-Erythrocyter, B-Hb, B-Neutrofila, B-Trombocyter, S-LD, B-Retikulocyter, B-EVF, P-CRP, P-kreatinin, P-calcium, P-Albumin, P-Urat, P-ASAT, P-ALAT, test taking
Hypocalcaemia	10 743	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care, hematology (2 days) + blood test
	5 275	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)</i>	
	193	<i>Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi</i>	
Radiation mucositis	10 550	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017</i>	Inpatient care (2 days), oncology
	5 275	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)</i>	
Hypoalbuminaemia	10 550	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017</i>	Inpatient care (2 days), oncology
	5 275	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)</i>	

Syncope	10 550	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017</i>	Inpatient care (2 days), oncology
	5 275	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)</i>	

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af midostaurin til behandling af akut myeloid leukæmi (AML)

Handelsnavn	Rydapt
Generisk navn	Midostaurin
Firma	Novartis
ATC kode	L01XE39
Virkningsmekanisme	Kinaseinhibitor
Administration/dosis	25 mg tablet, oral
EMA Indikation	Midostaurin/Rydapt is indicated in combination with standard daunorubicin and cytarabine induction and high dose cytarabine consolidation chemotherapy, and for patients in complete response followed by Rydapt single agent maintenance therapy, for adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are FLT3 mutation positive.
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter med nydiagnosticeret AML som kan behandles kurativt, og hvis leukæmiceller er FLT3muterede.
Godkendelsesdato	29-08-2017
Offentliggørelsesdato	30-08-2017
Dokumentnummer	4470
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe (Fagudvalgets sammensætning se bilag)	Ehm Andersson Galijatovic, Gedske Thomsen og Anette Pultera Nielsen

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	AML med FLT3mutationer	4
2.2	Nuværende behandling	4
2.3	Midostaurin	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Hvad er den klinisk merværdi af midostaurin hos voksne patienter med AML, som kan behandles indenfor kurativt regime, og som er FLT3muterede?.....	6
	Population	6
	Intervention.....	6
	Komparator.....	6
	Effektmål.....	7
3.2	Valg af effektmål.....	8
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål	9
	Mindre vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	10
	Databaser for søgningen	10
	Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).	10
	Søgetermer	10
	Kriterier for udvælgelse af litteratur	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Referencer	11

Forkortelser

AE	Adverse Event
AML	Acute Myeloid Leukemia
CI:	Konfidensinterval
CR	Complete Response/Komplet Respons
DFS	Disease Free Survival
EMA:	European Medicines Agency
EFS	Event Free Survival
FLT3	Fms-Like Tyrosine Kinase 3
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
HR:	Hazard Ratio
ITD	Internal Tandem Duplication
NPM1	Nucleophosmin 1
OR:	Odds Ratio
OS:	Overall Survival
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effekt mål)
RR:	Relativ Risiko
TKD	Tyrosine Kinase Domain

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af midostaurin med henblik på generel ibrugtagning til patienter med akut myeloid leukæmi (AML). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende midostaurin modtaget 28.07.2017.

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

2 Baggrund

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller. Dette fører til akut knoglemarvsvigt. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens (1).

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i udvalgte gener (2). Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi (3).

AML rammer oftest ældre personer over 50 år og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år (4). Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen (3).

2.1 AML med FLT3mutationer

For AML uden kromosomforandringer er de vigtigste mutationer dem, der findes i FMS relateret tyrosinkinase 3 genet (FLT3genet) og nucleophosmingenet (NPM1-genet). Mutationer i FLT3genet kan forekomme enten som intern tandem duplikation (ITD) (20% af AML) eller tyrosinkinasedomænemutation (TKD) (7-8% af AML). De tre nævnte mutationer (NPM1, FLT3-ITD og FLT3-TKD) anses for at have en hhv. prognostisk gunstig, ugunstig og neutral effekt. Samtidig mutation i FLT3 og NPM1 forekommer, og det er gentagne gange vist, at den prognostiske betydning af samtidig FLT3-ITDmutation og NPM1mutation helt eller delvist ophæver hinanden. Således anses patienter med FLT3-ITDmutation og *wild-type* NPM1 for at have dårlig prognose, patienter med begge eller ingen af de to mutationer for at have intermediær prognose og patienter uden FLT3-ITDmutation og muteret NPM1 for at have god prognose (2, 5-7).

Imidlertid kan billedet nuanceres yderligere, hvis man inkluderer analyser af allelbyrden af FLT3-ITDmutation ved AML. Raten for komplet remission (CR defineret som <5% knoglemarvsblaster) er lavere, og recidivraten er højere ved patienter med høj FLT3-ITD allelbyrde (8). Gennemføres allogen stamcelletransplantation i denne patientkohorte, ophæves den højere recidivrate ved høj allelbyrde (8), fraset enkelte genotyper (9). Allelbyrdebestemmelser anvendes aktuelt ikke i klinisk praksis.

2.2 Nuværende behandling

AML standardbehandling i Danmark: Første linje behandling af AML til yngre voksne kan opdeles i tre kategorier: 1) kurativ; 2) livsforlængende/palliativ; 3) supportive care, hvoraf kun den kurative behandling vil blive omtalt yderligere. Kurativ behandling, som inkluderer intensiv kombinationskemoterapi, tilbydes godt halvdelen af alle nydiagnosticerede patienter baseret på alder, risici samt performance status (10). I

praksis betyder det, at ca. 90 % af alle AML patienter < 60 år tilbydes intensiv kurativt intenderet kemoterapi, mens kun få patienter > 60 år behandles kurativt, da det helbredende sigte falder brat over dekanterne.

Den kurative behandling opdeles i to faser: Induktionsfasen og konsolideringsfasen. I induktionsfasen gives der i Danmark 2 serier induktionskemoterapi for at genoprette normal hematopoiese og opnå komplet remission (CR defineret som < 5 % knoglemarvsblaster). Første serie remissionsinduktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² ("3+10). Efter i gennemsnit 3 - 4 ugers behandlingspause gives anden serie induktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² ("3+8).

Hvis der opnås komplet remission, indledes konsolideringsfasen, som indeholder forskellige behandlingstilbud.

Konsolideringsbehandling af FLT3-ITD positive yngre patienter (< 60 – 70 år) omfatter i Danmark ofte en allogen knoglemarvstransplantation. Patienter med FLT3-ITD og NPM1 *wild-type* tilbydes allogen stamcelletransplantation i 1. komplette remission. Patienter med både FLT3-ITD og NPM1 mutation vil også ofte have gavn af allogen stamcelletransplantation og kan også tilbydes denne.

Patienter, der tilbydes allogen transplantation, tilbydes som hovedregel yderligere mindst en serie kemoterapi, efter komplet remission er opnået, men ofte flere afhængigt af ventetid på stamcelletransplantation m.m. Som ved induktionsbehandlingen er der 3 - 4 ugers behandlingspause mellem kemoterapierne.

Patienter under 60 år, der ikke tilbydes allogen transplantation, konsolideres med 2 serier med højdosis cytarabin 3 g/m², hvor hver serie består af 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.

Patienter over 60 år, der ikke tilbydes allogen transplantation konsolideres med én behandlingsserie med højdosis cytarabin 2 g/m², 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.

Den nuværende standardinduktionskemoterapi, som beskrevet ovenfor, medfører komplet remission hos ca. 75-80 % af patienter under 60 år med FLT3mutationer, hvoraf fagudvalget vurderer, at ca. halvdelen kan transplanteres. Den aktuelle kurative behandling indeholdende standardinduktionskemoterapi og -konsolideringsbehandling medfører en forventet 5 års overlevelse på i gennemsnit ca. 25-30 % for patienter med FLT3mutationer (11). Overlevelsen afhænger af den cytogenetisk definerede prognostiske subgruppe samt alder, co-morbiditet og performance status ved sygdomsdebut (10).

2.3 Midostaurin

Midostaurin vurderes til voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som er positive for FLT3mutation (FLT3-ITDmutationer eller FLT3-TKDmutationer). Midostaurin er indiceret til behandling i kombination med standard induktions- og konsoliderings-kemoterapi; efterfulgt af monoterapi som vedligeholdelsesbehandling i ét år, jævnfør EMA's godkendelse (12).

Midostaurin er en multi-targeteret proteinkinasehæmmer. Midostaurin inhiberer FLT3, som er muteret i 30 % af AML-patienter (13,14). FLT3genet er involveret i aktivering af cellevækst og celledeling, og aktiverende mutationer i FLT3 fremmer således overlevelse og vækst af kræftceller. Patienter med høj ekspression af FLT3muterede alleler har en dårligere prognose med højere rater af tilbagefald og lavere overlevelse (6). I forbindelse med diagnose af patienter med AML, der kan være egnede til kurativ behandling, testes der på nuværende tidspunkt for FLT3-ITD mutationer som standard, mens undersøgelse for FLT3-TKD mutationer

ikke er aktuel praksis. Midostaurin administreres oralt to gange dagligt og findes i en dosis på 25 mg per tablet.

Af de ca. 250 nye årlige tilfælde af AML, estimerer fagudvalget, at ~ 50 % af disse kan behandles indenfor kurativt regime. Heraf vil ca. 30 % svarende til 40 nye patienter årligt være FLT3muterede og dermed opfylde kravene for behandling med Midostaurin.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Hvad er den klinisk merværdi af midostaurin hos voksne patienter med AML, som kan behandles indenfor kurativt regime, og som er FLT3muterede?

Population

Ny diagnosticerede voksne patienter med AML, som kan behandles med kurativt regime, og hvis leukæmiceller er FLT3muterede.

Intervention

Midostaurin i tillæg til kurativt regime:

- Induktionsbehandling (1-2 cyklusser): Cytarabin (200 mg/m²/dag, dag 1–7) + daunorubicin (60 mg/m² IV, dag 1–3) + midostaurin (50 mg 2x/dag, dag 8–21)

Herefter ved CR:

- Konsolideringsbehandling (4 cyklusser): Højdosering cytarabine (3 g/m²/dag, to doser per dag, dag 1, 3, og 5) + midostaurin (50 mg 2x/dag, dag 8–21)

Herefter som mono-vedligeholdelse i 12 måneder:

- Midostaurin (50 mg 2x/dag, dag 8–21)

Ved opnåelse af komplet remission kan patienter tilbydes allogene stamcelletransplantation. I forbindelse med transplantation udgår patienten af ovenstående behandlingsregime.

Komparator

Kurativt regime i Danmark

Det kurative regime består af:

- Induktionsfase 2 cyklusser. Første serie induktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² ("3+10). Anden serie induktion består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² ("3+8).

Herefter ved CR:

- Konsolideringsbehandling:
<60 år (2 cyklusser): Højdosering cytarabin (3 g/m²/dag, to doser per dag, dag 1, 3, og 5)
>60 år (1 cyklus): Højdosering cytarabin (2 g/m²/dag, to doser per dag, dag 1, 3, og 5)

Ved opnåelse af komplet remission kan patienter tilbydes allogene stamcelletransplantation. I forbindelse med transplantation udgår patienten af ovenstående behandlingsregime.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler (15). De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste kliniske relevante forskelle absolutte tal
Overlevelse Overall survival (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse - antal måneder - relativt mål for død	En median forskel på 4 måneder
			5 års overlevelse - andel af patienter der overlever i 5 år - relativt mål for død	En forskel på 10 procentpoint i andel patienter der overlever efter 5 år
Livskvalitet	Kritisk	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid EQ-5D visuel analog skala - fra baseline til efter endt kemoterapi (induktion + konsolidering) - fra baseline til efter endt vedligeholdelsesbehandling	Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på ≥ 7 point
			Gennemsnitlig ændring over tid EQ-5D index score - fra baseline til efter endt kemoterapi - fra baseline til efter endt vedligeholdelsesbehandling	Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på 0.08
Komplet remission(CR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	- Andel af patienter der opnår CR - relativt mål for at opnå CR	En forskel på 10 procentpoint i andel af patienter som opnår komplet respons
Sygdomsfri overlevelse Disease free survival (DFS) Tid til relapse eller død for de patienter, der har opnået CR	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median DFS - antal måneder - relativ risiko for relapse eller død	En median forskel på 4 måneder
Bivirkninger og AEer	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	- Andel af patienter, der får grad 3/4/5 uønskede hændelser, opgives for to faser separat: - kemoterapifase (induktion + konsolidering) - vedligeholdelsesfasen	Kemoterapifasen: En forskel på 10 procentpoint i andel af patienter der får grad 3/4/5 events Vedligeholdelsesfasen: En forskel på 5 procentpoint i andel af patienter der får grad 3/4/5 events
			- Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger	En forskel på 10 procentpoint i andel af patienter der ophører pga. bivirkninger

			Kendte bivirkninger til midostaurin: Udkast til produktresumé som godkendt af CHMP.	Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget.
Transplantationsrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	- Andel af patienter der får en knoglemarvstransplantation - relativt mål for at opnå transplantation	En forskel på 20 procentpoint i andel af patienter, der får en knoglemarvstransplantation
Transplantationsrelateret mortalitet (TRM) -dag 100 og -dag 365	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	- Andel af patienter der er døde opgjort ved hhv. dag 100 og dag 365 efter transplantation - Relativt mål for død ved hhv. dag 100 og dag 365	En forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der er døde opgjort ved hhv. dag 100 og dag 365 efter transplantation
Event free survival (EFS) Tid til: failure to obtain complete response, relapse eller død	Mindre vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger		

For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Tidshorisont: Data er ønsket for overlevelse op til 5 år. Ud fra den foreløbige ansøgning og publikationen af trial data er der overlevelse op til 4 år. Derfor vurderes det, at den samlede kliniske merværdi af midostaurin baseres på en tidshorisont på 5 år, men hvis virkningen kun kan levere data op til 4 år er det den tidshorisont vi baserer den kliniske merværdi på.

3.2 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

Overlevelse (overall survival) er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder akut myeloid leukæmi. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Fagudvalget finder det relevant at se på overlevelse udtrykt både som median overlevelse og som overlevelse efter 5 år. Efter 5 år anses patienten for at være kureret. Recidiv opstår sjældent 3 år efter endt behandling, og da midostaurin administreres som vedligeholdelsesterapi i 1 år efter endt kemoterapi vurderer fagudvalget, at 5 år vil være mest retvisende for vurdering af langtidsoverlevelse. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 5-årsoverlevelse, mens 4 måneder er en klinisk relevant forskel i median overlevelse for denne patientgruppe.

Livskvalitet: Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, som fagudvalget vurderer har kritisk betydning. Midostaurin skal gives i et år efter endt kemoterapi, og derfor er det kritisk vigtigt at se på livskvaliteten i denne lange behandlingsperiode. EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (16). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelse, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest

tænelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. (17). Såfremt der ikke foreligger data fra EQ-5D, foretrækkes et tilsvarende generisk værktøj til måling af livskvalitet eller et velvalideret, sygdomsspecifikt værktøj

Vigtige effektmål

Komplet remission (CR): Opnåelse af komplet remission åbner for den enkelte patient op for muligheden for at få stamcelletransplantation og dermed mulighed for at blive helt rask. Derfor er dette vurderet som et vigtigt effektmål. Komplet respons defineres som en normalisering af blodværdier, samt at der er mindre end 5 % blaster i knoglemarven. Ved nuværende dansk praksis opnår 75-80 procent af denne patientpopulation komplet remission. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår komplet remission.

Diasease free survival (DFS): DFS er et mål for tid til tilbagefald af sygdom eller død for de patienter, der har opnået komplet remission. DFS udtrykker, hvor længe patienten er sygdomsfri efter en komplet remission, og er derfor et vigtigt endepunkt, idet transplantation evt. er mulig i denne periode. En forskel på 4 måneder vurderes af fagudvalget at være klinisk relevant.

Adverse events og bivirkninger: Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Midostaurin skal gives i et år efter endt kemoterapi og derfor vil eventuelle bivirkninger skulle tolereres i lang tid. Desuden øges risikoen generelt for at opleve bivirkninger, når en behandling gives over længere tid. Her vurderer fagudvalget, at en samlet forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever grad 3/4/5 uønskede hændelser i kemoterapifasen er klinisk relevant, mens en forskel på 5 procentpoint er relevant i vedligeholdelsesfasen.

Behandlingsophør pga. bivirkninger ønskes også, idet dette er et mål for, hvor mange patienter som oplever så alvorlige bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke har gavn af at modtage lægemidlet. Dette ønskes opgjort i andel af patienter, som ophører pga. bivirkninger, og her vurderes ligeledes, at en forskel på 10 procentpoint er klinisk relevant.

Herudover ønskes en liste over kendte bivirkninger til midostaurin i form af udkast til produktresumé som godkendt af CHMP. Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget.

Transplantationsrate defineres som den andel af patienter, der modtager en knoglemarvstransplantation også kaldet en stamcelletransplantation. Det vurderes at være et vigtigt effektmål, da stamcelletransplantation er et kurativt behandlingstilbud til AML patienter med FLT3mutationer. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 procentpoint i andelen af patienter, der modtager stamcelletransplantation, er klinisk relevant.

Transplantationsrelateret mortalitet defineres som død efter stamcelletransplantation uden forudgående recidiv. Dette endepunkt vurderes at være vigtigt, da det belyser, om behandlingen forud for stamcelletransplantation har indflydelse på prognosen efter transplantationen. Tidshorisonterne på hhv. 100 og 365 dage er valgt for at vurdere forekomsten af såvel tidlige som sene fatale komplikationer for eksempel på baggrund af veno-okklusiv sygdom og graft-versus-host sygdom. Ved nuværende behandling dør ca. 20 % efter transplantation. En forskel på 10 procentpoint vurderes at være klinisk relevant for begge tidspunkter.

Mindre vigtige effektmål

Event free survival (EFS): Et mål for den tid der går, fra behandling til patienten oplever et tilbagefald af sygdom eller død. EFS er et surrogat-effektmål for OS.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekst søgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Midostaurin (Rydapt) Kurativt regime i DK	Midostaurin/Rydapt is indicated in combination with standard daunorubicin and cytarabine induction and high dose cytarabine consolidation chemotherapy, and for patients in complete response followed by Rydapt single agent maintenance therapy, for adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are FLT3 mutation positive.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal fuldtekst artiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end RCT ekskluderes, fase I studier ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. For hver effektmål bør der angives et relativt mål og et absolut mål. Det henstilles, at der, i den udstrækning det er muligt, opgives både en relativ effekt og en absolut effekt for hvert effektmål. Den absolutte effekt må aldrig udelades. Der skal udføres en analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier, analysemetoden skal beskrives detaljeret. Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemåde begrundes. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og sub-gruppe analyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

Den danske standardbehandling for patienter med FLT3muteret AML afviger i nogen grad fra den standardbehandling, der er brugt i studiet. Medicinrådet ønsker at ansøger i ansøgningskemaet anvender data direkte fra studiet. Fagudvalget vil vurdere, om de underliggende standardbehandlinger er så divergerende, at det påvirker evidensens anvendelighed i forhold til danske patienter jf. GRADE metoden.

Listen af effektmål er de effektmål fagudvalget har fundet mest relevante for vurdering af midostaurin. Hvis nogle effektmål ikke er tilgængelige kan der anvendes effektmål, der er tæt relateret til disse effektmål, hvis deres relation beskrives tydeligt. Et eksempel kunne være, at der ikke er tilstrækkeligt data på 5-års overlevelse, men i stedet på 4-års overlevelse. Fagudvalget vil i sådanne tilfælde vurdere i hvilken grad det påvirker evidensen kvalitet.

6 Referencer

1. Rekommendation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukemi (AML). 2015.
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Mar 20;35(9):934–46. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.2208>
3. Statistik om akut myeloid leukemi [Internet]. 2016. Available from: <https://www.cancer.dk/akut-leukaemi-all-aml/statistik-akut-leukaemi/statistik-akut-myeloid-leukaemi/>.
4. Society. L and L. 2005-2011, Blood cancer 5-year survival rate [Internet]. Available from: <http://www.lls.org/http%3A//llsorg.prod.acquia-sites.com/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics#Leukemia>
5. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;358(18):1909–18. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=18450602&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1056/NEJMoa074306>
6. 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* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2017 May

- 11];111(5):2776–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957027>
7. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Ebert BL, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel Hartmut. *Blood*. 2017;129(4):424–48.
 8. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3 -ITD – positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014;124(23):3441–50.
 9. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, Ribera JM, Tormo M, Duarte R, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood*. 2013;121(14):2734–8.
 10. 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* [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2017 May 11];29(3):548–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092141>
 11. 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.
 12. EMA approval of midostaurin (Rydapt) [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004095/smops/Positive/human_smop_001172.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
 13. Bienz M, Ludwig M, Mueller BU, Leibundgut EO, Ratschiller D, Solenthaler M, et al. Risk Assessment in Patients with Acute Myeloid Leukemia and a Normal Karyotype. *Clin Cancer Res*. 2005;11(4):1416–24.
 14. Coombs CC, Tallman MS, Levine RL. Molecular therapy for acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2016 May 1;13(5):305–18. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrclinonc.2015.210>
 15. Medicinrådet metodehåndbog v.1.1 [Internet]. 2017. Available from: <http://www.medicinraadet.dk/media/4267/ad-pkt-9-metodehaandbog-for-nye-laegemidler.pdf>
 16. EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* (New York). 1990;16(3):199–208.
 17. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2007 Dec 21;5:70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154669>.

Fagudvalgsmedlemmer

Medicinrådets fagudvalg vedrørende Akut Leukæmi

<i>Navn:</i>	<i>Udpeget af:</i>
Jan Maxwell Nørgaard	FORMAND Udpeget af LVS/Dansk Hæmatologisk Selskab
Marianne Tang Severinsen	Udpeget af Region Nordjylland
Hans Beier Ommen	Udpeget af Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher	Udpeget af Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen	Udpeget af Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch	Udpeget af Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink	Udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Ehm Andersson Galijatovic Mail: eag@medicinraadet.dk Mobil: 21340681	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<i>Fagudvalgskordinator:</i> Anette Pultera Nielsen Mail: mailto:apn@medicinraadet.dk Mobil: 21 34 09 77	

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

The purpose of this form is to provide an overview of the basic information, literature search, study and analysis results that will serve as basis for the drug appraisal as new standard treatment*.

This form is to be regarded as a template of the minimum required information needed for the appraisal.

Because some analyses and results do not easily fit into the template, it is accepted that the template can be adjusted in order to fit the information and some information can be submitted as appendices i.e. search terms, study results and comparative analyses.

Medicinerådet (The Danish Medicines Council) will, as the project owner, distribute the sections related to the cost analysis to Amgros I/S.

In cases where confidential data is submitted please highlight the data with yellow and write a comment stating when it is expected that these data will be public. If confidential data is submitted in an appendix please also highlight these in yellow and remember to watermark the document as "confidential".

*"New standard treatment" means a treatment that is readily available at the hospitals, and not necessarily as "golden standard".

To be added

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Basic information *basisinformation*

Contact information <i>kontaktoplysninger</i>	
Name	Lars Oddershede
Title	Head Market Access & External Affairs
Area of responsibility	Negotiation
Phone	+45 21 26 72 53
Email	Lars.Oddershede@novartis.com
Name	Maria Dolores Herman
Title	Nordic Medical Disease Area Lead CML/AML
Area of responsibility	Medical
Phone	+46 708 89 3309
Email	maria_dolores.herman_moreno@novartis.com
Name	Simona Vertuani
Title	Nordic HEOR Manager
Area of responsibility	Economic
Phone	+46 737 188 143
Email	simona.vertuani@novartis.com

Overview of the Technology <i>oversigt over lægemidlet</i>	
Generic name <i>generisk navn</i>	Midostaurin
Proprietary name <i>handelsnavn</i>	Rydapt
Marketing authorisation holder in Denmark <i>indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i>	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU1 Storbritannien
Pharmacotherapeutic group <i>farmakoterapeutisk klasse</i>	Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors
Active substance(s)	Midostaurin

To be added

To be added

<i>aktivt stof</i>	The chemical name of midostaurin is N-[(2S,3R,4R,6R)-3-methoxy-2-methyl-16-oxo-29-oxa-1,7,17-triaza-octacyclo [12.12.2.12,6.07,28.08,13.015,19.020,27.021,26] nonacosa-
Pharmaceutical form(s) <i>lægemiddelform</i>	Capsule, soft
ATC code <i>ATC kode</i>	L01XE39
Mechanism of action <i>virkningsmekanisme</i>	Midostaurin inhibits multiple receptor tyrosine kinases, including FLT3 and KIT kinase. Midostaurin inhibits FLT3 receptor signalling and induces cell cycle arrest and apoptosis in leukaemic cells expressing FLT3 ITD or TKD mutant receptors or over-expressing FLT3 wild type receptors. In vitro data indicate that midostaurin inhibits D816V mutant KIT
Therapeutic indication <i>terapeutisk indikation</i>	Rydapt is indicated: a - In combination with standard daunorubicin and cytarabine induction and high-dose cytarabine consolidation chemotherapy, and for patients in complete response followed by Rydapt single agent maintenance therapy, for adult patients with newly diagnosed
Patient population(s) <i>patientpopulation(er)</i>	Acute myeloid leukaemia Acute myeloid leukaemia is a form of leukaemia – i.e. cancer of the white blood cells – characterised by infiltration of proliferative, clonal, abnormally differentiated, and occasionally poorly differentiated haematopoietic cells of myeloid lineage in the bone marrow, blood, and other tissues. The prognosis of patients with AML varies dramatically as a result of a number of factors, including age, performance status, and cytogenetic
Will dispensing be restricted to hospitals? <i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i>	Yes
Dosage regimen <i>dosering</i>	Rydapt is indicated: • In combination with standard daunorubicin and cytarabine induction and high dose cytarabine consolidation chemotherapy, and for patients in complete response followed by Rydapt single agent maintenance therapy, for adult patients with newly diagnosed
Combination therapy and/or co-medication <i>kombinationsbehandling og/eller co-medicinering</i>	In combination with standard daunorubicin and cytarabine induction and high dose cytarabine consolidation chemotherapy
Packaging - types, sizes/number of units and <i>pakninger - typer, størrelser/antal enheder og</i>	Blister (PA/Al/PVC-Al); 112 (4 x 28) capsules (multipack); 25 mg

To be added

To be added

|

To be added

To be added



To be added

To be added

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Literature search *litteratursøgning*

Databases and search terms <i>databaser og søgetermer/søgestreng</i>	<i>The following electronic databases were searched: Embase, via the Embase.com platform; the Cochrane Library database Central Register of Controlled Trials; Medline and Medline InProcess and electronic publications ahead-of-print via PubMed; clinicaltrials.gov, WHO (International Clinical Trials Registry Platform meta-registry) and European (EU Clinical Trials Register) registries. Hand-searches included conference proceedings for American Society of Haematology 2016 and European Haematology Association 2016/17 (searched for abstracts and e-</i>
Date of search <i>dato for søgning</i>	<i>MEDLINE/PubMed, Embase and CENTRAL were searched from database inception till 06 Sept' 2017</i>
Methods for literature selection <i>metode for litteraturselektion</i>	<i>Results found using database searches were imported in Endnote and then exported to an Excel spreadsheet for screening. First-pass screening on the basis of title/abstract was performed as per the eligibility criteria using the following steps: single-blind screening of the references by title/abstract, a revisit to all the 'Excludes' by another analyst to ensure the inclusion of all relevant studies, and senior review for authentication of the</i>
PRISMA flow diagram for literature selection <i>PRISMA flow diagram for litteraturselektion</i>	<i>Please refer to the attached file</i>

To be added

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	<i>Ratify</i>
NCT-number/ other identifier	<i>NCT00651261; CALGB 10603; CPKC412A2301; EudraCT No. 2006-006852-37; CL</i>
Publications - title, author, year, journal <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	<i>Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation, NEJM, 2017</i>
Design/study type	<i>A phase 3, Randomised, double-blind, placebo-controlled trial</i>
Design/studietype	<i>Enrolled patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive standard chemotherapy plus either midostaurin or placebo. Randomization was performed with a block size of 6 and was stratified according to the subtype mutation: TKD, or ITD with either a high ratio (>0.7) or a low ratio (0.05 to 0.7) of wild-type alleles (ITD [high] and ITD [low] respectively)</i>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	<i>After study entry, patients are followed periodically for up to 10 years.</i>
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<i>Patients 18 to 59 years of age who had newly diagnosed AML and had not previously received antineoplastic therapy (except for limited urgent treatment for the current disease) and had not been screened for FLT3 mutations. The patients provided written informed consent before randomization, and then a diagnostic bone marrow sample was obtained and sent to one of nine academic laboratories for testing for FLT3 mutations. Patients were eligible for the trial if they had a FLT3 mutation and met the following other eligibility criteria:</i>
Intervention (n=)	<i>Interventional arm, N=360</i> <i>Induction:</i> <i>Midostaurin 50mg (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m² + Cytarabine 200mg/m²)</i>
Comparison (n=) <i>komparator</i>	<i>Placebo arm, N=357</i> <i>Induction/consolidation + placebo</i> <i>Placebo 50mg (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m² + Cytarabine 200mg/m²)</i>
Primary and secondary endpoints	<i>Primary Outcome Measures:</i> <i>Overall survival (OS) : defined as the time interval from randomization to death</i>

primære og sekundære endepunkter	<p>cause. The median OS with 95% CI was estimated using the Kaplan-Meier method.</p> <p>Secondary Outcome Measures:</p> <p>Event- Free Survival Event free survival (EFS) was defined as the time from randomization until the occurrence of a qualifying event, including: failure to obtain a CR on or before 60 days of initiating therapy; relapse; or death from any cause. Patients alive and event free at the time of last clinical assessment were censored on the date of last clinical assessment. The median EFS with 95% CI was estimated using the Kaplan-Meier method. Due to a higher than expected transplant rate, EFS was promoted to be a key secondary endpoint.</p> <p>Overall Survival, Censoring Participants Who Receive a Stem Cell Transplant at Time of Transplant Overall survival (OS) was defined as the time interval from randomization to death from any cause. Any participants who received a stem cell transplant were censored at the time of transplant. The median OS with 95% CI was estimated using the Kaplan-Meier method.</p> <p>Complete Response Rate Percentage of participants who achieved a complete response (CR). A CR was defined as the absence of all detectable disease on physical examination, laboratory tests, and imaging.</p>
Method of analysis	<ul style="list-style-type: none"> Patients who completed study treatment were followed up for survival and CR Patients who were still in remission on completing treatment were followed up for relapse until relapse. Patients who discontinued study treatment remained in the study until death or last clinical assessment.
analysemodel	
Subgroup analyses	
subgruppenanalyser	<ul style="list-style-type: none"> Subgroups defined based on baseline characteristics FLT3 mutation status 1 (stratification factor): TKD mutation positive patients

Trial	AMLSG 16-10
NCT-number	NCT01477606/ 2011-003168-63 (EudraCT Number)
Publications - title, author, journal, year	Impact of Age and Midostaurin-Dose on Response and Outcome in Acute Myeloid Leukemia with FLT3-ITD Interim-Analyses of the AMLSG 16-10 Trial. (NCT01477606); Schlegel et al. 2016
publikationer, tidsskrift, årstal	2016
Design/study type	Single-arm, open label, phase 2 trial
Design/studietype	
Follow-up	The treatment duration of an individual patient is between 18 and 24 months. The study for an individual patient including treatment (induction, consolidation [with alloeneic SCT], maintenance and follow-up period: Maximum 8 years
opfølgningstid	
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: Ages Eligible for Study: 18 Years to 70 Years Sexes Eligible for Study: All
Intervention (n=)	N= 440
Comparison (n=)	None
komparator	
Primary and secondary endpoints	Current Primary Outcome Measures ICMJE (submitted: September 7, 2017) Event-free Survival [Time Frame: 8years]
primære og sekundære endepunkter	To perform two predefined subgroup analyses in the age-groups 18-60 years and 61-70 years at the time of randomization, evaluating the impact of midostaurin given in combination with intensive induction and consolidation including alloeneic hematopoietic stem cell transplantation and follow-up period: Maximum 8 years
Method of analysis	Not reported
analysemodel	

Subgroup analyses subgruppeanalyser	Sub group analyses not requested (as per the Medicines Council protocol)
--	--

Trial	<i>None</i>
NCT-number/other indentif	<i>Cancer and Leukemia group B (CALGB) study 7921</i>
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	<i>Comparison of Three Remission Induction Regimens and Two Postinduction Strategies in the Treatment of Acute Nonlymphocytic Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. Preisler et al., Blood Journal, 1987</i>
Design/study type <i>Design/studietype</i>	<i>Randomised control trial</i>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	<i>Not reported</i>
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<i>Inclusion Any patient with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) according to the criteria by the French-American-British (FAB) working party was eligible for study.9 Patients with threatening infections were eligible only upon control of such infections.</i>
Intervention (n=) and Comparison (n=) komparator	<i>Cytosine arabinoside (100mg/m2) + Daunorubicin (45mg/m2) (7+) vs Cytosine arabinoside (100mg/m2) + Daunorubicin (45mg/m2) (10+)</i>
Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i>	<i>1 - The primary end points of interest for the induction questions were response rate and duration of survival. Analysis of these end points were stratified by age (60 and <60). Comparisons of the three induction regimens were also stratified by the random assignment of cotrimoxazole, and the evaluations of this antimicrobial agent were</i>
Method of analysis <i>analysemodel</i>	<i>Patients who were clearly ineligible were excluded from this analysis. Patients who were registered but withdrawn prior to the initiation of protocol therapy and patients who were</i>
Subgroup analyses subgruppeanalyser	Sub group analyses not requested (as per the Medicines Council protocol)

ent
DR0000590404
tion; Stone et
emotherapy e of FLT3 of mutant to
iously received ase) were not allowed submitted to registered in ria: a diagnosis
(n=2 (2+7))
(3+7))
from any

od.

earliest
ion of protocol
time of analysis
6 CI was
plant rate, EFS

the Time of the

ath from any
re time of
method.

efined as

IT status. Those
sion status
and were

ITD mutation

oid Leukemia
enk et al; Blood;

Duration of the
chemotherapy or

id 61-70 years
tion,
single agent

strategies for the
B Study;

via established
patients with life-

3)

3)
rates and
under v over
randomized
were stratified

who were
s with no follow-

tocol)

Trial	<i>RATIFY</i>
NCT-number/ other	<i>NCT00651261/RATIFY; CALGB 10603; CPKC</i>
Population	
Baseline characteristics	Total(N=717)
Age at trial entry — yr	
Median (Range)	47.9 (18 - 60.9)
Female sex (%)	55,50%
Subtype of FLT3 mutation (%)	
TKD	22,6%
ITD with low allelic ratio	47,6%
ITD with high allelic ratio	29,8%
Modified European LeukemiaNet classification (%)	
Favourable	5,3
Normal	68,6
Intermediate II	19
Adverse	7,1
White-cell count per µl	
Median (Range)	34,900(600-421,800)
Platelet count per µll	
Median (Range)	50,000 (2000-461,000)
Absolute neutrophil count per mm3	
Median (Range)	2.2 (0 - 55.9)
Average weight/body	-
Organ function	-
	Perform:
Trial	AMLSG 16-10
NCT-number/ other	<i>NCT01477606/ 2011-003168-63 (EudraCT Nu</i>
Population	
Baseline characteristics (baselinekarakteristika)	<i>(Cohort-1 = 147; cohort 2 =137)</i>
Age	Cohort 1 = 54 (20-70)
Median (range)	Cohort 2 = 55 (18-70)
Female gender (%)	Cohort 1 = 58%
	Cohort 2 = 57%

Allelic-ratio median(range)	<i>cohort 1 = 0.55 (0.05-17) cohort 2 = 0.58 (0.05-17)</i>
NPM1-mutation (%)	<i>Cohort 1 = 61% cohort 2 = 55%</i>
Cytogenetics (%)	<i>Cohort 1: Normal = 70% and high risk =7% Cohort 2: Normal 72% and high risk = 7%</i>

Trial	<i>None</i>
NCT-number/other	<i>Cancer and Leukemia group B (CALGB) study</i>
Population	<i>Not reported</i>
Age	
Gender distribution	
performance status	
Previous treatment	
Average weight	
organ function	

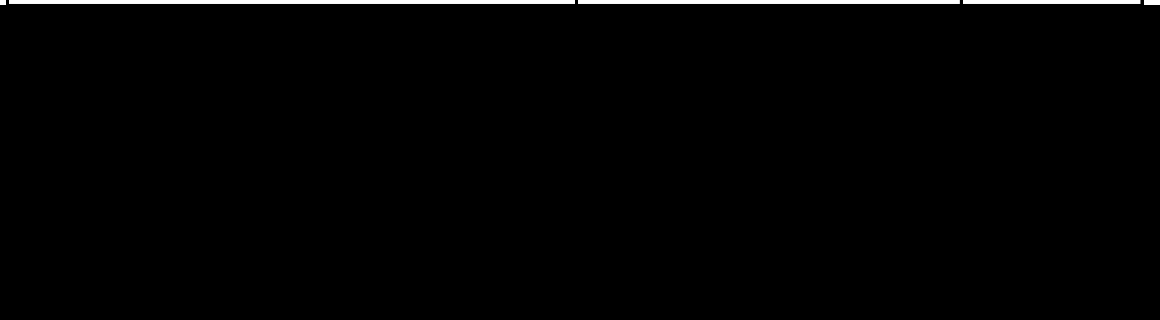
Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials
baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

412A2301; EudraCT No. 2006-006852-37; CDR0000590404 (Registry Identifier: Physician Data Query)

Midostaurin (N=360)	Placebo(N=357)	P value
47.1 (19-59.8)	48.6 (18-60.9)	0,22
51,70%	59,40%	0,04
22,5%	22,7%	1
47,5%	47,6%	
30,0%	29,7%	
5,9	4,7	0,15
63,9	73	
21,9	16,2	
8,2	6,1	
35,600 (600-421,800)	33,000 (800-329,800)	0,72
50,000 (2000-461,000)	50,000 (8000-444,000)	0,58
2.2 (0 - 55.9)	2.3 (0 - 55.9)	0,65
-	-	



--	--	--

umber)

7921

Not reported

Not reported

Not reported

Not reported

Not reported

Not reported

	Placebo (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7))	357	55,00%	196		50% to 60%									
Complete Remission (using expanded definitions)	Midostaurin 50mg (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7))	360	68,00%	244	37 (median days) Range (20 to 192 days)		0,04								Kaplan-Meier estimates
	Placebo (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7))	357	61,00%	216	36 (median days) Range (20 to 108 days)			7,00%							
Cumulative incidence of relapse treating death as competing risk (protocol CRs only)	Midostaurin 50mg (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7))	212	-	-	Not reached	Not reached to 31.3	0,13								Cumulative Incidence of relapse treating death as a competing risk (protocol CRs only)
	Placebo (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7))	191	-	-	Not reached	Not reached to 17.6									
Overall survival, censoring at the time of transplant	Midostaurin 50mg (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7))	360	-	-	Not reached	Not reached to Not reached	0,08 (2 sided - Log rank)								Kaplan-Meier curve of Overall Survival, censoring at the time of transplant. Stratified on
	Placebo (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7))	357	-	-	Not reached	27.4 to Not reached									
Post Transplant Survival (Outside CR1)	Midostaurin 50mg (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7)); Unfavorable FTL3-ITD ≥ 0.7	112	-	-	14.8 months	9.1 to 31.6	0,85								Post-transplant Kaplan-Meier survival curves by arm and timing of transplant
	Placebo (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7)); Unfavorable FTL3-ITD ≥ 0.7	115	-	-	14.4 months	10 to 22.7		0,4							
Post Transplant Survival (in CR1)	Midostaurin 50mg (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7)); Unfavorable FTL3-ITD ≥ 0.7	101	-	-	NE	69.8 to NE	0,07								
	Placebo (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7)); Unfavorable FTL3-ITD ≥ 0.7	81	-	-	NE	21.8 to NE		NE							
Overall Survival, 5-year, %	Midostaurin 50mg (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7))	360	51,00%	-	-	-	-								
	Placebo (twice daily) + (Daunorubicin 60mg/m2 + Cytarabine 200mg/m2 (3+7))	357	43,00%	-	-	-	-								

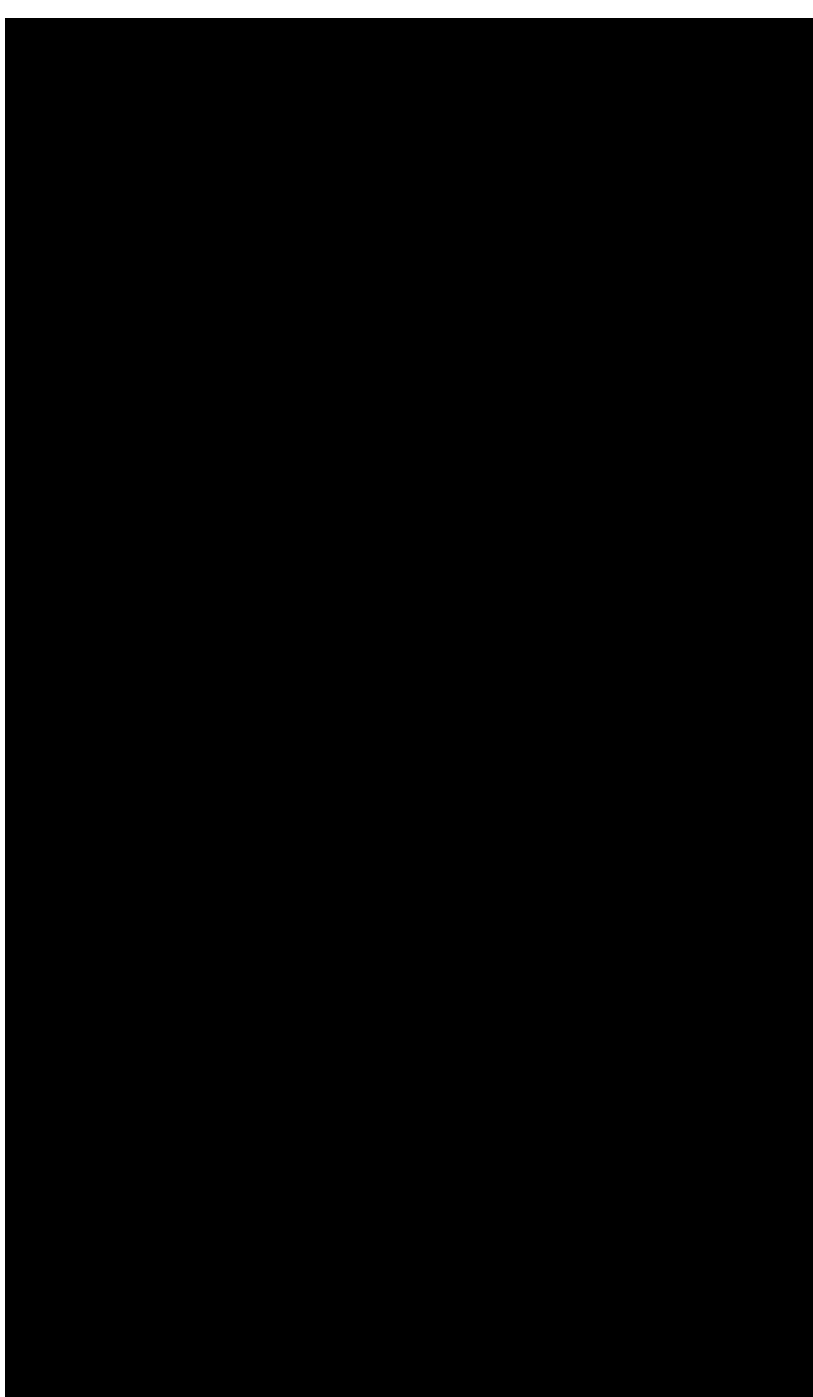
Some side effects in patients with AML could be serious:

-- weakness, spontaneous
Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- infection at catheter site
- red or purple, flat,

Common (may affect up to 1 in every 10 people)
- upper respiratory tract infection
- nausea, vomiting, constipation, stomach pain, frequent urination, thirst, muscle weakness and twitching (signs of

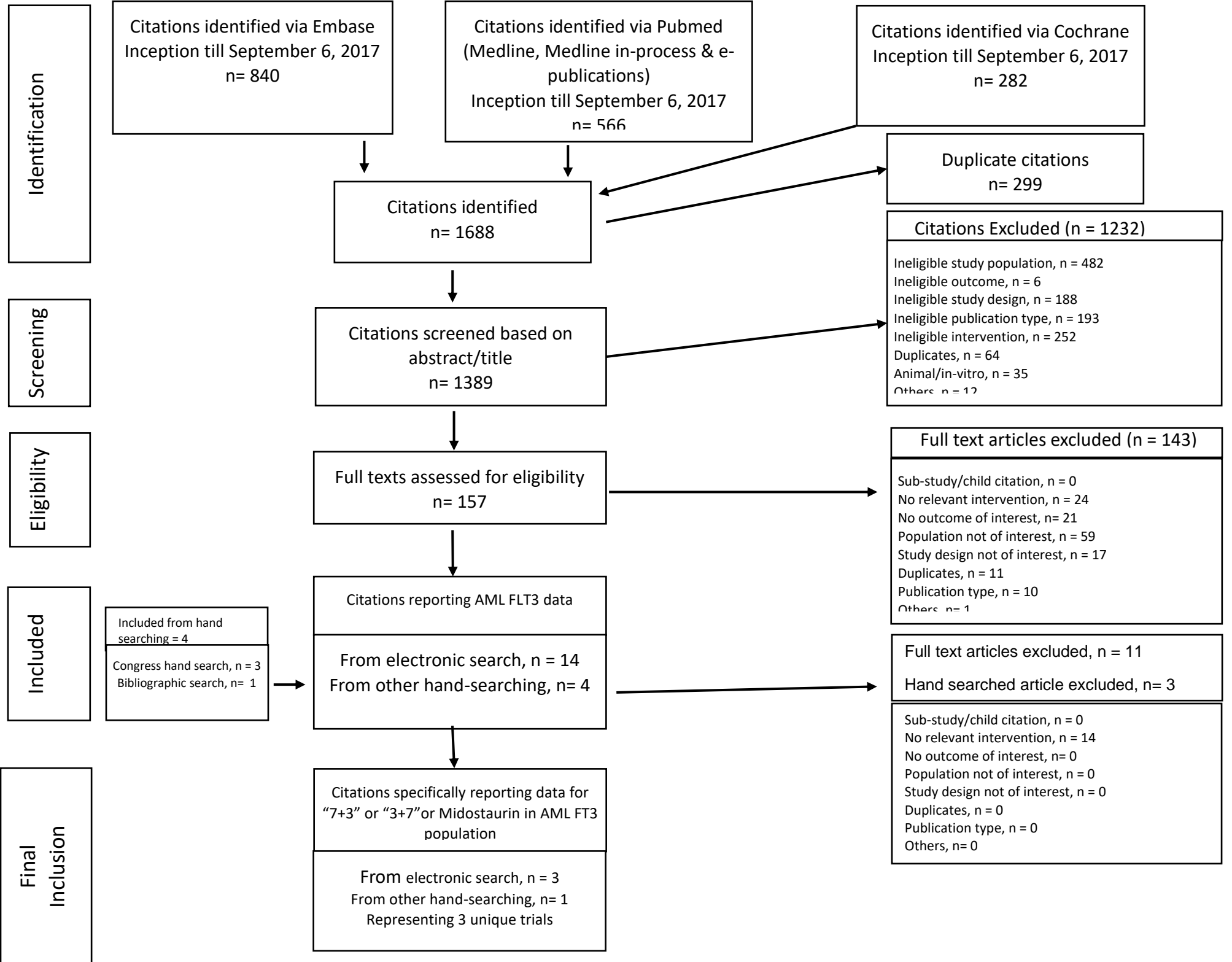
Rydapt



	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	0,92	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	0,66	-	-	-	-	-	-	-	
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	0,12	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	0,49	-	-	-	-	-	-	-	

Trial	No trial name										

<i>Insert outcome 8</i> Intervention Comparator			
<i>Applicant's conclusion</i>			



No.	Query	Results
#1	'acute myeloid leukemia'/exp	94074
#2	'myeloid leukemia'/exp AND 'acute disease'/exp	1513
#3	acut* :ab,ti OR akut* :ab,ti OR agud* :ab,ti OR aigu* :ab,ti OR akuut* :ab,ti	1425092
#4	((myelo* OR mielo* OR müelo* OR mjelo* OR nonlympho* OR 'non lymphocytic' OR granulocyt* OR monoblast* OR monocyt* OR 'di guglielmo' OR guglielmo* OR erythroid*) NEAR/3 (leukemi* OR leukaemi* OR leukämi* OR leukæmi* OR leukemi* OR leuc* OR levkemi*)):ab,ti,de OR erythroleukemi*:ab,ti,de OR erythroleukaemi*:ab,ti,de	159043
#5	#3 AND #4	77158
#6	aml :ab,ti,de OR anll :ab,ti,de	50466
#7	#1 OR #2 OR #5 OR #6	119781
#8	cd135 antigen'/exp OR 'flt3 ligand'/exp OR 'gene mutation'/exp OR 'internal tandem duplication'/exp OR 'fms like tyrosine kinase 3 receptor'OR 'flt3 gene'/exp OR 'mutation'/exp	984386
#9	(antigen NEAR/3 cd135):ab,ti OR flt3* :ab,ti OR 'flt 3' :ab,ti OR (fms* NEAR/3 ('tyrosine kinase 3' OR tk3 OR 'tk 3')):ab,ti OR (fetal NEAR/3 liver NEAR/3 'tyrosine kinase 3'):ab,ti OR (stem NEAR/3 cell NEAR/3 'tyrosine kinase 1'):ab,ti OR stk1 :ab,ti OR d835 :ab,ti OR itd :ab,ti OR tkd :ab,ti OR kdm :ab,ti OR 'kinase domain' :ab,ti OR rtk :ab,ti OR (receptor NEAR/3 tyrosine NEAR/3 kinase):ab,ti OR ((favourable* OR unfavourable* OR favorable* OR unfavorable OR good OR intermediate* OR poor* OR adverse OR high* OR increase*) NEAR/3 (risk* OR karyotype*):ab,ti OR fr :ab,ti OR 'ir 1' :ab,ti OR 'ir i' :ab,ti OR 'ir 2' :ab,ti OR 'ir ii' :ab,ti	967641
#10	#8 OR #9	1899284
#11	(diagnos* NEAR/3 (new* OR recent*)):ab,ti OR '1st line':ab,ti OR ((first* OR initial) NEAR/3 (course* OR cycle* OR line* OR treatment* OR therap* OR regimen* OR induction*)):ab,ti OR frontline:ab,ti OR 'front line':ab,ti OR upfront:ab,ti OR naive*:ab,ti OR 'treatment naïve':ab,ti OR treatmentnaive:ab,ti OR untreated:ab,ti OR 'un treated':ab,ti OR 'previously untreated':ab,ti OR 'not previously treated':ab,ti OR 'no previous':ab,ti OR 'no prior':ab,ti	700298
#12	'antileukemic agent'/exp OR 'anthracycline'/exp OR 'anthracycline derivative'/exp OR 'induction chemotherapy'/exp OR 'unclassified drug'/exp OR 'health care quality'/exp OR 'gold standard'/exp OR 'placebo'/exp OR 'protein kinase inhibitor'/exp OR 'cytarabine'/exp OR 'daunorubicin'/exp OR 'cytarabine plus daunorubicin'/exp OR 'idarubicin'/exp OR 'mitoxantrone'/exp OR 'sorafenib'/exp OR 'midostaurin'/exp OR 'lestaurtinib'/exp OR 'quizartinib'/exp OR 'crenolanib'/exp OR 'gilteritinib'/exp OR 'gemtuzumab'/exp OR 'gemtuzumab ozogamicin'/exp OR 'tosedostat'/exp OR 'clofarabine'/exp	5358853
#13	anthracyclin*:ab,ti OR cytarabin*:ab,ti OR 'ara c':ab,ti OR arac:ab,ti OR cytosin*:ab,ti OR hdac:ab,ti OR daunorubicin*:ab,ti OR idarubicin*:ab,ti OR mitoxantron*:ab,ti OR sorafenib*:ab,ti OR midostaurin*:ab,ti OR lestaurtinib*:ab,ti OR quizartinib*:ab,ti OR crenolanib*:ab,ti OR gilteritinib*:ab,ti OR gemtuzumab*:ab,ti OR tosedostat*:ab,ti OR clofarabin*:ab,ti OR 'cpx 351':ab,ti OR cpx351:ab,ti OR ((standard OR conventional) NEAR/3 (care OR therapy OR treatment* OR induction*)):ab,ti OR ((gold OR golden) NEAR/3 standard):ab,ti OR (soc NEAR/3 (standard OR care)):ab,ti OR placebo*:ab,ti OR ((induction OR intensive) NEAR/3 (chemotherapy OR therapy)):ab,ti OR ((fms OR flt3*) NEAR/4 inhibit*):ab,ti OR '5+2':ab,ti OR '5 + 2':ab,ti OR '5 plus 2':ab,ti OR '2+5':ab,ti OR '2 + 5':ab,ti OR '2 plus 5':ab,ti OR '3+7':ab,ti OR '3 + 7':ab,ti OR '3 plus 7':ab,ti OR '7+3':ab,ti OR '7 + 3':ab,ti OR '7 plus 3':ab,ti OR '10+3':ab,ti OR '10 + 3':ab,ti OR '10 plus 3':ab,ti OR '3+10':ab,ti OR '3 + 10':ab,ti OR '3 plus 10':ab,ti	1529178
#14	#12 OR #13	6332924
#15	'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp	522628
#16	random* :ab,ti OR factorial* :ab,ti OR crossover* :ab,ti OR 'cross over' :ab,ti OR (cross NEAR/1 over*):ab,ti OR placebo* :ab,ti OR ((doubl* OR singl*) NEAR/1 blind):ab,ti OR assign* :ab,ti OR allocat* :ab,ti OR volunteer* :ab,ti	1792441
#17	'randomized controlled trial':de	587158
#18	#15 OR #16 OR #17	1950420
#19	#7 AND #10 AND #11 AND #14 AND #18	715
#20	'practice guideline'/exp OR guideline*:ti OR recommendation*:ti OR standards:ti	490600
#21	'world health organization'/exp OR 'europe'/exp	1529164

#22	<p>europ*:ti,ca,cy OR britain:ti,ca,cy OR british:ti,ca,cy OR england:ti,ca,cy OR english:ti,ca,cy OR scotland:ti,ca,cy OR scottish:ti,ca,cy OR 'uk':ti,ca,cy OR wales:ti,ca,cy OR welsh:ti,ca,cy OR 'united kingdom':ti,ca,cy OR uk:ti,ca,cy OR austria*:ti,ca,cy OR albania*:ti,ca,cy OR balkan:ti,ca,cy OR baltic:ti,ca,cy OR bosnia*:ti,ca,cy OR bulgaria*:ti,ca,cy OR croat*:ti,ca,cy OR czech*:ti,ca,cy OR hungary:ti,ca,cy OR hungarian:ti,ca,cy OR magyar*:ti,ca,cy OR montenegro*:ti,ca,cy OR poland:ti,ca,cy OR polish:ti,ca,cy OR romania*:ti,ca,cy OR serbia*:ti,ca,cy OR slovak*:ti,ca,cy OR sloven*:ti,ca,cy OR belgium:ti,ca,cy OR belgian:ti,ca,cy OR benelux:ti,ca,cy OR france:ti,ca,cy OR french:ti,ca,cy OR german*:ti,ca,cy OR ireland:ti,ca,cy OR irish:ti,ca,cy OR liechtenstein:ti,ca,cy OR luxembourg*:ti,ca,cy OR monaco:ti,ca,cy OR netherlands:ti,ca,cy OR dutch:ti,ca,cy OR scandinavia*:ti,ca,cy OR nordic:ti,ca,cy OR norway:ti,ca,cy OR norwegian:ti,ca,cy OR sweden:ti,ca,cy OR swedish:ti,ca,cy OR denmark:ti,ca,cy OR danish:ti,ca,cy OR finland:ti,ca,cy OR finnish:ti,ca,cy OR greenland:ti,ca,cy OR iceland*:ti,ca,cy OR greece:ti,ca,cy OR greek:ti,ca,cy OR hellenic:ti,ca,cy OR spain:ti,ca,cy OR spanish:ti,ca,cy OR italy:ti,ca,cy OR italian:ti,ca,cy OR portugal:ti,ca,cy OR portuguese:ti,ca,cy OR switzerland:ti,ca,cy OR swiss:ti,ca,cy</p>	11142360
#23	#21 OR #22	11810010
#24	acut*:ti OR akut*:ti OR agud*:ti OR aigu*:ti OR akuut*:ti	582139
#25	((myelo* OR mielo* OR müelo* OR mjelo* OR nonlympho* OR 'non lymphocytic' OR granulocyt* OR monoblast* OR monocyt* OR 'di guglielmo' OR guglielmo* OR erythroid*) NEAR/3 (leukemi* OR leukaemi* OR leukämi* OR leukæmi* OR leukeemi* OR leuc* OR levkemi*)):ti OR erythroleukemi*:ti OR erythroleukaemi*:ti	59046
#26	aml:ti OR anll:ti	8970
#27	#24 AND #25 OR #26	37956
#28	#20 AND #23 AND #27 AND [2006-2017]/py	175
#29	pediatric:ti OR paediatric:ti OR child*:ti NOT adult:ti	966084
#30	#28 NOT #29	141
#31	#19 OR #30 AND [embase]/lim	939

ID	Search	Updated results
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	1000
#2	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid] explode all trees	1683
#3	MeSH descriptor: [Acute Disease] explode all trees	9739
#4	#2 and #3	288
#5	(acut* or akut* or agud* or aigu* or akuut*):ti,ab,kw	92072
#6	((myelo* or mielo* or müelo* or mjelo* or nonlympho* or "non lymphocytic" or granulocyt* or monoblast* or monocyt* or "Di Guglielmo" or Guglielmo* or erythroid*) near/3 (leukemi* or leukaemi* or Leukämi* or leukæmi* or leukeemi* or leuc* or levkemi*)) or erythrolekemi* or erythroleukaemi*):ti,ab,kw	4500
#7	#5 and #6	3397
#8	(aml or anll):ti,ab,kw	2544
#9	#1 or #4 or #7 or #8	4238
#10	MeSH descriptor: [fms-Like Tyrosine Kinase 3] explode all trees	30
#11	MeSH descriptor: [Mutation] explode all trees	2249
#12	((antigen near/3 cd135) or flt3* or "flt 3" or (fms* near/3 ("tyrosine kinase 3" or TK3 or "TK 3")) or (fetal near/3 liver near/3 "tyrosine kinase 3") or (stem near/3 cell near/3 "tyrosine kinase 1") or STK1 or D835 or ITD* or TKD* or KDM* or "kinase domain" or RTK* or (receptor near/3 tyrosine near/3 kinase) or ((favourable* or unfavourable* or favorable* or unfavorable* or good or intermediate* or poor* or adverse or high* or increase*) near/3 (risk* or karyotype*)) or FR or "IR 1" or "IR I" or "IR 2" or "IR II"):ti,ab,kw	56606
#13	#10 or #11 or #12	58583
#14	((diagnos* near/3 (new* or recent*)) or "1st line" or ((first* or initial) near/3 (course* or cycle* or line* or treatment* or therap* or regimen* or induction*)) or frontline or "front line" or upfront or naïve* or "treatment naïve" or treatmentnaive or untreated or "un treated" or "previously untreated" or "not previously treated" or "no previous" or "no prior"):ti,ab,kw	56402
#15	MeSH descriptor: [Anthracyclines] explode all trees	4396
#16	MeSH descriptor: [Induction Chemotherapy] explode all trees	253
#17	MeSH descriptor: [Quality of Health Care] explode all trees	429920
#18	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	23327
#19	MeSH descriptor: [Protein Kinase Inhibitors] explode all trees	722
#20	MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees	922
#21	MeSH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees	401
#22	(anthracyclin* or cytarabin* or "ara C" or araC or cytosin* or HDAC or daunorubicin* or idarubicin* or mitoxantron* or sorafenib* or midostaurin* or lestaurtinib* or quizartinib* or crenolanib* or gilteritinib* or gemtuzumab* or tosedostat* or clofarabin* or "CPX 351" or CPX351 or ((standard or conventional) near/3 (care or therapy or treatment* or induction*)) or ((gold or golden) near/3 standard) or (SOC near/3 (standard or care)) or placebo* or ((induction or intensive) near/3 (chemotherapy or therapy)) or ((fms or flt3*) near/4 inhibit*) or "5+2" or "5 + 2" or "5 plus 2" or "2+5" or "2 + 5" or "2 plus 5" or "3+7" or "3 + 7" or "3 plus 7" or "7+3" or "7 + 3" or "7 plus 3" or "10+3" or "10 + 3" or "10 plus 3" or "3+10" or "3 + 10" or "3 plus 10"):ti,ab,kw	286229
#23	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	574732
#24	#9 and #13 and #14 and #23	334
#25	MeSH descriptor: [Practice Guideline] explode all trees	16
#26	MeSH descriptor: [Practice Guidelines as Topic] explode all trees	2106
#27	(guideline* or recommendation* or standards):ti	4245
#28	#25 or #26 or #27	5612
#29	MeSH descriptor: [World Health Organization] explode all trees	304
#30	MeSH descriptor: [Europe] explode all trees	27325
#31	(Europ* or britain or British or England or English or Scotland or Scottish or "UK" or wales or Welsh or "United Kingdom" or UK or Austria* or Albania* or Balkan or Baltic or Bosnia* or Bulgaria* or Croat* or Czech* or Hungary or Hungarian or Magyar* or Montenegro* or Poland or Polish or Romania* or Serbia* or Slovak* or Sloven* or Belgium or Belgian or Benelux or France or French or German* or Ireland or Irish or Liechtenstein or Luxembourg* or Monaco or Netherlands or Dutch or Scandinavia* or Nordic or Norway or Norwegian or Sweden or Swedish or Denmark or Danish or Finland or Finnish or Greenland or Iceland* or Greece or Greek or Hellenic or Spain or Spanish or Italy or Italian or Portugal or Portuguese or Switzerland or Swiss):ti,ab,kw	120065
#32	#29 or #30 or #31	121206
#33	(acut* or akut* or agud* or aigu* or akuut*):ti	47518
#34	((myelo* or mielo* or müelo* or mjelo* or nonlympho* or "non lymphocytic" or granulocyt* or monoblast* or monocyt* or "Di Guglielmo" or Guglielmo* or erythroid*) near/3 (leukemi* or leukaemi* or Leukämi* or leukæmi* or leukeemi* or leuc* or levkemi*)) or erythrolekemi* or erythroleukaemi*):ti	2925
#35	#33 and #34	2046
#36	(aml or anll):ti	1171
#37	#35 or #36	2674
#38	#28 and #32 and #37	0
#39	#24 or #38	334

Search	Query
#1	Search "Leukemia, Myeloid, Acute"[mh]
#2	Search ("Leukemia, Myeloid"[mh] AND "Acute Disease"[mh])
#3	Search (acut*[tiab] OR akut*[tiab] OR agud*[tiab] OR aigu*[tiab] OR akuut*[tiab])
#4	Search (((myelo*[tiab] OR mielo*[tiab] OR müelo*[tiab] OR mjelo*[tiab] OR nonlympho*[tiab] OR "non lymphocytic"[tiab] OR
#5	Search (#3 AND #4)
#6	Search (am[tiab] OR anll[tiab])
#7	Search (#1 OR #2 OR #5 OR #6)
#8	Search ("fms-Like Tyrosine Kinase 3"[mh] OR "FLT3 protein, human"[supplementary concept] OR "flt3 ligand protein"[supple
#9	Search ((antigen[tiab] AND cd135[tiab]) OR flt3*[tiab] OR "flt 3"[tiab] OR (fms*[tiab] AND ("tyrosine kinase 3"[tiab] OR TK3[tiab]
#10	Search (#8 OR #9)
#11	Search ((diagnos*[tiab] AND (newly[tiab] OR recent*[tiab])) OR "1st line"[tiab] OR ((first*[tiab] OR initial[tiab]) AND (course*[ti
#12	Search ("Anthracyclines"[mh] OR "Induction Chemotherapy"[mh] OR "Quality of Health Care"[mh] OR "placebos"[mh] OR "P
#13	Search (anthracyclin*[tiab] OR cytarabin*[tiab] OR "ara C"[tiab] OR araC[tiab] OR cytosine[tiab] OR HDAC[tiab] OR daunoru
#14	Search (#12 OR #13)
#15	Search ("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placet
#16	Search clinical trials as topic [mh:NoExp]
#17	Search (#15 OR #16)
#18	Search (#7 AND #10 AND #11 AND #14 AND #17)
#19	Search ("practice guideline"[pt] OR "Practice Guidelines as Topic"[mh])
#20	Search (guideline*[ti] OR recommendation*[ti] OR standards[ti])
#21	Search (#19 OR #20)
#22	Search ("world health organization"[mh] OR "Europe"[mh])
#23	Search (Europ*[tiabtw] OR britain[tiabtw] OR British[tiabtw] OR England[tiabtw] OR English[tiabtw] OR Scotland[tiabtw] OR S
#24	Search (#22 OR #23)
#25	Search (acut*[ti] OR akut*[ti] OR agud*[ti] OR aigu*[ti] OR akuut*[ti])
#26	Search (((myelo*[ti] OR mielo*[ti] OR müelo*[ti] OR mjelo*[ti] OR nonlympho*[ti] OR "non lymphocytic"[ti] OR granulocyt*[ti] C
#27	Search (#25 AND #26)
#28	Search (am[ti] OR anll[ti])
#29	Search (#27 OR #28)
#30	Search (#21 AND #24 AND #29)
#31	Search (paediatric[ti] OR pediatric[ti] OR child*[ti]) NOT adult*[ti]
#32	Search (#30 NOT #31)
#33	Search (#18 OR #32)

Updated results
48901
7786
1048097
99740
52577
27715
81313
677576
1329565
1964308
1366097
6027626
172814
6132664
1015894
180544
1141235
504
121779
113257
191985
1284169
26505845
26532995
443198
47424
23759
3635
26549
77
754100
73
577

Database	Search strategy	Hits
US NIH registry & results database Link: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=acute+myeloid+leukaemia+OR+FLT3&term=FLT3&cntry1=&state1=&age=1&age=2	Advanced search Search terms: FLT3 / Condition: acute myeloid leukaemia OR FLT3	118 (Excluding <18 year old population)
WHO ICTRP registry Link: http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx	Advanced search Search terms: FLT3* in Title AND acute myeloid leuk* OR FLT3* in Condition Recruitment status: ALL	59
EU Clinical Trial Registry Link: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=acute+myeloid+leuk*+AND+FLT3*	Basic search Search terms: acute myeloid leuk* AND FLT3*	40

Research meeting	Keywords	Hits
58th ASH Annual Meeting December 2016	acute myeloid leukemia, acute myelogenous leukemia, acute myeloblastic leukaemia, FLT3	106
21st EHA Congress 9-12 June 2016, Copenhagen, Denmark	acute myeloid leukemia	108
22nd EHA Congress 22-25 June 2017, Madrid, Spain	acute myeloid leukemia	132

Database	Keywords	Hits
NICE Link: https://www.evidence.nhs.uk/Search?q=FLT3%2C+acute+myeloid+leukemia&s=Date	FLT3, acute myeloid leukemia	28
HAS Link: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=FLT3%2C+acute+myeloid+leukemia&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858	FLT3, acute myeloid leukemia	19
SBU Link: http://www.sbu.se/en/search/?q=FLT3%2C+acute+myeloid+leukemia	FLT3, acute myeloid leukemia	0
G-BA Link:	FLT3, acute myeloid leukemia	71

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af midostaurin til akut myeloid leukæmi (AML)

Handelsnavn	Rydapt
Generisk navn	Midostaurin
Firma	Novartis
ATC-kode	L01XE39
Virkningsmekanisme	Kinaseinhibitor
Administration/dosis	25 mg tablet, oral
EMA-indikation	Midostaurin/Rydapt is indicated in combination with standard daunorubicin and cytarabine induction and high dose cytarabine consolidation chemotherapy, and for patients in complete response followed by Rydapt single agent maintenance therapy, for adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are FLT3 mutation positive
Godkendelsesdato	13. december 2017
Offentliggørelsesdato	13. december 2017
Dokumentnummer	11520
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe og fagudvalgets sammensætning	se bilag

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at midostaurin giver en **lille klinisk merværdi (lav evidenskvalitet)** for voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som kan gives remissionsinducerende behandling med helbredende sigte, og som er FLT3-muterede. Evidensen er tilvejebragt i aldersgruppen 18-59 år, hvorfor der er væsentlige forbehold i forhold til at overføre kategoriseringen direkte til patienter over 60 år.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

AE	Adverse Event
AML	Akut Myeloid Leukæmi
CI	Konfidensinterval
CR	Complete Remission/Komplet Remission
CRp	Complete remission with incomplete platelet recovery
CRI	Complete remission with incomplete hematologic recovery
DFS	Disease Free Survival/sygdomsfri overlevelse
EMA	European Medicines Agency
EFS	Event Free Survival/hændelsesfri overlevelse
EPAR	European Public Assessment Report
FLT3	Fms-Like Tyrosine Kinase 3
GRADE	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
HR	Hazard Ratio
ITD	Internal Tandem Duplication
ITT	Intention-to-treat
NPM1	Nucleophosmin 1
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PICO	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RR	Relativ Risiko
TKD	Tyrosinkinasedomæne

Indhold

1	Baggrund.....	5
2	Formål.....	7
3	Metode.....	7
4	Litteratursøgning.....	8
5	Klinisk merværdi.....	9
5.1	Hvad er den kliniske merværdi af midostaurin hos voksne patienter med AML, som kan behandles indenfor kurativt regime, og som er FLT3-muterede?.....	9
5.1.1	Gennemgang af studier.....	9
5.1.2	Resultater og vurdering af den klinisk merværdi.....	11
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	20
5.1.4	Øvrige overvejelser.....	20
5.1.5	Konklusion for voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som kan behandles indenfor kurativt regime, og som er FLT3-muterede.....	23
6	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	24
7	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	24
	Referencer.....	25
8	Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	27
9	Bilag 2 GRADE evidensprofiler.....	28
9.1	Cochrane Risk of Bias.....	28
9.2	GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af midostaurin.....	29

1 Baggrund

Akut Myeloid Leukæmi (AML)

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller. Dette fører til knoglemarvssvigt. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens [1].

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekulærgenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i visse gener [2]. Samtidig har sygdommen et hurtigt forløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [3].

AML rammer oftest ældre personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres ~250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år. Medianalder ved sygdomsdebut af AML er i Danmark 68 år. Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen [3].

For AML uden kromosomforandringer er de vigtigste mutationer de, der findes i FMS-relateret tyrosinkinase-3-genet (*FLT3*-genet) og nucleophosmingenet (*NPM1*-genet). Mutationer i *FLT3*-genet kan forekomme enten som intern tandem duplikation (ITD) (20 % af AML) eller tyrosinasedomænemutation (TKD) (7-8 % af AML). Begge mutationer øger aktiviteten af tyrosinkinasen. De tre nævnte mutationer (*NPM1*, *FLT3*-ITD og *FLT3*-TKD) anses for at have en hhv. prognostisk gunstig, ugunstig og neutral effekt. Samtidig mutation i *FLT3* og *NPM1* forekommer, og det er gentagne gange vist, at den prognostiske betydning af samtidig *FLT3*-ITD-mutation og *NPM1*-mutation helt eller delvist ophæver hinanden. Således anses patienter med *FLT3*-ITD-mutation og *wild-type* *NPM1* for at have dårlig prognose, patienter med begge eller ingen af de to mutationer for at have intermedier prognose og patienter uden *FLT3*-ITD-mutation og muteret *NPM1* for at have god prognose [2,4-6].

Imidlertid kan billedet nuanceres yderligere, hvis man inkluderer analyser af allelbyrden af *FLT3*-ITD-mutation ved AML. Raten for komplet remission (CR defineret som < 5 % knoglemarvsblaster) er lavere, og recidivraten er højere ved patienter med høj *FLT3*-ITD-allelbyrde [7]. Gennemføres allogent stamcelletransplantation i denne patientkohorte, ophæves den højere recidivrate ved høj allelbyrde [7] fraset enkelte genotyper [8]. Allelbyrdebestemmelser anvendes aktuelt ikke i klinisk praksis.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Nuværende AML-standardbehandling i Danmark:

Førstelinjebehandling af AML til yngre voksne kan opdeles i tre kategorier: 1) kurativ 2) livsforlængende/palliativ 3) supportive care, hvoraf kun den kurative behandling vil blive omtalt yderligere. Kurativ behandling, som inkluderer intensiv kombinationskemoterapi, tilbydes godt halvdelen af alle nydiagnosticerede patienter baseret på alder, risici samt performance status [9]. I praksis betyder det, at ca. 90 % af alle AML-patienter < 60 år tilbydes intensiv kurativt intenderet kemoterapi, mens kun få patienter > 60 år behandles kurativt, da det helbredende potentiale falder brat over dekadernerne.

Den kurative behandling opdeles i to faser: Induktionsfasen og konsolideringsfasen. I induktionsfasen gives der i Danmark 2 serier induktionskemoterapi for at genoprette normal

hematopoiese og opnå komplet remission (CR defineret som < 5 % knoglemarvsblaster). Første serie remissionsinduktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² ("3+10). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie induktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² ("3+8).

Hvis der opnås komplet remission, indledes konsolideringsfasen, som indeholder forskellige behandlingstilbud.

Konsolideringsbehandling af FLT3-ITD-positive yngre patienter (< 60-70 år) omfatter i Danmark ofte en allogene knoglemarvstransplantation. Patienter med FLT3-ITD-mutation og *wild-type* NPM1 tilbydes allogene stamcelletransplantation i 1. komplette remission. Patienter med både FLT3-ITD- og NPM1-mutation vil også ofte have gavn af allogene stamcelletransplantation og kan også tilbydes denne.

Patienter, der tilbydes allogene transplantation, tilbydes som hovedregel yderligere mindst en serie kemoterapi, efter komplet remission er opnået, men ofte flere afhængigt af ventetid på stamcelletransplantation m.m. Som ved induktionsbehandlingen er der 3-4 ugers behandlingspause mellem kemoterapierne.

Patienter under 60 år, der ikke tilbydes allogene transplantation, konsolideres med 2 serier med højdosis cytarabin 3 g/ m², hvor hver serie består af 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.

Patienter over 60 år, der ikke tilbydes allogene transplantation konsolideres med én behandlingsserie med højdosis cytarabin 2 g/ m², 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.

Den nuværende standardinduktionskemoterapi som beskrevet ovenfor medfører komplet remission hos ca. 75-80 % af patienterne under 60 år med FLT3-mutationer, hvoraf fagudvalget vurderer, at ca. halvdelen kan transplanteres. Komplet remission inkluderer i dette estimat også CRp (complete remission with incomplete platelet recovery) og CRi (complete remission with incomplete hematologic recovery).

Den aktuelle kurative behandling indeholdende standardinduktionskemoterapi og konsolideringsbehandling medfører en forventet 5-års overlevelse på i gennemsnit ca. 25-30 % for patienter med FLT3-mutationer [5]. Overlevelsen afhænger af den cytogenetisk definerede prognostiske subgruppe samt alder, komorbiditet og performance status ved sygdomsdebut [9].

Midostaurin:

Midostaurin vurderes til voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som er positive for FLT3-mutation (FLT3-ITD-mutationer eller FLT3-TKD-mutationer). Midostaurin er indiceret til behandling i kombination med standard induktions- og konsolideringskemoterapi efterfulgt af monoterapi som vedligeholdelsesbehandling i ét år, jævnfør EMAs godkendelse.

Midostaurin er en multitargeteret proteinkinasehæmmer. Midostaurin inhiberer FLT3, som er muteret i 30 % af AML-patienter [10,11]. FLT3-genet er involveret i aktivering af cellevækst og celledeling, og aktiverende mutationer i FLT3 fremmer således overlevelse og vækst af kræftceller. Patienter med høj ekspresion af FLT3-ITD-muterede alleler har en dårligere prognose med højere rater af tilbagefald og lavere overlevelse [5]. I forbindelse med diagnose af patienter med AML, der kan være egnede til kurativ behandling, testes der på nuværende tidspunkt for FLT3-ITD-mutationer som standard, mens undersøgelse for FLT3-TKD-mutationer ikke er aktuell praksis.

Midostaurin administreres som 50 mg oralt to gange dagligt og markedsføres i en dosis på 25 mg per tablet.

Af de ca. 250 nye årlige tilfælde af AML estimerer fagudvalget, at ~ 50 % af disse kan behandles indenfor kurativt regime. Heraf vil ca. 30 % svarende til 40 nye patienter årligt være FLT3-muterede og dermed opfylde kravene for behandling med midostaurin; ud af disse vurderes det, at ca. halvdelen vil være < 60 år.

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af midostaurin sammenlignet med standardbehandling med henblik på at vurdere, om Medicinrådet skal anbefale standardbehandling med midostaurin til voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som kan behandles inden for kurativt regime, og som er positive for FLT3-mutation. Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Novartis og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet.

Protokollen blev udarbejdet af fagudvalget vedr. akut leukæmi, som definerede de kliniske spørgsmål, der ønskedes belyst i vurderingen af midostaurin. Protokollen indeholdt en beskrivelse af, hvorledes litteratursøgning og databehandling skulle udføres i den endelige ansøgning. Protokollen blev godkendt af Medicinrådet den 29. august 2017. Den endelige ansøgning fra Novartis blev modtaget den 19. oktober 2017. Ansøgningen blev valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt og overordnet fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet. Ansøger har ikke angivet relative effektforskelle for komplet remission, andel der får grad 3/4/5 uønskede hændelser, andel der ophører pga. bivirkninger og transplantationsrate. Medicinrådets sekretariat har udregnet disse, hvor det er muligt.

Ansøger har indsendt ansøgning, som indeholder flere effektmål end efterspurgt. Fagudvalget og sekretariatet har i dialog med ansøger lavet en vurdering af, hvilke data der bedst repræsenterer de efterspurgte effektmål og benyttet disse data til vurderingen. For dikotome outcomes med manglende relativ effekt har Medicinrådets sekretariat beregnet den relative risiko, hvor dette var muligt ud fra de antal (N og n), der var opgivet i ansøgningen. For at omregne til absolutte effekter er den estimerede danske eventrate i komparatorgruppen (ved standardbehandling) benyttet, hvis denne kan estimeres tilstrækkeligt. Ellers er placeboeventraten fra ansøgningen benyttet. Dette er beskrevet i flere detaljer under hvert effektmål.

For effektmål, som er tid-til-event, er der anvendt data med længst mulig opfølgningstid (angivet som 5 år i ansøgningen), hvis dette er opgivet i tilstrækkelig form. Ellers er der anvendt data fra Stone et al [12]. Der er ikke oplyst 95 % CI for de absolutte mål på tid-til event outcomes. Usikkerheden for disse absolutte mål kan derfor ikke vurderes.

Andel af patienter, der får grad 3/4/5 uønskede hændelser i kemoterapifasen kan ikke vurderes som effektmål, da dette er over 99 % i begge arme.

Ansøger har ikke indsendt data for det kritiske effektmål livskvalitet og for det vigtige effektmål transplantationsrelateret mortalitet ved dag 100 og dag 365, fordi de ikke har data på disse effektmål.

4 Litteratursøgning

Ansøger har lavet en litteratursøgning som anvist. Ansøger har i ansøgningen inkluderet 3 publicerede artikler og angivet nedenstående årsager til inklusion.

Trial	Publication	Reason for inclusion
RATIFY	Stone et al.	Head-to-head phase 3 trial with midostaurin and Cytarabin and Daunorubicin in the regiment 3+7
AMLSG 16-10	CHMP AR and data-on-file	Investigator-initiated (Schlenk) phase 2 trial with midostaurin in broader age group than RATIFY due to newer design
Cancer and Leukemia group B (CALGB) study 7921	Preisler et al.	RCT comparing two chemo regimens (and a third treatment), the one used in Denmark and the one used in RATIFY. Included to bridge from RATIFY to Danish standard-of-care (SoC) and show the two regimens yield similar outcomes

RATIFY: A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation; Stone et al., *NEJM*, 2017 [12]

AMLSG 16-10: Single-arm, open label, phase 2 trial

Impact of Age and Midostaurin-Dose on Response and Outcome in Acute Myeloid Leukemia with FLT3-ITD Interim-Analyses of the AMLSG 16-10 Trial. (NCT01477606); Schlenk et al.; *Blood*; 2016 [13]

Cancer and Leukemia group B (CALGB) study 7921

Comparison of Three Remission Induction Regimens and Two Postinduction Strategies for the Treatment of Acute Nonlymphocytic Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study; Preisler et al., *Blood Journal*, 1987 [14]

Data fra "AMLSG 16-10: Single-arm, open label, phase 2 trial" anvendes ikke til kvantitative mål for effekten, idet det drejer sig om præliminære data, der endnu blot er publiceret som konferenceabstrakt. Ved overvejelser omkring brugen af midostaurin i populationen over 60 år, har EMA beskrevet dette studie i midostaurins EPAR. Fagudvalget har inkluderet overvejelser fra denne EPAR i vurderingen.

Data fra "Cancer and Leukemia group B (CALGB) study 7921", der sammenligner højdosis kemoregimer med hinanden, anvendes ikke som indirekte evidens. Fagudvalget vurderer, at den direkte evidens, der stammer fra RATIY, er mere anvendelig, da komparatorarmen fra RATIFY er tilstrækkelig sammenlignelig med den danske praksis for højdosis kemobehandling.

Data, der anvendes til vurderingen af den kliniske merværdi for midostaurin, er derfor data fra RATIFY-trialen. Data er opgjort fra publikationen Stone et al. [12] og EMAs EPAR og produktresumeeet for midostaurin [15,16].

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "begrænset vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de begrænset vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk betydende forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Klinisk merværdi

5.1 Hvad er den kliniske merværdi af midostaurin hos voksne patienter med AML, som kan behandles indenfor kurativt regime, og som er FLT3-muterede?

Fagudvalget vurderer, at midostaurin giver en **lille klinisk merværdi (lav evidenskvalitet)** for voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som kan gives remissionsinducerende behandling med helbredende sigte og som er FLT3-muterede. Evidensen er tilvejebragt i aldersgruppen 18-59 år, hvorfor der er væsentlige forbehold i forhold til at overføre kategoriseringen direkte til patienter over 60 år.

5.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

RATIFY: fase 3-studie, randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret.

Population

Patienter fra 18 til 59 år som var nyligt diagnosticeret med AML og havde en FLT3-mutation, FLT3-TKD eller FLT3-ITD. Patienter blev randomiseret til at få standardkemoterapi plus enten midostaurin eller placebo. Opfølgningstiden var op til 10 år. Midostaurinarm, N = 360; placeboarm, N = 357.

Den samlede medianvarighed af eksponering var 42 dage (interval 2-576 dage) hos patienter i armen med midostaurin plus standardkemoterapi *versus* 34 dage (interval 1-465 dage) hos patienter i armen med placebo plus standardkemoterapi. Medianvarigheden af eksponering ved vedligeholdelse hos de 205 patienter (120 i midostaurinarmen og 85 i placeboarmen), der indgik i vedligeholdelsesfasen, var 11 måneder for begge behandlingsarme (16-520 dage for patienter i midostaurinarmen og 22-381 dage i placeboarmen)

Dosisregime

Induktion:

Midostaurin 50 mg eller placebo (twice daily) + (Daunorubicin 60 mg/m² + Cytarabine 200 mg/m² (3+7)).

1-2 cyklusser, 2. runde blev givet til 101 patienter i placeboarmen og 81 patienter i midostaurinarmen. Midostaurin eller placebo blev givet med en dosis på 50 mg (to gange daglig) på dagene 8 til 21.

Konsolidering:

Patienter, som var i komplet remission efter induktion, fik fire 28-dages cyklusser med konsolideringsbehandling (højdosering cytarabine (dosis på 3000 mg per m², administreret over en periode på 3 timer hver 12. time på dag 1, 3, og 5)). Midostaurin eller placebo blev givet med en dosis på 50 mg (to gange daglig) på dagene 8 til 21.

Vedligeholdelse:

Patienter, som forblev i remission efter konsolidering, indgik i vedligeholdelsesfasen, hvor de fik midostaurin eller placebo, givet med en dosis på 50 mg (to gange daglig) i tolv 28-dages cyklusser.

Allogen stamcelletransplantation var tilladt baseret på en lægelig vurdering. Stamcelletransplantation førte til ophør i studiet, men patienter blev fulgt for relaps og overlevelse.

Analyser

Analyser er overvejende foretaget i ITT-populationen. Ansøger har lavet analyser i safety populationen og "full analysis"-populationen, hvor det er fundet relevant.

Endemål

Studiets primære endemål var overall survival. Sekundære endemål af relevans for denne vurdering var komplet remission og sygdomsfri overlevelse.

Baseline karakteristika

Fagudvalget vurderer generelt, at der er fin balance mellem armene på de karakteristika, der fremgår i publikationen [12], tabel 1. Fagudvalget vurderer, at gennemsnitsalderen er tilsvarende den danske population, hvis man ekskluderer FLT3-positive patienter over 60 år. Etnicitet er ikke helt repræsentativt, idet der er mindre andel af "non-white" i Danmark, men fagudvalget vurderer, at dette har mindre betydning. Der testes ikke systematisk for FLT3-TKD i Danmark på nuværende tidspunkt, så det er usikkert, hvor stor en andel der har disse mutationer. Fagudvalget vurderer, at en del af de patienter, der er sorteret fra op til studiestart, muligvis har været de hyperakutte patienter. Fagudvalget bemærker, at intet indikerer, at midostaurin skulle have en anderledes virkning hos disse patienter.

5.1.2 Resultater og vurdering af den klinisk merværdi

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overall survival (kritisk)

Median

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	Median overlevelse på 4 måneder	Median: 49,1 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	dødelighed < 0,85
	Vigtig merværdi	< 0,95
	Lille merværdi	< 1,00
	Ingen merværdi	> 1,00
Evidensens kvalitet	Lav	

Median overlevelse er opgivet i Stone et al. (ITT-population), Kaplan-Meier-kurve figur 2 fra [12]. Medianen angiver en ændring på 49,1 måned, men her er ikke opgivet 95 % CI. Hazard ratioen for død er 0,78 [0,63-0,96].

Sammenholdt med Medicinrådets væsentlighedskriterier for dødelighed angiver den relative forskel i overlevelse en lille klinisk merværdi for midostaurin, men dog tæt på grænsen for vigtig klinisk merværdi. Den absolutte forskel angiver ligeledes en klinisk merværdi, men ingen konfidensintervaller er opgivet, og det er således ikke muligt at vurdere, hvor sikkert dette estimat er. Forskellen mellem de to grupper synes stor grundet "knækket" for de to overlevelseskurver [12], figur 2, som ligger lige over og under medianen. Den relative forskel giver her et mere retvisende billede af effekten, og fagudvalget lægger derfor primært vægt på den relative værdi i vurderingen.

5-årsoverlevelse:

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering	
Absolutte forskelle	10 %-point	$43 \% \times 1,18 = 50,7 \%$ $50,7 \% - 43 \% =$ $7,7 \text{ %-point [95 \% CI: 0,4-16,8]}$	
Relative forskelle	Stor merværdi	dødelighed > 1,18	
	Vigtig merværdi	> 1,05	
	Lille merværdi	> 1,00	RR: 1,18 [95 % CI: 1,01-1,39]
	Ingen merværdi	< 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Den relative effekt angiver en lille klinisk merværdi, mens den absolutte effekt ikke er større end den mindste klinisk relevante forskel defineret i protokollen på 10 %-point.

Ansøger har i den endelige ansøgning opgivet, at 51 % ud af 360 og 43 % ud af 357 er i live efter 5 år for hhv. midostaurin og placeboarmen. Dette er angivet som en forskel på 8 %-point, og der er ikke opgivet 95 % CI. Relativt effektmål for at overleve til tiden 5 år er ikke opgivet.

Medicinrådets sekretariat har omregnet de opgivne procentsatser til, at 184 ud af 360 personer overlever i midostaurinarmen og 154 ud af 357 personer overlever i placeboarmen. Det antages, at øvrige er døde, og den relative forskel er herefter beregnet til at være 1,18 [95 % CI: 1,01-1,39]. For at estimere konfidensintervaller for den absolutte effekt har sekretariatet omregnet via kontroleventraten i studiet (43 %). Forskellen i overlevelse bliver 7,7 %-point [95 % CI: 0,4-16,8] til fordel for midostaurin. Det vil sige, at der er 7,7 %-point (ca. 8 ud af 100) flere, som er langtidsoverlevende i midostaurinarmen i forhold til placeboarmen. Dette kan oversættes til numbers needed to treat (NNT) 13.

Fagudvalget vurderer, at RATIFY-studiet har en langtidsoverlevelse i placeboarmen, der ligger over langtidsoverlevelsen for en dansk population med FLT3-muteret AML på standardbehandling. Dette kan blandt andet skyldes, at de mest syge, som krævede akut behandling, var sorteret fra inden studiestart.

Benyttes en lavere overlevelseshastighed til at estimere den absolutte effekt på andel, der overlever, kan det forventes, at effekten i en praktisk dansk kontekst vil være en smule lavere, end det er fundet i RATIFY.

Livskvalitet (kritisk)

Data for livskvalitet er ikke tilgængeligt, og derfor kan merværdien ikke dokumenteres for dette effektmål. Fagudvalget vurderer, at særligt for den del af behandlingen, der foregår som vedligeholdelse i et år, er det en stor mangel, at vi ikke har livskvalitetsdata.

Komplet remission (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	10 %-point	Dk-eventrate: 75 % x 1,12 = 84 % 84 %-75 % = 9 %-point [95 % CI: 0-18,75] RATIFY: 61 % x 1,12 = 68,3 % 68,3 %-61 % = 7,3 %-point [95 % CI: 0-15,3]
Relative forskelle	Stor merværdi	Alvorlige symptomer og bivirkninger > 1,33 og risiko < 5 %
	Vigtig merværdi	> 1,11
	Lille merværdi	> 1,00
	Ingen merværdi	< 1,00
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Forskellige tidsperspektiver for komplet remission er angivet i ansøgningskemaet. Ansøger har angivet data for en udvidet definition af komplet remission, på baggrund af at denne er mere tilsvarende til nutidige standarder. Dette er defineret som enhver komplet remission, som opnås i løbet af protokollert behandling og op til 30 dage efter endt behandling. Denne definition har fagudvalget fundet anvendelig. 244 ud af 360 patienter (68 %) opnåede komplet remission i midostaurinarmen, mens 216 ud af 357 patienter opnår komplet remission i placeboarmen (61 %). Medicinerådets sekretariat har beregnet den relative effekt ud fra disse antal, antaget at øvrige patienter ikke opnår komplet remission. Den relative forskel er beregnet til at være 1,12 [95 % CI: 1,00-1,25].

Den absolutte forskel er beregnet ud fra fagudvalgets vurdering af, hvor stor en andel af FLT3-muterede AML-patienter, der, i dansk praksis, kan opnå komplet remission (ca. 75-80 %), samt ud fra placeboeventraten i RATIFY.

Sammenholdt med Medicinerådets væsentlighedskriterier for alvorlige symptomer og bivirkninger angiver den relative forskel en lille klinisk merværdi, mens den absolutte forskel akkurat ikke opnår den mindste klinisk relevante forskel defineret i protokollen ved anvendelse af begge eventrater.

Fagudvalget estimerer, at omkring 75-80 % af populationen med FLT3-muteret AML i Danmark opnår komplet remission ved nuværende standard. Dette er højere end remissionsraten i RATIFY. Fagudvalget bemærker, at den metode, der i RATIFY-studiet anvendes til at vurdere CR, er anderledes end den i en dansk kontekst anvendte. Således anvendes i RATIFY-studiet kun CR, hvorimod den sædvanlige CR-vurdering i en dansk kontekst er en kombination af CR, CRi og CRp, hvorved de danske tal bliver højere. Fagudvalget bemærker også, at alle danske patienter rutinemæssigt modtager to remissionsinduktionskure, og remission opnået efter dag 60 vil forekomme hos anslået 10-15 % efter aktuel dansk behandlingspraksis. Remission opnået efter dag 60 blev i RATIFY anset for "remission failure", Tabel 3, Stone et al. [12]. Dette er en anden forklaring på forskellene i remissionsrater set i RATIFY og blandt danske AML-patienter.

Sygdomsfri overlevelse (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering	
Absolutte forskelle	Median overlevelse på 4 måneder	Median: 14 måneder	
Relative forskelle	Stor merværdi	Alvorlige symptomer og bivirkninger < 0,75 og risiko < 5 %	
	Vigtig merværdi	< 0,90	HR: 0,66 [95 % CI: 0,52-0,85]
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	> 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Median sygdomsfri overlevelse er baseret på data, angivet som "5 års data" i ansøgers endelige ansøgning. Her er både opgivet median og HR (95 % CI). Medianen angiver en forskel i ændring på 14 måneder, men her er ikke opgivet 95 % CI. HR er 0,66 [95 % CI: 0,52–0,85]. Kaplan-Meier-kurven over sygdomsfri overlevelse fra Stone et al. [12] (figur S2A) er anvendt som supplement til en visuel vurdering af data.

Sammenholdt med Medicinrådets væsentlighedskriterier for alvorlige symptomer og bivirkninger angiver den relative forskel i median overlevelse en vigtig klinisk merværdi for midostaurin. Den absolutte forskel angiver ligeledes en klinisk merværdi, men ingen konfidensintervaller er opgivet, og det er således ikke muligt at vurdere, hvor sikkert dette estimat er.

Bivirkninger og AE (vigtig)

Andel af patienter, der får grad 3/4/5 uønskede hændelser i kemoterapifasen

I protokollen var det specificeret, at fagudvalget ønskede at vurdere andelen af patienter, der får grad 3/4/5 uønskede hændelser i kemoterapifasen. Dette var over 99 % i begge grupper, og den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point kan derfor ikke evalueres. I produktresuméet for midostaurin er beskrevet, at der forekom alvorlige bivirkninger i tilsvarende hyppigheder hos patienterne i midostaurinarmen versus placeboarmen. Kemoterapi er en bivirkningstung behandling, og det vurderes af fagudvalget, at den bedste vurdering af midostaurin for dette effektmål opnås ved at se på vedligeholdelsesfasen, hvor midostaurin gives alene. Andelen af patienter, der får grad 3/4/5 uønskede hændelser, indgår derfor ikke i vurderingen af den kliniske merværdi og får således ikke negativ indflydelse på vurderingen af midostaurin.

Andel af patienter, der får grad 3/4/5 uønskede hændelser i vedligeholdelsesfasen

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 %-point		$48,2\% \times 0,86 = 41,5$ $41,5 - 48,2 = -6,7$ %-point [95 % CI: -17,4; 8,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	Alvorlige symptomer og bivirkninger < 0,75 og risiko < 5 %	
	Vigtig merværdi	< 0,90	
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	> 1,00	RR: 0,86 [95 % CI: 0,64-1,17]
Evidensens kvalitet	Lav		

Data fra produktresuméet for midostaurin er anvendt til at belyse dette effektmål.

I produktresuméet for midostaurin er opgjort, hvor mange der får grad 3, 4 og 5 (død) hændelser i vedligeholdelsesfasen. Grad 3-4: midostaurin, 50 patienter ud af 120; placebo, 40 patienter ud af 85. Grad 5: midostaurin, 0 patienter; placebo, 1 patient.

Medicinrådets sekretariat har anvendt disse tal til at beregne den relative effekt. Den relative effekt er 0,86 [0,64-1,17] og angiver ingen klinisk merværdi med en ikkesignifikant fordel til midostaurinarmen. Placeboeventraten (48,2 %) er herefter brugt til at beregne en absolut effekt på -6,7 %-point [-17,4; 8,2]. Den absolutte værdi er numerisk større end den prædefinerede kliniske relevans på 5 %-point. Forskel er til fordel for midostaurin med lavere andel af hændelser i midostaurinarmen, men denne forskel er ikke statistisk signifikant. Dette betyder, at der ikke er evidens for, at midostaurin fører til en øget mængde uønskede hændelser i vedligeholdelsesfasen. Tværtimod er der en tendens til, at midostaurin er associeret med færre uønskede hændelser end placebo. Dette effektmål vil derfor ikke have negativ indflydelse på den samlede vurdering af midostaurin.

Andel af patienter der ophører behandlingen på grund af bivirkninger (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 %-point	1,7 %-point [95 % CI: -0,3; 7,3]
Relative forskelle	Stor merværdi	Alvorlige symptomer og bivirkninger < 0,75 og risiko < 5 %
	Vigtig merværdi	< 0,90
	Lille merværdi	< 1,00
	Ingen merværdi	> 1,00
Evidensens kvalitet	Lav	

Data fra produktresuméet for midostaurin er anvendt til at belyse dette effektmål.

I produktresuméet er beskrevet, at seponering som følge af en hvilken som helst bivirkning forekom hos 3,1 % af patienterne i midostaurinarmen versus 1,3 % i placeboarmen.

Medicinrådets sekretariat har ud fra de opgivne procentsatser beregnet, at 11 ud af 360 ophører pga. bivirkninger i midostaurinarmen, mens det er 5 ud af 357, som ophører pga. bivirkninger i placeboarmen. Dette giver en relativ forskel på 2,18 [95 % CI: 0,77; 6,22]. Den beregnede absolutte forskel ud fra placeboeventraten (1,3 %) bliver 1,7 %-point [95 % CI: -0,3; 7,3]. Både den absolutte og relative forskel angiver ingen klinisk merværdi.

I produktresuméet er ophør grundet bivirkninger også opgjort for vedligeholdelsesfasen alene. Bivirkninger rapporteret i vedligeholdelsesfasen førte til seponering af 1,2 % af patienterne i midostaurinarmen og ingen af patienterne i placeboarmen.

Medicinrådets sekretariat har ikke beregnet den relative effekt, idet 0 events optræder i placeboarmen. Et øget absolut frafald på 1,2 %-point vurderes ikke at være klinisk relevant sammenholdt med de 10 %-point prædefineret i protokollen.

Dette betyder, at midostaurin ikke fører til et klinisk relevant øget frafald grundet bivirkninger samlet set eller i vedligeholdelsesfasen. Dette effektmål vil derfor ikke have negativ indflydelse på den samlede vurdering af klinisk merværdi af midostaurin.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Produktresuméet for midostaurin blev brugt som udgangspunkt for en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen med fokus på de alvorligste, hyppigste samt mest generende bivirkninger og håndterbarheden af disse i den kliniske praksis.

I kemoterapifasen beskrives i produktresuméet, at der observeres hyppige alvorlige bivirkninger i begge arme med høj frekvens. Fagudvalget bemærker, at størstedelen af disse bivirkninger formentlig kan tilskrives kemoterapi, og det er vanskeligt at sige noget specifikt om midostaurin ud fra dette. Exfoliativ dermatitis nævnes dog som en alvorlig bivirkning, som førte til seponering i midostaurinarmen i denne fase. Vedligeholdelsesfasen vurderes at være mest interessant og at give et bedre billede af bivirkninger til midostaurin.

Det nævnes i produktresuméet, at den samlede incidens af bivirkninger var højere i midostaurinarmen end ved placebo i vedligeholdelsesfasen. Bivirkninger som forekom oftere i midostaurinarmen kontra placebo i vedligeholdelsesfasen inkluderede: kvalme (46,4 % versus 17,9 %), hyperglykæmi (20,2 % versus 12,5 %), opkastning (19 % versus 5,4 %) og QT-forlængelse (11,9 % versus 5,4 %). De hyppigste hæmatologiske anomalier af grad 3/4 rapporteret hos patienter i vedligeholdelsesfasen med midostaurin var fald i "Absolute Neutrophil Count" (ANC) (20,8 % versus 18,8 %) og leukopeni (7,5 % versus 5,9 %).

Kvalme og opkast er hyppige bivirkninger. Disse kan være til stor gene for patienten, hvis det står på over lang tid. Varigheden af disse bivirkninger fremgår ikke af produktresuméet. Fagudvalget bemærkede, at det især er et problem, hvis det står på i hele vedligeholdelsesfasen. Der er dog lille frafald i denne fase grundet bivirkninger, hvilket er betryggende. Kvalme og opkast er håndterbart og kan ofte lindres.

QT-forlængelse er en alvorlig bivirkning, som ikke nødvendigvis opdages, da det er asymptomatisk. Det er meget problematisk, hvis andre lægemidler, der indtages samtidig, også har QT-forlængende potentiale, eller hvis patienten har uopdaget hjertesygdom. Fagudvalget vurderer, at EKG-monitorering er nødvendig under behandling med midostaurin. Dette er ligeledes beskrevet i produktresuméet.

Fagudvalget vurderer, at leukopeni, fald i ANC og hyperglykæmi kan håndteres.

Overordnet set vurderer fagudvalget, at midostaurin har en forholdsvis mild og håndterbar bivirkningsprofil, også set i lyset af det lave frafald af patienter grundet bivirkninger.

Fagudvalget udtrykker bekymring over, at patienter over 60 år ikke er indgået i RATIFY-studiet, og at bivirkningsprofilen i denne aldersklasse derfor er mindre beskrevet, se yderligere beskrivelse i afsnit 5.2 øvrige overvejelser.

Transplantationsrate - andel af patienter, der opnår transplantation (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	20 %-point		40 % (Dk.- komparator eventrate) x 1,24 = 49,6 %; 49,6 %-40 %= 9,6 %-point [95 % CI: -1,6; 23,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	Alvorlige symptomer og bivirkninger > 1,33 og risiko < 5 %	
	Vigtig merværdi	> 1,11	
	Lille merværdi	> 1,00	
	Ingen merværdi	< 1,00	RR: 1,24 [95 % CI: 0,96-1,59]
Evidensens kvalitet	Angiv niveau (lav)		

I ansøgers endelige ansøgning er der angivet to mål for transplantationsraten: Den samlede rate for alle transplantationer og transplantationsrate i første komplette remission. Fagudvalget vurderer, at det er transplantationsraten i første komplette remission, der er mest relevant. I RATIFY opnår 101 af 360 transplantation i midostaurinarmen og 81 ud af 357 i placeboarmen i første komplette remission.

Medicinrådets sekretariat har beregnet den relative effekt ud fra disse antal, hvilket giver 1,24 [95 % CI: 0,96; 1,59].

Fagudvalget vurderer, at man på nuværende tidspunkt i dansk praksis transplanterer op mod 40 % af denne sygdomspopulation. Transplantationsraten i RATIFY placeboarmen er lavere, nemlig 23 %. Det vurderes, at dette skyldes en tidsfaktor. I dag transplanterer man oftere, end da RATIFY blev startet op, da praksis og anbefalinger for populationen i forhold til transplantation har ændret sig undervejs.

Omregnet til absolut effekt via den estimerede danske eventrate for standardbehandling på 40 % bliver det en absolut forskel på 9,6 %-point [95 % CI: -1,6; 23,6] til fordel for midostaurinarmen. Hvis den absolutte effekt beregnes ud fra placeboeventraten i RATIFY (23 %) bliver den 5,5 %-point. Fagudvalget vurderer, at det er mest retvisende at anvende den danske eventrate for dette effektmål, da denne er mest tidssvarende.

Både den absolutte og relative forskel angiver ingen klinisk merværdi. Data indikerer dog, at flere patienter opnår komplet remission i midostaurinarmen, hvilket fagudvalget anser som værende positivt.

Transplantationsrelateret mortalitet – andel af patienter der er døde opgjort ved hhv. dag 100 og dag 365 efter transplantation (vigtig)

Data for TRM dag 100 og dag 365 er ikke tilgængelig. Fagudvalget har derfor valgt at kigge på overlevelseskurven for patienter efter transplantation opnået i 1. komplette remission, som findes i EPAR for midostaurin [16], figur 15. Her ses en ikkesignifikant øget overlevelse i midostaurinarmen HR 0,64 [95 % CI: 0,37; 1,09]. Dette er ikke et direkte udtryk for TRM, men giver et mere samlet billede af TRM og effekt af lægemidlet efter SCT. Dette tyder på, at midostaurinbehandling ikke påvirker overlevelsen efter SCT negativt, men at der tværtimod er en ikkesignifikant fordel i overlevelse efter SCT i midostaurinarmen. Derfor får dette effektmål ikke negativ indflydelse på vurderingen af klinisk merværdi af midostaurin.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi af midostaurin hos voksne patienter med AML, som kan behandles indenfor kurativt regime, og som er FLT3-muterede, er samlet set vurderet som værende **lav**. Tabel over vurderingerne ses i bilag 2.

Risiko for bias

Der vurderes at være lav risiko for bias ved RATIFY-studiet.

Inkonsistens

Evidensen for midostaurin er baseret på data fra et enkelt studie. Dette fører til en nedgradering for inkonsistens for samtlige effektmål, idet det er usikkert om fremtidige studier vil ændre på estimatet.

Imprecision (unøjagtighed)

Da der kun et studie som ligger til grund for vurderingen af effekt for midostaurin er der ikke tilstrækkelige data til at vurdere om den totale variation er reflekteret. Derfor nedgraderes et niveau for imprecision på alle effektmål.

Indirectness (indirekthed)

Fagudvalget vurderer, at populationen i studiet generelt stemmer overens med den danske population med FLT3-muteret AML, som er under 60 år. Komplet remission er tilsyneladende ikke opgjort på den samme måde som i Danmark, og der nedgraderes derfor et niveau for indirekthed for effektmålet komplet remission.

Øvrigt:

Ingen øvrige faktorer er identificeret til at påvirke evidensens kvalitet.

5.1.4 Øvrige overvejelser

Alder

Fagudvalget udtrykker forbehold for at udtrykke en merværdi for aldersgruppen over 60 år. Der er i RATIFY-studiet kun inkluderet patienter op til 60 år, og der er derfor ikke direkte evidens for en effekt hos patienter over 60 år. Samtidig udtrykker fagudvalget bekymring for eventuel øget mængde af bivirkninger hos ældre patienter.

EMAs diskussion:

EMAs indikation er givet uden et cut-off på alderen, men det beskrives i produktresuméet for midostaurin, at erfaring med 60-70-årige er begrænset. Det beskrives også i produktresuméet, at alder ikke har betydende indvirkning på farmakokinetikken af midostaurin. EMA har i deres vurderingsrapport (EPAR) taget stilling til alder, blandt andet med basis i et for nuværende ikkepubliceret singlearm studie, hvor der også indgår patienter på 60-70 år, på baggrund af post-hoc-analyser af RATIFY opdelt i aldersklasser samt tidligere open-label studier. EMA konkluderer, at der med baggrund i disse data ikke er support for, at effekten vil være anderledes ved et bestemt alders-cut-off samt at præliminære data indikerer en overlevelsesfordel også for aldersgruppen > 60 år (side 151-152) [16]. Samtidig indikerer sikkerhedsdata, at der ikke lader til at være betydende forskel i sikkerhedsprofilen < 60 år vs. > 60 år (side 151-152 og 185-186, EPAR) [16]. Derfor konkluderer EMA, at midostaurin også kan godkendes til patienter > 60 år, men at den meget begrænsede erfaring skal tages i betragtning ved den lægefaglige vurdering og udvælgelse af den enkelte patient > 60 år, som vil være egnet til midostaurinbehandling. EMA har desuden opsat krav om yderligere dokumentation i form af kliniske studier for denne aldersgruppe inden udgangen af 2021 (side 153-154, EPAR) [16].

Fagudvalgets diskussion:

Fagudvalget understreger, at alder har stor betydning for overlevelse ved AML. Ældre patienter har en dårligere overlevelse, og det er uvist, om midostaurin vil have en lige så stor gavnlige indflydelse på overlevelse i den ældre population. Den underliggende cytogenetik, AML sygdomsbiologi og komorbiditeter er forskellig for yngre og ældre patienter. Fagudvalget pointerer, at bivirkningen QT-forlængelse kunne være et større problem hos ældre patienter, og at der derfor bør være ekstra opmærksomhed på at måle dette. Fagudvalget bemærker også, at den kronologiske alder med et bestemt alders-cut-off (på f.eks. 60 år) heller ikke er retvisende i forhold til at skulle diktere anvendelse af midostaurin, idet der kan være store biologiske forskelle mellem leukæmier hos patienter med samme kronologiske alder.

Det er fagudvalgets vurdering, at performance status, underliggende biologi og cytogenetik samt komorbiditeter bør indgå i den lægefaglige vurdering, hvis midostaurin overvejes til en patient over 60 år, og at det ikke vil være alle FLT3-muterede AML-patienter over 60 år, som vil være egnede til behandling med midostaurin ud fra en sådan lægefaglig vurdering. Vurderingen af midostaurin til patienter over 60 år baseres ikke på direkte evidens og er derfor forbundet med større usikkerhed.

Øvrige subgrupper

Fagudvalget har også diskuteret øvrige subgrupper herunder FLT3-mutationstyper og *NPM1*-mutationsstatus. Fagudvalget vurderer, at dette er belyst tilstrækkeligt i EMAs EPAR og har derfor ikke yderligere kommentarer vedrørende disse subgrupper.

Midostaurin som vedligeholdelsesbehandling

Fagudvalget påpeger, at der mangler evidens for effekten af vedligeholdelsesbehandlingen. Samtidig er det mindre end 30 % af patienter, der indgår i vedligeholdelsesbehandlingen. Grundet design af RATIFY er det ikke muligt ud fra tilgængelige data at give en sådan vurdering. EMA har ligeledes påpeget dette, men medgiver at der er et vist videnskabeligt rationale for at have en

vedligeholdelsesperiode på grund af risiko for relaps, som delvis kan tilskrives FLT3-kloner (side 151) [16]. Fagudvalget anerkender denne vurdering.

FLT3-TKD-test

Der testes for nuværende ikke systematisk for FLT3-TKD-mutationer på alle danske sygehuse. Fagudvalget vurderer, at dette vil være relevant, hvis midostaurin skal tages i brug. Fagudvalget beskriver, at dette formentlig vil medvirke til, at der fremadrettet formentlig bliver indført hel-genom-screeninger til alle patienter, og at dette er en analyse, som FLT3-TKD-mutation er en del af.

5.1.5 Konklusion for voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som kan behandles indenfor kurativt regime, og som er FLT3-muterede

Konklusion

Fagudvalget vurderer samlet set med vægt på det kritiske effektmål overlevelse og den forholdsmæssige lille tyngde af bivirkninger, at midostaurin giver en **lille klinisk merværdi (lav evidens kvalitet)** for voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som kan gives remissionsinducerende behandling med helbredende sigte og som er FLT3-muterede. Evidensen er tilvejebragt i aldersgruppen 18-59 år, hvorfor der er væsentlige forbehold i forhold til at overføre kategoriseringen direkte til patienter over 60 år.

Opsummering

Kritiske effektmål: Det kritiske effektmål overlevelse angiver på de relative værdier en lille klinisk merværdi. Den absolutte median overlevelse opnår også merværdi (49 måneder). 5-årsoverlevelse opnår ikke den fastsatte grænse for merværdi på de absolutte værdier, men fagudvalget vurderer efterfølgende, at NNT på 13 sammenholdt med den relative effekt giver anledning til en lille klinisk merværdi.

Samlet vurderes der at være en lille klinisk merværdi for overlevelse.

Samlet evidens kvalitet er lav. Fagudvalget vurderer, at populationen er tilstrækkelig overførbart til danske forhold, således at det ikke svækker tiltroen til estimerne for overlevelse. Dette gælder dog kun for patienter mellem 18-59 år. Der er ingen direkte evidens for patienter over 60 år. Evidens kvaliteten er nedgraderet for inkonsistens og unøjagtighed, idet data stammer fra et enkelt studie.

Der forefindes ikke data på livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at manglende data for livskvalitet er et problem, idet behandlingen skal gives kontinuerligt op mod 1½ år ved vedligeholdelse. Der ses dog ikke et markant øget frafald grundet bivirkninger, hvilket er betryggende.

Vigtige effektmål: Der ses en lille klinisk merværdi for den relative værdi for komplet remission og en vigtig merværdi for den relative effekt på sygdomsfri overlevelse. Den absolutte værdi for sygdomsfri overlevelse opnår ligeledes merværdi (14 måneder). For øvrige vigtige effektmål uønskede hændelser, bivirkninger og transplantationsrate opnås ingen klinisk merværdi. Dog ses heller ingen klinisk relevant forskel i andel, der får grad 3-5 uønskede hændelser, og andel der ophører på grund af bivirkninger i midostaurinarmen vs. placebo. Det vurderes at være positivt, at der tilsyneladende ikke forekommer signifikant flere bivirkninger ved tillæg af midostaurin, og at der ikke sker et væsentligt øget frafald af patienter grundet bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er overførbart til danske forhold, således at det ikke svækker tiltroen til estimerne generelt. Dette gælder dog kun for patienter mellem 18-59 år. Der er ingen direkte evidens for patienter over 60 år.

Bivirkningsprofilen for midostaurin vurderes i det store hele at være forholdsvis mild og håndterbar. Der bør dog være opmærksomhed på QT-forlængelse, og patienter bør få foretaget EKG-målinger.

Alder: Fagudvalget udtrykker, at der er forbehold for at kunne vurdere, om effekten af midostaurin er ligeså god hos ældre patienter, som ofte har en dårligere overlevelse, anderledes sygdomsbiologi og flere komorbiditeter. Fagudvalget udtrykker desuden bekymringer for, om bivirkninger vil være anderledes i denne aldersgruppe. Der er ingen direkte evidens for patienter over 60 år.

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at midostaurin til AML giver en:

- **lille klinisk merværdi (lav evidens kvalitet)** for voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som kan gives remissionsinducerende behandling med helbredende sigte og som er FLT3-muterede. Evidensen er tilvejebragt i aldersgruppen 18-59 år, hvorfor der er væsentlige forbehold i forhold til at overføre kategoriseringen direkte til patienter over 60 år.

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at midostaurin til AML giver en:

- **lille klinisk merværdi (lav evidens kvalitet)** for voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som kan gives remissionsinducerende behandling med helbredende sigte og som er FLT3-muterede. Evidensen er tilvejebragt i aldersgruppen 18-59 år, hvorfor der er væsentlige forbehold i forhold til at overføre kategoriseringen direkte til patienter over 60 år.

Referencer

1. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML) version 3. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark; 2015.
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):934–46.
3. Statistik om akut myeloid leukæmi - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 29. november 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/akut-leukaemi-all-aml/statistik-akut-leukaemi/statistik-akut-myeloid-leukaemi/>
4. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909–18.
5. 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.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Ebert BL, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel Hartmut. *Blood*. 2017;129(4):424–48.
7. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3 -ITD – positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014;124(23):3441–50.
8. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, Ribera JM, Tormo M, Duarte R, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood*. 2013;121(14):2734–8.
9. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*. 2015;29(3):548–55.
10. Bienz M, Ludwig M, Mueller BU, Leibundgut EO, Ratschiller D, Solenthaler M, et al. Risk Assessment in Patients with Acute Myeloid Leukemia and a Normal Karyotype. *Clin Cancer Res*. 2005;11(4):1416–24.
11. Coombs CC, Tallman MS, Levine RL. Molecular therapy for acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(5):305–18.
12. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454–64.
13. Schlenk RF, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Thol F, Kündgen A, et al. Impact of Age and Midostaurin-Dose on Response and Outcome in Acute Myeloid Leukemia with FLT3-ITD: Interim-Analyses of the AMLSG 16-10 Trial. *Blood*. 2016;128(22).

14. Preisler H, Davis R, Kirshner J, Dupre E, Richards F 3d, Hoagland H, et al. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood*. 1987;69(5).
15. EMA - European Medicines Agency. Midostaurin - Produktresumé. EMA - European Medicines Agency; 2017.
16. EMA - European Medicines Agency. Midostaurin - EPAR European public assessment report. EMA - European Medicines Agency; 2017.

8 Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<i>Navn:</i>	<i>Udpeget af:</i>
Jan Maxwell Nørgaard	FORMAND LVS/Dansk Hæmatologisk Selskab
Marianne Tang Severinsen	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Ehm Andersson Galijatovic eag@medicinraadet.dk Tlf.: 21 34 06 81	Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø Mail: medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Fagudvalgs koordinator:</i> Anette Pultera Nielsen apn@medicinraadet.dk Tlf.: 21 34 09 77	
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Ehm Andersson Galijatovic, Gedske Thomsen, Jan Odgaard-Jensen, Ole Nørgaard, Anette Pultera Nielsen og Annemette Anker Nielsen.	

9 Bilag 2 GRADE evidensprofiler

9.1 Cochrane Risk of Bias

Stone 2017	?	?	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

I Stone et al. 2017 er der gjort rede for, at der er foregået randomisering 1:1 i blokke af 6 stratificerede på subtype af FLT3-mutationer. Yderligere detaljer om, hvordan randomiseringen er foretaget, mangler. Dette giver unclear risk. Der er ikke redegjort for allocation concealment, hvilket også giver unclear risk. Det er beskrevet, at studiet er dobbeltblindet, men detaljer omkring, hvem der er blindet, mangler. Det er vurderet, at dette giver anledning til lav risiko for bias, idet de fleste outcomes er mindre følsomme for blinding. Der vurderes at være lav risiko for bias ved incomplete outcome data og selective reporting. Der er tilfredsstillende balance ved baseline karakteristika. Ingen andre risici er observeret.

Samlet set vurderes der at være lav risiko for bias.

9.2 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af midostaurin

Question: Midostaurin compared to placebo for akut leukæmi

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	midostaurin	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95% CI)		
median overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	-/360	-/357	HR 0,78 (0,63 to 0,97)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
5års overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	184/360 (51,1 %)	154/357 (43,1 %)	RR 1,18 (1,01 to 1,39)	77 more per 1.000 (from 4 more to 117 more) ^e	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
0											-	CRITICAL
komplet remission												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious	serious ^b	none	244/360 (67,8 %)	216/357 (60,5 %)	RR 1,12 (1,00 to 1,25)	90 more per 1.000 (from 0 fewer to 185 more) ^d	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Sygdomsfri overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	-/0	-/0	HR 0,66 (0,52 to 0,85)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
andel der får grad 3-4-5 AEs i vedligeholdelsesfasen												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	50/120 (41,7 %)	41/85 (48,2 %)	RR 0,86 (0,64 to 1,17)	68 fewer per 1.000 (from 174 fewer to 82 more) ^e	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	midostaurin	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95% CI)		
andel der ophører pga. bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	11/360 (3,1 %)	5/357 (1,4 %)	RR 2,18 (0,77 to 6,22)	17 more per 1.000 (from 3 fewer to 73 more) ^e	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Transplantationsrate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	101/360 (28,1 %)	81/357 (22,7 %)	RR 1,24 (0,96 to 1,59)	96 more per 1.000 (from 16 fewer to 236 more) ^f	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
TRM dag 100												
0											-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. kun et studie ligger til grund for vurderingen af effekt for midostaurin. Det er usikkert om fremtidige studier vil ændre på estimatet for effekten. Derfor nedgraderes for inkonsistens

b. da der kun et studie som ligger til grund for vurderingen af effekt for midostaurin er det uklart om den totale variation er reflekteret. Derfor nedgraderes for imprecision

d. beregnet via komparatoreventraten i Danmark 75 %

e. beregnet via placeboeventraten i RATIFY

f. beregnet via komparatoreventraten i Danmark 40 %