

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

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

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

Dokumentoplysninger

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

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

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 26. november 2019

Indhold

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

1 Lægemedelinformationer

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

2 Forkortelser

AML: Akut myeloid leukæmi

ARR: Absolut risiko reduktion

CI: Konfidensinterval

EMA: *European Medicines Agency*

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

EPAR: *European public assessment report*

FLT3 FMS-relateret tyrosinkinase 3

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

HR: *Hazard ratio*

ITD: Intern tandemduplikation

ITT: *Intention-to-treat*

MKRF: Mindste klinisk relevante forskel

OR: *Odds ratio*

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

RR: Relativ risiko

SAE: *Serious adverse events*

SMD: *Standardised mean difference*

TKD: Tyrosinkinasedomæne

3 Formål

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

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

4 Baggrund

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

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

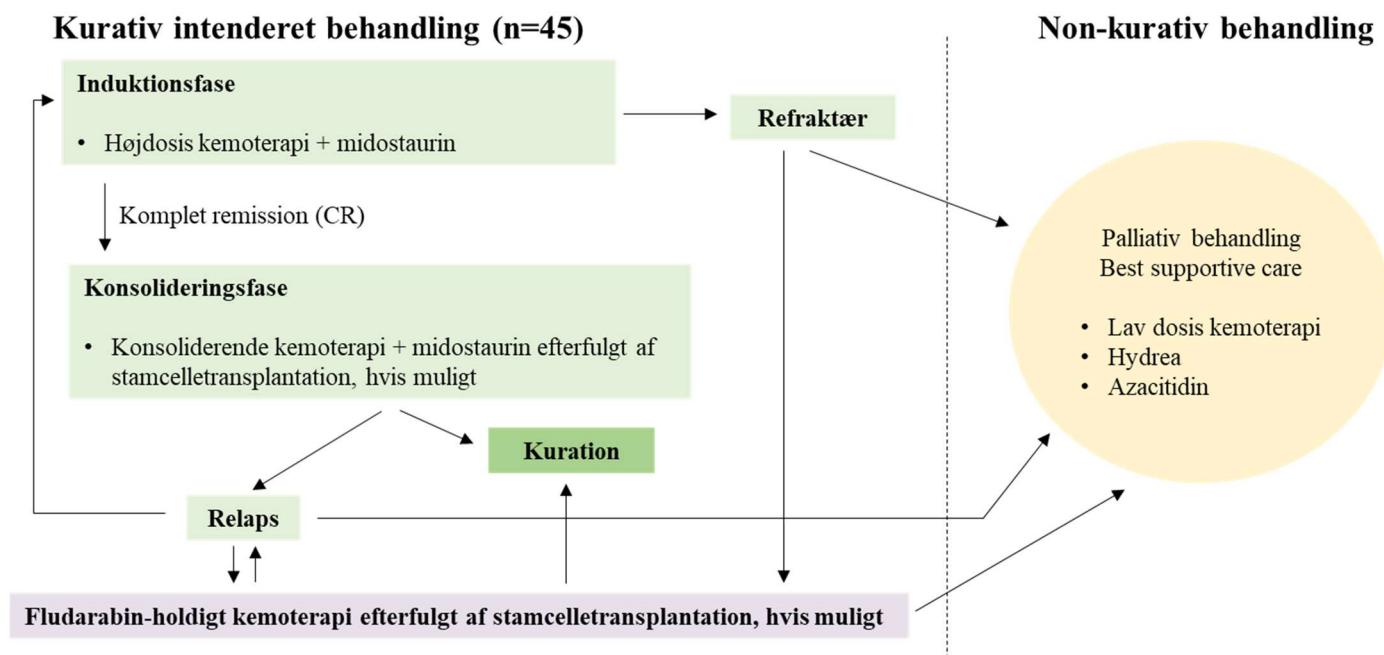
4.1 AML med FLT3-mutationer

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

4.2 Nuværende behandling

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

FIGUR 1: BEHANDLING AF AML MED FLT3-MUTATIONER



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

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

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

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

Refraktær AML

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

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

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

Relaps af AML

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

Incidens og prognose for refraktær AML og AML i relaps

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

4.3 Gilteritinib

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

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

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

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

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

5 Kliniske spørgsmål

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

Population

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

Intervention

120 mg gilteritinib kontinuerligt oralt én gang dagligt som monoterapi.

Komparator

Salvage kemoterapi.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

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

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

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

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

Der ønskes længst mulig opfølgningstid*.

Kritiske effektmål

Overlevelse (overall survival)

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

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

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

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

Vigtige effektmål

Komplet remission efterfulgt af transplantation

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

Livskvalitet

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

Bivirkninger og uønskede hændelser

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

5.3 Litteratursøgning

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

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

MEDLINE (via PubMed)

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

CENTRAL (via Cochrane Library)

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

6 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7 Andre overvejelser

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

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

Cytogenetisk risikostratificering

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

Tidligere midostaurinbehandling

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

Tidligere stamcelletransplantation

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

Lav- vs. højintensiv kemoterapi

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

8 Referencer

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

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

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

*Har ikke deltaget i denne vurdering.

Medicinrådets sekretariat

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

10 Versionslog

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