

# 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 tyrosinase. 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:

Førstelingebehandling 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 dekadere.

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/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> ("3+10). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie induktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> ("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-mutation og *wild-type* NPM1 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/ m<sup>2</sup>, 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/ m<sup>2</sup>, 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 aktuel 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/m<sup>2</sup> + Cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> (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 m<sup>2</sup>, 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	Medicinerådets 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 Medicinerådets 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-mutert 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 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.

## 7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at midostaurin til AML 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.



## 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 <a href="mailto:eag@medicinraadet.dk">eag@medicinraadet.dk</a> Tlf.: 21 34 06 81	Medicinrådet Dampfærgevej 27-20 2100 København Ø Mail: <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Fagudvalgs koordinator:</i> Anette Pultera Nielsen <a href="mailto:apn@medicinraadet.dk">apn@medicinraadet.dk</a> 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							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/360	-/357	<b>HR 0,78</b> (0,63 to 0,97)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
5års overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	184/360 (51,1 %)	154/357 (43,1 %)	<b>RR 1,18</b> (1,01 to 1,39)	<b>77 more per 1.000</b> (from 4 more to 117 more) <sup>e</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
0											-	CRITICAL
komplet remission												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious	serious <sup>b</sup>	none	244/360 (67,8 %)	216/357 (60,5 %)	<b>RR 1,12</b> (1,00 to 1,25)	<b>90 more per 1.000</b> (from 0 fewer to 185 more) <sup>d</sup>	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Sygdomsfri overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	-/0	-/0	<b>HR 0,66</b> (0,52 to 0,85)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
andel der får grad 3-4-5 AEs i vedligeholdelsesfasen												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	50/120 (41,7 %)	41/85 (48,2 %)	<b>RR 0,86</b> (0,64 to 1,17)	<b>68 fewer per 1.000</b> (from 174 fewer to 82 more) <sup>e</sup>	⊕⊕○○ 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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	11/360 (3,1 %)	5/357 (1,4 %)	<b>RR 2,18</b> (0,77 to 6,22)	<b>17 more per 1.000</b> (from 3 fewer to 73 more) <sup>e</sup>	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Transplantationsrate												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	101/360 (28,1 %)	81/357 (22,7 %)	<b>RR 1,24</b> (0,96 to 1,59)	<b>96 more per 1.000</b> (from 16 fewer to 236 more) <sup>f</sup>	⊕⊕○○ 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 %