

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

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

Indhold

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

Forkortelser

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

1 Formål

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

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

2 Baggrund

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

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

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

2.1 AML med FLT3mutationer

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

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

2.2 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Midostaurin

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

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

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

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

3 Kliniske spørgsmål

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

Population

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

Intervention

Midostaurin i tillæg til kurativt regime:

- Induktionsbehandling (1-2 cyklusser): Cytarabin ($200 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$, dag 1–7) + daunorubicin ($60 \text{ mg/m}^2 \text{ IV}$, dag 1–3) + midostaurin ($50 \text{ mg } 2\text{x/dag}$, dag 8–21)

Herefter ved CR:

- Konsolideringsbehandling (4 cyklusser): Højdosering cytarabine ($3 \text{ g/m}^2/\text{dag}$, to doser per dag, dag 1, 3, og 5) + midostaurin ($50 \text{ mg } 2\text{x/dag}$, dag 8–21)

Herefter som mono-vedligeholdelse i 12 måneder:

- Midostaurin ($50 \text{ mg } 2\text{x/dag}$, dag 8–21)

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

Komparator

Kurativt regime i Danmark

Det kurative regime består af:

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

Herefter ved CR:

- Konsolideringsbehandling:
<60 år (2 cyklusser): Højdosering cytarabin ($3 \text{ g/m}^2/\text{dag}$, to doser per dag, dag 1, 3, og 5)
>60 år (1 cyklus): Højdosering cytarabin ($2 \text{ g/m}^2/\text{dag}$, to doser per dag, dag 1, 3, og 5)

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

Effektmål

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

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

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

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

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

3.2 Valg af effektmål

Kritiske effektmål

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

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

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

Vigtige effektmål

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

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

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

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

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

Transplantationsrate defineres som den andel af patienter, der modtager en knoglemarvstransplantation også kaldet en stamcelletransplantation. Det vurderes at være et vigtigt effektmål, da stamcelletransplantation er et kurativt behandlingstilbud til AML patienter med FLT3mutationer.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 procentpoint i andelen af patienter, der modtager stamcelletransplantation, er klinisk relevant.

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

Mindre vigtige effektmål

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

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

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

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Midostaurin (Rydapt)	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.
Kurativt regime i DK	

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

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

5 Databehandling/analyse

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

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

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

6 Referencer

1. Rekommendation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukemi (AML). 2015.
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Mar 20;35(9):934–46. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.2208>
3. Statistik om akut myeloid leukemi [Internet]. 2016. Available from: <https://www.cancer.dk/akut-leukaemi-all-aml/statistik-akut-leukaemi/statistik-akut-myeloid-leukaemi/>.
4. Society. L and L. 2005-2011, Blood cancer 5-year survival rate [Internet]. Available from: <http://www.lls.org/http%3A//llsorg.prod.acquia-sites.com/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics#Leukemia>
5. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;358(18):1909–18. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=18450602&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1056/NEJMoa074306>
6. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2017 May

- 11];111(5):2776–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957027>
7. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Ebert BL, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel Hartmut. *Blood*. 2017;129(4):424–48.
 8. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3 -ITD – positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014;124(23):3441–50.
 9. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, Ribera JM, Tormo M, Duarte R, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood*. 2013;121(14):2734–8.
 10. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia* [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2017 May 11];29(3):548–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092141>
 11. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008;111(5):2776–84.
 12. EMA approval of midostaurin (Rydapt) [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004095/smops/Positive/human_smop_001172.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
 13. Bienz M, Ludwig M, Mueller BU, Leibundgut EO, Ratschiller D, Solenthaler M, et al. Risk Assessment in Patients with Acute Myeloid Leukemia and a Normal Karyotype. *Clin Cancer Res*. 2005;11(4):1416–24.
 14. Coombs CC, Tallman MS, Levine RL. Molecular therapy for acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2016 May 1;13(5):305–18. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrclinonc.2015.210>
 15. Medicinrådet metodehåndbog v.1.1 [Internet]. 2017. Available from: <http://www.medicinraadet.dk/media/4267/ad-pkt-9-metodehaandbog-for-nye-laegemidler.pdf>
 16. EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* (New York). 1990;16(3):199–208.
 17. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2007 Dec 21;5:70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154669>.

Fagudvalgsmedlemmer

Medicinrådets fagudvalg vedrørende Akut Leukæmi

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

Medicinrådets sekretariat

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