

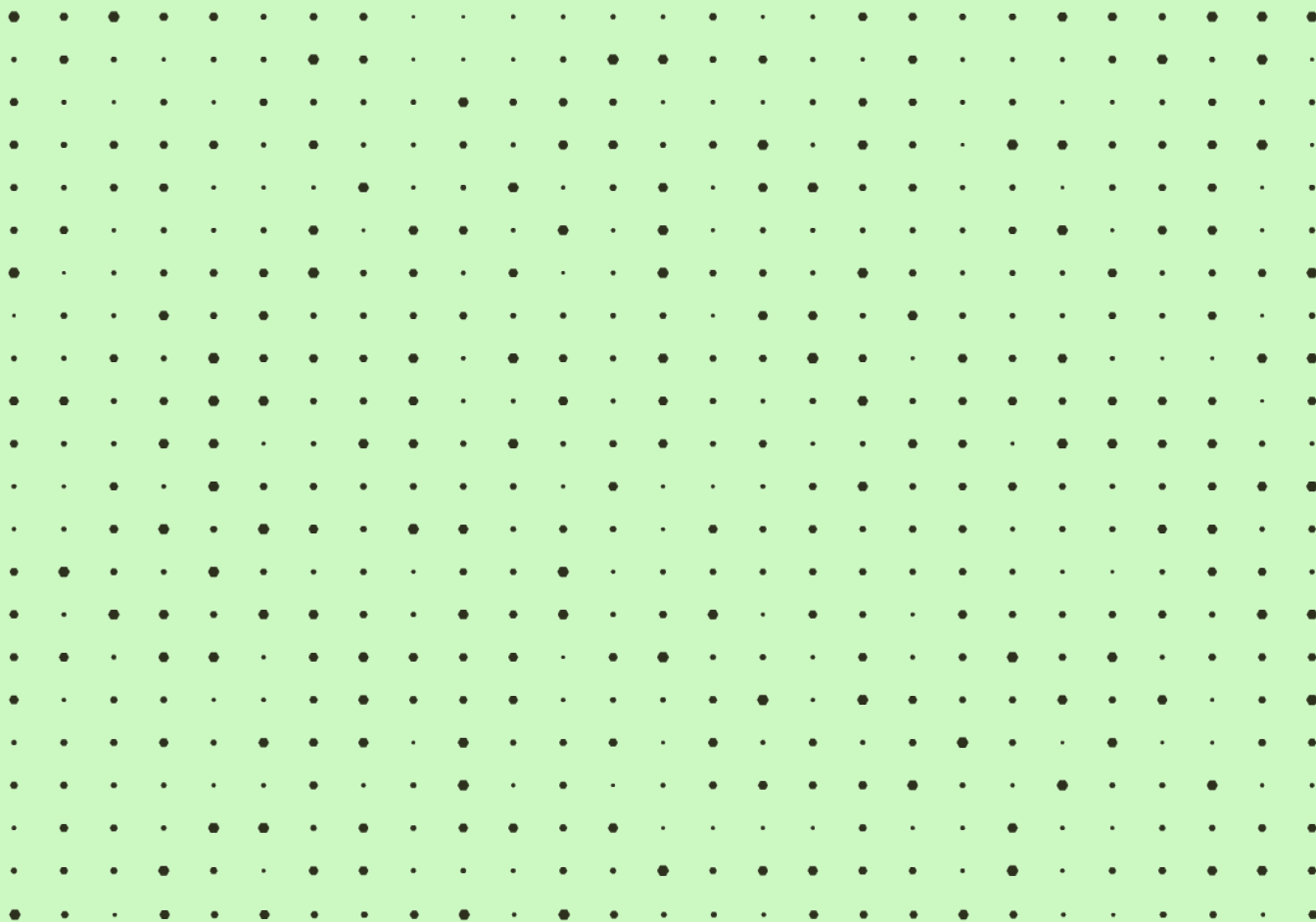
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

# Gilteritinib (Xospata)

Til behandling av FLT3 - mutert refraktær eller residiverede akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon

ID2019\_095 Oppdatert vurdering

26.09.2024



# Innhold

<b>Innhold</b> .....	<b>2</b>
<b>1 Bakgrunn</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Oppsummering av Legemiddelverkets tidligere metodevurdering</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Bruk av gilteritinib i Norge</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Kort oppsummering av kliniske data i opprinnelig metodevurdering</b> .....	<b>9</b>
<b>5 Oppdaterte resultater fra ADMIRAL studien og betydning for opprinnelig metodevurdering</b> .....	<b>11</b>
<b>6 Status for andre pågående studier med gilteritinib</b> .....	<b>13</b>
<b>7 Konklusjon</b> .....	<b>14</b>
<b>Referanser</b> .....	<b>14</b>

# 1 Bakgrunn

## Problemstilling

Oppdatert metodevurdering av legemiddelet Xospata (gilteritinib) i henhold til beslutning 26.04.2021 for ID2019\_095. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har oppsummert og vurdert nye effektdata fra studien som dannet grunnlag for den tidligere metodevurderingen av gilteritinib (Xospata) til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML).

## Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.04.2021)

1. Det er usikkerhet om langtidseffekt av behandling med gilteritinib (Xospata) ved FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML) og det fattes derfor en betinget beslutning.
2. Gilteritinib (Xospata) innføres til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML).
3. Det skal gjøres en ny vurdering etter senest to år. Legemiddelfirmaet må levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn som grunnlag for en ny vurdering i Beslutningsforum for nye metoder.
4. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
5. Legemiddelet kan tas i bruk fra 01.06.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Legemiddelverket (nå DMP) leverte i 2021 en hurtig metodevurdering av av gilteritinib (Xospata) til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML) (1). Det ble konkludert med usikkerhet om langtidseffekt av behandling med gilteritinib (Xospata) og Beslutningsforum valgte å gjøre innføringen betinget, dvs. at en ny vurdering basert på bl.a oppdatert effektdokumentasjon skulle gjennomføres etter 2 år (2). Revurderingen tar utgangspunkt i oppdatert dokumentasjon innsendt av Astellas. Den opprinnelige vurderingen var i hovedsak basert på data fra den kliniske studien ADMIRAL med median oppfølgingstid på 17,8 måneder (datakutt september 2018). I tillegg hadde DMP også tilgang på OS data fra et senere datakutt (september 2019).

Revurderingen baserer seg på effektdata fra ADMIRAL fra et datakutt i september 2020 med en median oppfølgingstid i studien på 37,1 måneder. Astellas har også sendt inn noe forbruksstatistikk for gilteritinib i Norge, Sverige og Finland og en oversikt over pågående kliniske studier med gilteritinib.

For Xospata ble det innvilget fornyet markedsføringstillatelse (MT) nå i juni 2024, fem år etter opprinnelig MT, og denne er gitt med ubegrenset gyldighet.

## 2 Oppsummering av Legemiddelverkets tidligere metodevurdering

### Xospata (gilteritinib)

Xospata gis oralt i tablettform. Gilteritinib hemmer enzymet FLT3, et enzym som vanligvis kontrollerer vekst og celledeling av hvite blodceller. Hos pasienter med FLT3-mutasjon er enzymet overaktivt og stimulerer til for hyppig vekst og deling av disse cellene. Ved å hemme FLT3-enzymet hindrer gilteritinib vekst av hvite blodceller, som igjen reduserer vekst og spredning av kreftsykdommen.

### Pasientgrunnlag i Norge

Det anslås at det vil være om lag 10-15 pasienter per år som får residiv av AML eller er refraktære og som også har FLT3 mutasjoner og er egnet for behandling med gilteritinib.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har beregnet at FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 19 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Pasienter som har FLT3 mutasjoner og som har fått tilbakefall av AML eller der tidligere behandling ikke har gitt effekt (residiverende eller refraktær AML) har spesielt dårlig prognose, og for denne pasientgruppen er behandlingsalternativet i dag ulike regimer med kjemoterapi eller palliativ behandling. Avhengig av pasientens alder, tidligere behandlinger ved AML og respons på ny behandling, vil noen pasienter være aktuelle for behandling med allogen stamcelletransplantasjon (HSCT).

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet er basert på en fase 3, randomisert studie i voksne pasienter som har FLT3 mutert, refraktær eller residiverende AML (ADMIRAL). Behandling med gilteritinib ble sammenliknet med høy- og lavintensiv kjemoterapi. Behandling med gilteritinib økte median overlevelse (primært endepunkt) statistisk signifikant sammenlignet med standard kjemoterapi fra 5,6 til 9,3 måneder (HR 0,679; 95% KI 0,527, 0,875;  $p < 0,001$  (datakutt september 2019)). Oppfølgingsdata for totaloverlevelse (OS) er fortsatt umodne, spesielt for pasienter som har gjennomgått HSCT og generelt har en bedre prognose.

En litt større andel av pasientene som fikk gilteritinib gjennomgikk påfølgende allogen stamcelletransplantasjon (HSCT) sammenliknet med de som fikk kjemoterapi (hhv. 25,5% og 15,3%). I undergruppen av pasienter i gilteritinib armen som gjennomgikk transplantasjon fortsatte de fleste behandling med gilteritinib også etter transplantasjon, og i godkjent preparatomtale åpnes det for å fortsette behandling etter transplantasjon. Siden pasientene ikke ble randomisert mht. å gjenoppta behandling med gilteritinib etter HSCT, er det vanskelig å vurdere om det er en tilleggseffekt av å fortsette med gilteritinib som vedlikeholdsbehandling etter transplantasjon.

### Sikkerhet

De vanligste bivirkningene med gilteritinib rapportert i studien var anemi, febril nøytropeni og feber. I kjemoterapi-armen var de mest vanlige bivirkningene anemi, febril nøytropeni og hypokalemi. Alvorlige bivirkninger oppsto hos 83,3 % av pasientene i gilteritinib-armen og hos 31,2 % av pasientene i kjemoterapi-armen. Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 som forekom hyppigere i gilteritinib-armen sammenlignet med kjemoterapi var bl.a anemi, febril nøytropeni, hyper- og hypotensjon og forhøyede leverfunksjonsverdier.

Gilteritinib ble gitt kontinuerlig til progresjon eller toksisitet, mens flertallet av pasientene i kjemoterapi-armen avsluttet behandlingen etter 2. sykluser og eksponeringsvarighet var derfor lengre i gilteritinib-armen sammenlignet med kjemoterapi (median 18 uker i gilteritinib-armen sammenliknet med 4 uker i den kombinerte kjemoterapiarmen). Forskjellig behandlingstid og oppfølging bidrar til ulikheter i rapportering av bivirkninger.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderte innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mente var mest sannsynlig (hovedanalysen) var følgende:

**Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse 2021.** Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Gilteritinib	Salvage-kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 065 636	667 864	1 397 772
Totale QALYs	2,062	1,324	0,739
Totale leveår	2,632	1,706	0,925
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 892 323
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 510 625

Merkostnad for gilteritinib sammenliknet med kjemoterapi er ved å bruke maksimal AUP (uten mva.):  
1 892 323NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).  
1 510 625 NOK per vunnet leveår.

Resultater er basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på ett eller flere av legemidlene i analysen.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerte at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for gilteritinib (pris)
- Andel pasienter som gjennomgår HSCT i begge behandlingsarmer
- Dødelighetsratio for kurerte pasienter
- Ekstrapolering av effekt for pasienter behandlet med gilteritinib
- Livskvalitetsvekten for pasienter i helsestadiet «AML langtidsoverlevende»
- Gjennomsnittsalder

### Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Xospata (gilteritinib) vil ha en årlig budsjettkonsekvens på ca. 24 millioner NOK (maksimal AUP inkludert mva.) i det femte budsjettåret.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Xospata (gilteritinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 25 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

**Legemiddelverkets vurdering**

Den største usikkerheten i analysen er knyttet til framskrivningen av langtidsoverlevelse og den samlede OS gevinsten for pasienter som blir behandlet med gilteritinib. Dette inkluderer usikkerhet rundt hvor mange flere pasienter som vil kunne gjennomføre allogene stamcelletransplantasjon etter behandling med gilteritinib sammenliknet med kjemoterapi, og langtidsoverlevelsen og livskvaliteten hos disse pasientene. Usikkerheten i framskrivning av langtidsoverlevelse, tidspunkt for antatt kurasjon samt usikkerhet knyttet til pasientenes livskvalitet er belyst i ulike scenarioanalyser.

Det antas at mange av pasientene som er aktuelle for gilteritinib i klinisk praksis vil være behandlet med andre FLT3 inhibitorer (midostaurin). Analyser i undergrupper med pasienter som tidligere hadde fått FLT3 inhibitor gir ikke grunnlag for å anta at effekten er vesentlig endret sammenliknet med de som ikke hadde fått slik behandling, men det er usikkerhet i analysene siden det var få pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med en FLT3 inhibitor.

Betydningen av å fortsette med gilteritinib som vedlikeholdsbehandling etter gjennomført stamcelletransplantasjon er ikke belyst i denne metodevurderingen. Begrensninger i studiedesignet gjør det vanskelig å vurdere hvor stor del av den totale overlevelsesgevinsten i studien som eventuelt skyldes behandling med gilteritinib etter transplantasjon. Den helseøkonomiske analysen tar hensyn til at en andel pasienter får vedlikeholdsbehandling i samsvar med studien både mht. total behandlingsvarighet av gilteritinib og mht. effekt på overlevelse.

### 3 Bruk av gilteritinib i Norge

Gilteritinib ble innført fra 1. juni 2021. I nasjonalt handlingsprogram for behandling av refraktær sykdom ved FLT3 mutasjon anbefales gilteritinib fremfor kjemoterapi. I retningslinjene nevnes også kombinasjonen azacitidin/venetoklaks som et alternativ hos pasienter med primært refraktær og tilbakefall av AML brukt som bro til allogene stamcelletransplantasjon. Det påpekes at denne kombinasjonen ikke er vurdert av nye metoder for denne indikasjonen, men at det kan søkes om bruk via fagdirektør. Det oppgis at azacitidin/venetoklaks har noe dårligere effekt hos undergruppen av pasienter med påvist FLT3-ITD mutasjon men at det ikke er gjort noen sammenligning mellom gilteritinib og behandling med azacitidin/venetoklaks (3).

Astellas oppgir at fra siste kvartal 2019 har flertallet av *nydiagnostiserte* FLT3 - muterte AML pasienter i Norge blitt behandlet gjennom inkludering i den kliniske studien HOVON 156. HOVON 156 er en fase III-studie med gilteritinib vs. midostaurin i kombinasjon med standard induksjonskjemoterapi av daunorubicin og cytarabin og høydose cytarabin brukt som konsolidering hos pasienter med FLT3 - mutert AML. Fem universitetssykehus i Norge deltar i studien: Oslo, Stavanger, Trondheim, Tromsø og Bergen. Det oppgis på nettsidene til HOVON at inklusjon av pasienter i denne studien stoppet i juni 2023 (4). Midostaurin, som også er en FLT3 hemmer, er innført i Norge for AML ved tilsvarende bruksområde<sup>1</sup> som i HOVON 156 studien.

I tillegg til bruk i den kliniske studien HOVON 156, hvor kostnader til gilteritinib studiemedisin dekkes av Astellas, har det vært noe bruk av gilteritinib i Norge siden innføringen i 2021. DMP har hentet ut oppdaterte slagstall for Xospata (gilteritinib) fra Farmalogg, presentert i tabellen under.

Tabell 1 Omsetning av Xospata i Norge 2021-2024 - Farmalogg

År	Styrke, antall tabletter per pakning	Antall pakninger	Omsetning NOK (Maksimalpris inkl. mva. x antall pakn.)	DDD	Antall resepter
2021	40 mg, 84 stk	15	3 369 663	420	12
2022	40 mg, 84 stk	16	3 594 307	448	15
2023	40 mg, 84 stk	50	11 232 210	1400	43
2024*	40 mg, 84 stk	44	9 884 345	1232	39

\*Salget er frem til og med 08.08.2024

**Dosering:** Anbefalt startdose av gilteritinib er 120 mg gilteritinib (tre tabletter på 40 mg) én gang daglig.

<sup>1</sup> ID2017\_025 Midostaurin (Rydapt) Behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi.

Indikasjon: I kombinasjon med standard kjemoterapi som induksjonsbehandling (daunorubicin og cytarabin) og konsolideringsbehandling (høydose cytarabin), og for pasienter med komplett respons etterfulgt av monoterapi midostaurin som vedlikeholdsbehandling, hos voksne med nylig diagnostisert AML med FLT3-mutasjon.

Behandlingen skal fortsette til pasienten ikke lenger har noen klinisk nytteverdi av gilteritinib, eller til uakseptabel toksisitet forekommer. Dersom responsen uteblir (pasienten ikke når komplett remisjon (CR) eller komplett remisjonsrate med delvis hematologisk recovery (CRh)) etter 4 ukers behandling, kan dosen økes til 200 mg (fem 40 mg tabletter) én gang daglig, dersom dette tolereres eller er klinisk begrunnet (5).

Legemidlet er også refundert i andre land i Norden. Astellas har levert data for omsetning av Xospata i Norden i perioden 2019-2022. DMP har nå hentet inn oppdaterte omsetningstall fra IQVIA fra perioden 2020-2024, vist i tabellen under.

Tabell 2 Number of Xospata packs (40 mg, 84 pieces) sold in the Nordic countries in 2021-2024

	2021	2022	2023	2024*
<b>Norway</b>	10	17	49	45
<b>Sweden</b>	25	130	113	84
<b>Finland</b>	24	34	57	55

Source: IQVIA sales data. \* Data from January - August included.

Astellas har ikke levert inn noe data på behandlingsvarighet eller doseintensitet ved bruk av gilteritinib i norsk klinisk praksis eller i andre nordiske land og DMP har heller ikke kartlagt dette.

#### DMP's vurdering:

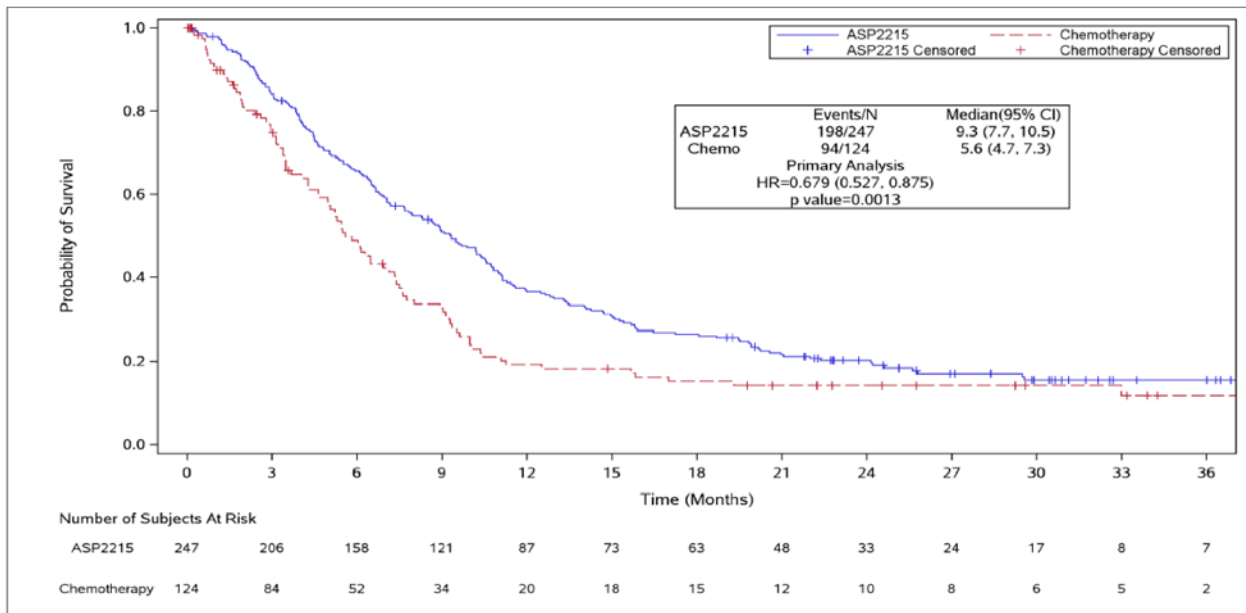
Data fra Farmalogg viser at det er begrenset bruk i Norge av gilteritinib utenom kliniske studier. I 2023 var det omsatt 50 pakninger. DMP har ikke tilgang på data for behandlingsvarighet, doseintensitet eller antall pasienter som behandles i norsk klinisk praksis. Hvis det antas at de fleste pasienter behandles med 120 mg daglig med en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på ca. 180 dager, i samsvar med gjennomsnittlig daglig dose og behandlingsvarighet i den kliniske studien, tilsvarer forbruket i 2023 behandling av 7-8 pasienter.

En del pasienter i Norge ble inkludert i HOVON 156 studien i perioden 2019 til juni 2023 og dette forbruket av gilteritinib er ikke inkludert i statistikken fra Farmalogg. Studien inkluderte nydiagnostiserte pasienter som fikk enten gilteritinib eller midostaurin i kombinasjon med høyintensiv kjemoterapi hvor en del av pasientene fortsetter med legemidlene som vedlikeholdsbehandling. Denne pågående kliniske studien har sannsynligvis bidratt til begrenset bruk av gilteritinib under det innførte bruksområdet (FLT3 mutert R/R AML). Bruk av midostaurin for nydiagnostiserte AML pasienter og muligens også off-label bruk av kombinasjonen venetoklaks/azactidin ved R/R AML kan også bidratt til begrenset bruk av gilteritinib.



## 4 Kort oppsummering av kliniske data i opprinnelig metodevurdering

Data fra opprinnelig datakutt rapporterte inntil 33 måneder etter randomisering med en median oppfølgingstid på 17,8 måneder. Astellas sendte inn en oppdatert modell i løpet av metodevurderingen med et datakutt fra september 2019. Hovedoppdateringer i den helseøkonomiske analysen inkluderte nyere data på totaloverlevelse, overlevelse etter allogene stamcelletransplantasjon og gjennomsnittlig behandlingsvarighet.



Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse i ADMIRAL-studien, ITT populasjonen, datakutt september 2019 (fra Legemiddelverkets metodevurdering 2021 (1))

Tabell 3 Totaloverlevelse i ADMIRAL studien, datakutt september 2019 (1)

Outcomes	Gilteritinib (N=247)	Salvage chemotherapy (N=124)
Overall Survival, median months (95% CI)	9.3 (7.7, 10.5)	5.6 (4.7, 7.3)
Overall Survival Rate % (95%CI)		
6 months	65.5 (59.2, 71.1)	48.9 (39.3, 57.8)
12 months	36.6 (30.6, 42.7)	19.2 (12.4, 27.2)
24 months	20.3 (15.4, 25.7)	14.2 (8.3, 21.6)

### Transplantasjonsrate

Andelen som gjennomgikk påfølgende transplantasjon var 25.5% (63/247) i gilteritinib armen og 15.3% (19/124) i kjemoterapi armen. Blant pasienter i gilteritinib armen som gjennomgikk transplantasjon etter randomisering fortsatte hovedandelen med gilteritinib også etter transplantasjon (40/63, 63%).

Den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten med gilteritinib i ADMIRAL studien var 181 dager.

For en grundig beskrivelse av studiedata, fremskriving av effekt, vurdering av helseøkonomisk modell og bakgrunn for Legemiddelverkets antagelser i hovdeanalysen fra 2021 henvises det til publisert metodevurdering (1).

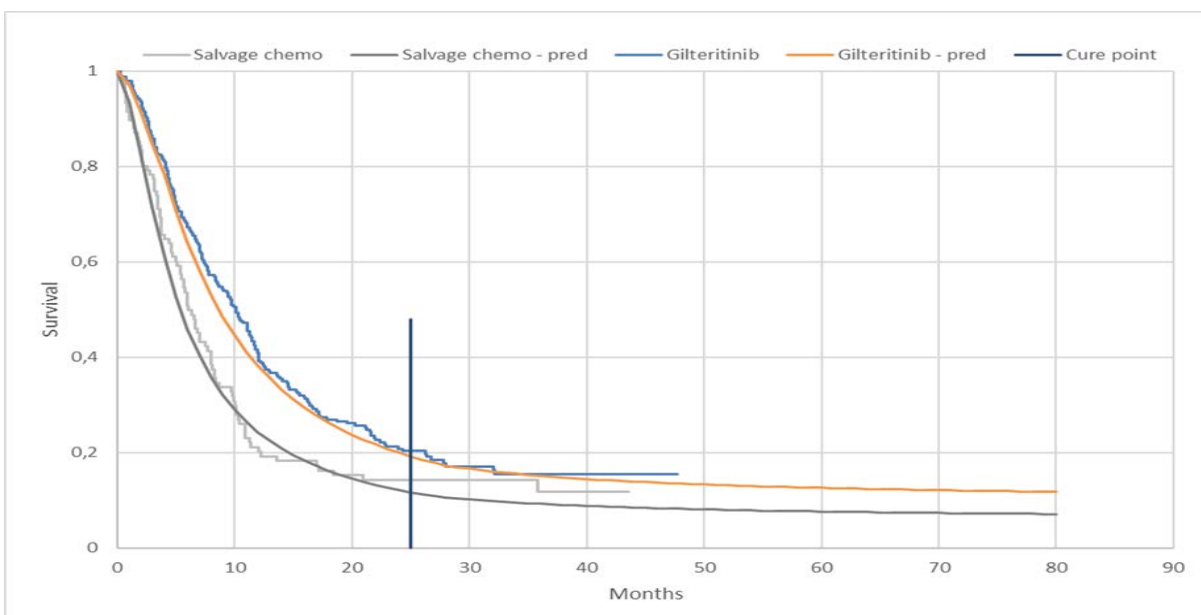
Den største usikkerheten i analysen var knyttet til fremskrivingen av langtidsoverlevelse og den samlede OS gevinsten for pasienter som blir behandlet med gilteritinib. Dette inkluderer usikkerhet rundt hvor mange flere pasienter som vil kunne gjennomføre allogene stamcelletransplantasjon (HSCT) etter behandling med gilteritinib sammenliknet med kjemoterapi, og langtidsoverlevelsen og livskvaliteten hos disse pasientene. Usikkerheten i fremskriving av langtidsoverlevelse, tidspunkt for antatt kurasjon samt usikkerhet knyttet til pasientenes livskvalitet ble belyst i ulike scenarioanalyser.

Legemiddelverket vurderte at fordelene med gilteritinib blir overvurdert i Astellas sin hovedanalyse. Astellas modellerte effektresultater stratifisert etter HSCT-status, som kan aksepteres gitt dokumentasjon fra litteraturen (inkludert ADMIRAL studien) som indikerer bedre utfall hos pasienter som fikk HSCT. Valideringen av modellutgangene (dvs. summert OS uten HSCT + OS med HSCT) med observert total OS fra ADMIRAL basert på datakutt i september 2019, viste imidlertid at modellen med Astellas sine antagelser overvurderer OS i gilteritinib-armen og undervurderer OS i kjemoterapi-armen (1).

Legemiddelverkets foretrukne ekstrapolering av OS er vist i Figur 2.

Endringene i Legemiddelverkets hovedanalyse som hadde størst betydning for relativ effekt i den helseøkonomiske modellen var:

- Forutsetningen om kurasjon (generell populasjonsdødelighet økt med en faktor på 1,3 anvendt etter to år) ble akseptert for OS etter HSCT, men ikke for OS uten HSCT.
- Bruk av eksterne data for OS etter HSCT ble ikke akseptert bl.a fordi relevante data fra ADMIRAL var tilgjengelig.
- Bruk av en tilleggsbehandlingseffekt (HR på 0,69) av gilteritinib vedlikeholdsbehandling etter HSCT ble ikke akseptert ettersom OS-kurvene fra ADMIRAL allerede fanger denne effekten.



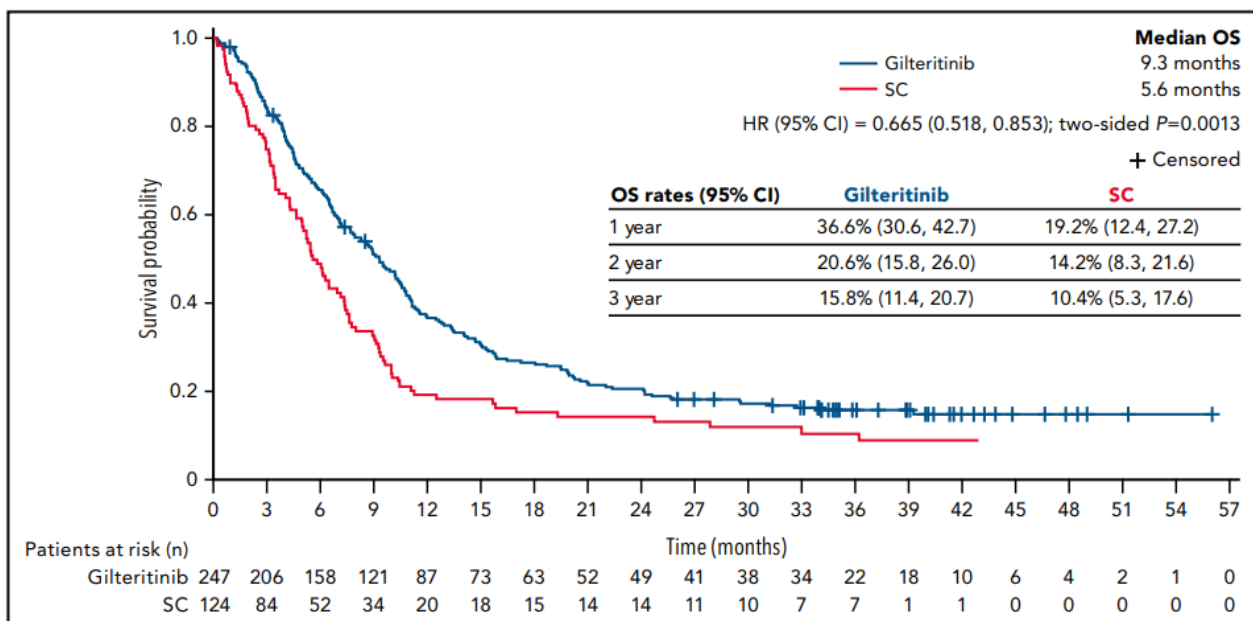
Figur 2 Sammenligning av modell for fremskriving av totaloverlevelse (OS) og observert OS i ADMIRAL (ITT, DCO september 2019) fra Legemiddelverkets hovedanalyse 2021 (1).

## 5 Oppdaterte resultater fra ADMIRAL studien og betydning for opprinnelig metodevurdering

I henhold til betinget beslutning i Bestillerforum i august 2021 har Astellas levert oppdatert effektdokumentasjon i desember 2022, dvs. innen fristen for ny vurdering. Under følger en oppsummering av hovedfunnene fra den pivotale kliniske studien ADMIRAL som forelå på tidspunktet for Legemiddelverkets opprinnelige metodevurdering, med de viktigste antagelsene som ble gjort mht. fremskrivning av totaloverlevelse. Nyere studieresultater basert på median 37,1 måneders oppfølging presenteres, inkludert en vurdering av hvordan resultatene vil påvirke Legemiddelverkets hovedanalyse fra 2021.

Det er publisert resultater fra ADMIRAL studien basert på det siste datakuttet med to års lengre oppfølgingstid. Forfatterne av publikasjonen oppgir at hensikten med en oppdatert analyse var å se på langsiktig effekt av gilteritinib, i tillegg til å karakterisere pasientene i gilteritinibarmen som fortsatt var i live og uten tilbakefall  $\geq 2$  år, samt å evaluere forekomsten av bivirkninger spesielt knyttet til fortsatt behandling med gilteritinib utover 1 år (6).

Oppdaterte Kaplan-Meier kurver for totaloverlevelse og oppdaterte overlevelsesrater ved 1, 2 og 3 år er vist i figuren under.



Figur 3 OS in patients with R/R FLT3 AML, ITT population (6)

Basert på resultater fra siste datakutt (20.09.2020) ble det i ITT populasjonen rapportert 203 (203/247) og 97 (97/124) dødsfall i hhv gilteritinibarmen og kjemoterapiarmen.

**Transplantasjonsrate:** Andelen som hadde gjennomgått påfølgende stamcelletransplantasjon var økt med en pasient til totalt 64/247 (25,9%) i gilteritinibarmen og var uendret (15,3%, 19/124) i kjemoterapiarmen. Blant pasienter i gilteritinibarmen som fikk HSCT-post randomisering fortsatte hovedandelen med gilteritinib også etter transplantasjon (40/64, 62,5%). Median varighet av behandling med gilteritinib for disse pasientene var 9,7 måneder (Inter Quartile Range (IQR), 1,69-28,3 måneder).

Totalt var 49 av 247 pasienter i gilteritinib armen i live  $\geq 2$  år og av disse var 26 pasienter i live uten tilbakefall, hvorav 18 pasienter gjennomgikk HSCT under studien og 16 restartet behandling med gilteritinib etter stamcelletransplantasjon.

Blant pasienter i gilteritinib armen som var i live  $\geq 2$  år uten tilbakefall var en stor andel  $< 65$  år ved inklusjon i studien (84,6% n= 22 av 26), preselektert (før randomisering) for høyintensiv kjemoterapi (76,9%; n=20 av 26) og hadde ikke tidligere fått behandling med midostaurin eller sorafenib (96,1%; n= 25 av 26).

#### Sikkerhet:

Artikkelforfatterne oppgir at det ikke var noen nye vesentlige sikkerhetssignaler knyttet til behandling med gilteritinib som dukket opp i løpet av det andre behandlingsåret; Det gjenstår imidlertid en liten risiko for sent oppståtte hjertehendelser, leverdysfunksjon og GI-hendelser. Sammenlignet med første året med behandling med gilteritinib falt den totale forekomsten av bivirkninger (andel pasienter på behandling med gilteritinib med rapporterte bivirkninger) i løpet av det andre behandlingsåret (6).

DMP har ikke etterspurt noen fullstendig oversikt over oppdaterte sikkerhetsdata. Xospata fikk fornyet MT i juni 2024 og det er ingen vesentlige endringer i sikkerhetsinformasjonen i den oppdaterte preparatomtalen for Xospata (5).

#### **DMP's vurdering av nye data og betydning for tidligere metodevurdering:**

DMP mener at de oppdaterte resultatene for totaloverlevelse støtter opp under de tidligere resultatene. Med lengre oppfølgingstid sees en tydeligere separasjon i KM kurvene i de to behandlingsarmene også etter 2 år, og resultatene støtter tidligere antagelser om at behandling med gilteritinib ved FLT3 mutert R/R AML gir en overlevelsesgevinst som opprettholdes over tid for noen pasienter.

De oppdaterte resultatene er i samsvar med fremskrivningene i Legemiddelverkets hovedanalyse i den opprinnelige metodevurderingen (Figur 2, «Gilteritinib predicted» og «Salvage predicted»); De estimerte overlevelsesratene etter 3 år basert på Legemiddelverkets fremskrivning var hhv. 15% i gilteritinib armen og 9% i kjemoterapiarmen, noe som sammenfaller godt med de oppdaterte KM kurvene i ADMIRAL studien (Figur 3).

I DMP's analyse ble det antatt at pasienter som fikk HSCT og fortsatt var i live etter 2 år uten tilbakefall i studien var langtidsoverlevende/«kureret», men at de hadde en noe høyere bakgrunns mortalitet (et standardisert dødelighetsforhold (SMR) på 1,3) sammenliknet med generell aldersjustert befolkning. En utføring på overlevelseskurven for disse pasientene mellom 2 og 3 år og en antatt «kurasjon» etter den tid, støttes av nyere oppfølgingsdata. Legemiddelverkets fremskrivning medførte en liten reduksjon i overlevelse også utover 3 år i begge behandlingsarmer med en forskjell i overlevelse mellom armene som «stabiliserer» seg på ca. 5%. Oppdaterte studiedata med en sammenlikning av forskjeller i OS på tvers av armene utover 3 år vurderes fortsatt som usikkert, siden det er få pasienter igjen under oppfølging i begge armer og fordi oppfølgingsdata ikke har blitt samlet inn like systematisk for alle pasienter i komparatorarmen. DMP vurderer at nye oppfølgingsdata styrker resultatene og antagelsene i hovedanalyse i den opprinnelige metodevurderingen og at det ikke er noe grunnlag for å justere fremskrivningene av totaloverlevelse.

#### Betydningen av stamcelletransplantasjon og påfølgende vedlikeholdsbehandling med gilteritinib

Andel pasienter som fikk transplantasjon ble rapportert å være tilsvarende som ved forrige datakutt; 25,9 % gjennomgikk transplantasjon i gilteritinib armen og 15,9 % i kjemoterapiarmen. Ved tidligere dialog med medisinske fageksperter kommenterte de at generelt blir transplantasjon regnet som eneste potensielle kurative behandling for R/R AML og at sannsynligheten for langtidsoverlevelse/kurasjon uten transplantasjon må ansees som minimal. Gevinsten i langtidsoverlevelse av gilteritinib sammenliknet med kjemoterapi drives i hovedsak av at noen flere pasienter oppnår en initiell behandlingsrespons med gilteritinib som gjør at de kan gjennomføre allogen stamcelletransplantasjon (HSCT).

Betydningen av å fortsette med gilteritinib som vedlikeholdsbehandling etter gjennomført stamcelletransplantasjon ble ikke belyst i den opprinnelige metodevurderingen. Hovedandelen av pasienter i gilteritinibarmen som fikk HSCT-post randomisering fortsatte behandlingen etter transplantasjon (40/63, 63 %), men begrensninger i studiedesignet gjorde det vanskelig å vurdere hvor stor del av den totale overlevelsesgevinsten som eventuelt skyldes behandling med gilteritinib etter transplantasjon. De oppdaterte resultatene gir ikke noe ytterligere grunnlag for å tallfeste påvirkningen HSCT eller vedlikeholdsbehandling med gilteritinib etter HSCT har på den totale overlevelsen, og dermed ikke grunnlag for å endre antagelser i den opprinnelige hovedanalysen. Basert på de nye oppfølgingsdataene er det imidlertid gjort en beskrivelse av pasientene i gilteritinibarmen som var i live  $\geq 2$  år uten tilbakefall (26 av totalt 247). Det trekkes frem at en stor andel var  $< 65$  år ved inklusjon i studien og at de var preselektert for å kunne tåle høyintensiv kjemoterapi. Blant disse 26 pasientene gjennomgikk de fleste HSCT i studieperioden (18 pasienter) etter at de initielt hadde fått god effekt av gilteritinib. Det oppgis at 16 av de 18 som gjennomførte HSCT restartet behandling med gilteritinib etter transplantasjon (6).

Det oppgis ikke noen nye resultater mht. behandlingsvarighet med gilteritinib i studien annet enn for pasienter som gjennomgikk HSCT og restartet gilteritinib.

## 6 Status for andre pågående studier med gilteritinib

Tabell 4 Oversikt over pågående studier med gilteritinib (kilde: Astellas)

Study	Country	Study Number	Study Design	Expected EU MA submissions
<i>Newly Diagnosed, Intensive Chemotherapy-eligible</i>				
Phase III (HOVON156)	EU	NCT03836 209 PrE0905	Phase III study of gilteritinib vs. midostaurin in combination with standard chemotherapy of daunorubicin and cytarabine during induction and high-dose cytarabine consolidation in patients with FLT3 acute myeloid leukaemia (AML)	1 <sup>st</sup> quarter 2025

**Abbreviations:** 1L = first-line; AML = acute myeloid leukaemia; CR = complete remission; FLT3 = FMS-like tyrosine kinase 3; HIC = high-intensity chemotherapy; HSCT = haematopoietic stem cell transplant; MA = Marketing Approval

I HOVON 156 studien er også pasienter fra Norge inkludert (omtalt under Kap 3). Studien omfatter bruk av gilteritinib tidligere i sykdomsforløpet enn ved R/R AML. Foreløpig har gilteritinib godkjent MT kun for indikasjonen FLT3-mutert R/R AML og per i dag er det ikke sendt inn anmodning om metodevurdering for nye indikasjoner.

## 7 Konklusjon

DMP vurderer at de nye oppfølgingsdataene for totaloverlevelse i ADMIRAL studien samsvarer godt med fremskrivningene som Legemiddelverket la til grunn i den helseøkonomiske analysen fra 2021. Nye oppfølgingsdata styrker resultatene i hovedanalysen i den opprinnelige metodevurderingen.

Det er ikke levert data som kan belyse behandlingsvarighet av gilteritinib i klinisk praksis, og rapporterte resultater basert på lengre oppfølgingstid i den kliniske studien inkluderer ikke nye relevante data på behandlingsvarighet. Det er derfor ikke grunnlag for å justere behandlingsvarigheten med gilteritinib i hovedanalysen i den opprinnelige metodevurderingen.

Det ble ikke rapportert noen nye sikkerhetssignaler knyttet til behandling med gilteritinib i løpet av den forlengede oppfølgingstiden. For Xospata er det innvilget fornyet markedsføringstillatelse (MT) nå i juni 2024, fem år etter opprinnelig MT, og denne er gitt med ubegrenset gyldighet. Det er ingen vesentlige endringer i sikkerhetsinformasjonen i den oppdaterte preparatomtalen for Xospata (5).

Forbruket av gilteritinib i Norge har vært begrenset siden legemiddelet ble innført i 2021 med en omsetning per 8. august 2024 på ca.10 millioner NOK basert på maksimal AUP inkludert mva.

Direktoratet for medisinske produkter, 26-09-2024

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Hilde Røshol	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Saksutreder	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

## Referanser

1. Statens legemiddelverk. ID2019\_095 Hurtig metodevurdering for gilteritinib (Xospata) ved behandling av FLT3 mutert refraktrær eller residiverende akutt myelogen leukemi. 2021 [Tilgjengelig fra: [https://www.nyemetoder.no/492c09/siteassets/documents/rapporter/id2019\\_095\\_gilteritinib\\_xospata\\_aml-med-flt3-mutasjon\\_slv\\_hurtig-metodevurdering\\_offentlig-versjon.pdf](https://www.nyemetoder.no/492c09/siteassets/documents/rapporter/id2019_095_gilteritinib_xospata_aml-med-flt3-mutasjon_slv_hurtig-metodevurdering_offentlig-versjon.pdf)]
2. Protokoll Beslutningsforum for nye metoder 26.04.2021 [Tilgjengelig fra: [https://www.nyemetoder.no/49e895/siteassets/documents/beslutninger/beslutningsforum-26042021\\_protokoll.pdf](https://www.nyemetoder.no/49e895/siteassets/documents/beslutninger/beslutningsforum-26042021_protokoll.pdf)]
3. Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 17. april 2024). [Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram.>]
4. HOVON 156. [Tilgjengelig fra <https://hovon.nl/en/trials/ho156>]
5. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale: Xospata (gilteritinib) [Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/xospata-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/xospata-epar-product-information_no.pdf)]
6. Perl et al. (2022). Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. Blood, 3366-3375.