



# Quizartinib til andrelinjebehandling av akutt myelogen leukemi (AML)

Type metode: Legemiddel

Område: Blod; Kreft

Virkestoffnavn: Quizartinib

Handelsnavn:

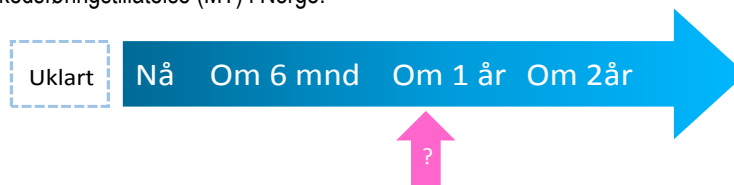
ATC-kode: L01XE (proteinkinasehemmere)

MT søker/innehaver: Daiichi Sankyo (1)

Finansieringsansvar: Sykehus

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) både i Europa og i USA (1).

## Beskrivelse av den nye metoden

Ved akutt myelogen leukemi (AML) er de normale mekanismene for celledeling og cellevekst endret. Mutasjoner i genene som koder for et protein kalt FMS-relatert tyrosinkinase 3 (FLT3) medvirker til ukontrollert cellevekst, og er et av de vanligste genetiske avvikene som sees ved AML. Quizartinib hemmer enzymer av typen klasse III reseptor tyrosinkinaser, deriblant FLT3, og bremser den ukontrollerte fremveksten av kreftceller (2). Quizartinib forventes brukt i andrelinjebehandling av AML-pasienter med spesifikke mutasjoner i FLT3, kalt FLT3-ITD, hvor sykdommen har kommet tilbake etter standard kjemoterapibehandling (relapsert sykdom) eller i tilfeller som ikke svarer på standard behandling (refraktær sykdom) (3).

Quizartinib er formulert som tabletter og administreres peroralt en gang daglig.

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte celledelingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Som regel fremstår ikke noen klar årsak for utviklingen av AML, men det er kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cellegift eller sigarett røyking kan være medvirkende faktorer (4,5).

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling. Intern tandemduplikasjon (ITD) i FLT3-genet er ofte assosiert med dårligere prognose (5). Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (5). 20-25% av pasientene er positive for FLT3-ITD (6), altså om lag 30-40 nye pasienter hvert år i Norge. Det er usikkert hvor mange av disse som vil være aktuelle for andrelinjebehandling med quizartinib, men pasientantallet vil være lavt.

## Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av AML, oppdatert i 2019 (5). Behandlingen består i hovedsak av: 1) induksjonsbehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, hvor målet er å oppnå tilbakegang av sykdommen, 2)

konsoliderende behandling, med mål om å eliminere gjenværende sykdom og redusere antall kreftceller til et så lavt nivå at lengre tids sykdomsfri overlevelse kan være mulig, og 3) behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom.

Ved tilbakefall eller refraktær sykdom (svarer ikke på standard behandling), kan ulike kjemoterapiregimer beskrevet i retningslinjene forsøkes, valgt utfra alder, komorbiditet og sykdomsforløp. For denne gruppen av pasienter vil som regel allogen stamcelletransplantasjon være eneste mulighet for kurasjon, og målet med øvrig behandling er gjerne å oppnå tilbakegang av sykdommen for å kunne bli aktuell for transplantasjon (5).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert flere bestilte/ pågående norske metodevurderinger av andre virkestoffer for behandling av AML (se Nye metoder [ID2016\\_074](#), [ID2017\\_025](#), [ID2017\\_087](#), [ID2018\\_063](#) og [ID2019\\_003](#)). Følgende kan antas å være mest relevant for denne metoden: [ID2016\\_074](#) Vosaroxin (Qinpres) for kombinasjonsbehandling av residiv og refraktær AML og [ID2017\\_025](#) Midostaurin (Rydapt) til behandling av FLT3-mutert AML, men med annen plassering i behandlingsalgoritmen enn quizartinib.

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Vi har identifisert en pågående internasjonal vurdering av metoden (7)

#### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonal metodevarsel av virkestoffet (3,8)

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥ 18 år med FLT3-ITD-positiv refraktær eller relapsert AML (primær eller sekundært til MDS)  (N=367)	Quizartinib	Konvensjonell kjemoterapi-behandling (lavdose cytarabin, MEC eller FLAG-IDA)	Totaloverlevelse  Sekundært: Hendelsesfri overlevelse	QuANTUM-R <a href="#">NCT02039726</a> Fase 3	Pågående  Forventet avsluttet juli 2019

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

\*\*Standard regime for induksjonsbehandling; daunorubicin/ idarubicin i 3 dager kombinert med cytarabin i 7 dager

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkingsprofil
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	Kommentar SLV: Foreslår å avvente bestilling
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

## Hovedkilder til informasjon

1. Quizartinib: Specialist Pharmacy Service, NHS (oppdatert 06.januar 2019). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/quizartinib/>
2. Quizartinib, PubChem. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quizartinib#section=Top>
3. *Quizartinib - acute myeloid leukaemia: relapsed or refractory: FLT3-internal tandem duplication (ITD) positive – second line.* (2016). Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre
4. Akutt myelogen leukemi, Norsk Elektronisk Legehåndbok (oppdatert 28.desember 2017). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, Helsedirektoratet (IS-2806) (hentet 22.februar 2019). Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>
6. Kindler T et al., FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years, *Blood*, 2010;116(24):5089-102.
7. *Quizartinib for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia [ID1325]*. (09. november 2018). (In development [GID-TA10363]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10363/documents>
8. *Orientering om nyt lægemiddel: Quizartinib.* (20. desember 2018). (Horizon Scanning). København: Amgros.

Dato for første publisering	25.03.2019
Siste oppdatering	25.03.2019