

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID 2019\_095

Gilteritinib til behandling av  
FLT3-mutert refraktær eller  
residiverede akutt myelogen  
leukemi (AML)

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

02-11-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Xospata (gilteritinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Xospata i henhold til bestilling ID2019\_095: Gilteritinib til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas.

### Bakgrunn

Xospata er et legemiddel til behandling av FLT3-mutert AML. Legemidlet gis oralt i tablettform. Den generelle kliniske effekten ved dette bruksområdet er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 10-15 pasienter er aktuelle for behandling med Xospata for denne indikasjonen hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at effekten av gilteritinib er tilstrekkelig godt dokumentert i en randomisert, kontrollert studie som også lå til grunn for markedsføringstillatelsen. I studien fikk de som hadde fått gilteritinib forlenget overlevelse sammenlignet med de som fikk kjemoterapi dvs median totaloverlevelse (OS) var 9,3 måneder for pasientene som fikk gilteritinib og 5,6 måneder for de som fikk kjemoterapi. Det er høy usikkerhet knyttet til overlevelsesgevinsten for pasienter som behandles med gilteritinib og hvor stor andel av pasientene som kan være langtidsoverlevende.

Relevant komparator er vurdert å være ulike regimer med høy- eller lav-intensiv kjemoterapi (FLAG-IDA, MEC, LDAC, azacitidin).

### Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasientpopulasjonen med FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML som behandles med standard kjemoterapi (FLAG-IDA, MEC, LDAC, azacitidin) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 19 QALY.

### Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (apotekenes utsalgspris (AUP) uten mva.) er merkostnad for Xospata sammenlignet med kjemoterapi:

1 892 323 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1 510 625 NOK per vunnet leveår.

Sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for gilteritinib (pris)
- Andel pasienter som mottar behandling med 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**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen totalt for spesialisthelsetjenesten ved å ta i bruk gilteritinib ved behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML vil være ca. 25 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i år fem. Legemiddelverket forventer ingen eller neglisjerbare budsjettkonsekvenser utover spesialisthelsetjenestens totale budsjett. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Xospata (gilteritinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Xospata i henhold til bestilling ID2019\_095: Gilteritinib til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### 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.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. 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.

### 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 sammenliknet 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 tilleggs effekt av å fortsette med gilteritinib som vedlikeholdsbehandling etter transplantasjon.

Pasientpopulasjon og komparator ble vurdert som relevante for norske forhold. I studien var det imidlertid kun 12 % av pasientene som tidligere var behandlet med FLT3 inhibitorer og bare 5,7% hadde fått midostaurin. Midostaurin ble innført i 2019 for pasienter med nydiagnostisert AML og FLT3 mutasjoner og klinikere bekrefter at mange av pasientene som har fått midostaurin vil være aktuelle for behandling med gilteritinib i senere linjer. Undergruppeanalyser basert på ADMIRAL gir ikke grunnlag for å anta at effekten mht. responsrater og overlevelse er vesentlig endret hos pasienter som tidligere har fått FLT3 inhibitor, men datagrunnlaget fra studien for denne pasientgruppen er begrenset. Det er derfor usikkerhet knyttet til om effekten av gilteritinib i klinisk praksis vil være tilsvarende som for totalpopulasjonen i ADMIRAL hos pasienter som tidligere er behandlet med en FLT3 inhibitor.

### **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.

*Legemiddelverket vurderer at ADMIRAL studien er hensiktsmessig og tilstrekkelig som dokumentasjonsgrunnlag for effekt og sikkerhet i metodevurderingen.*

### **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Post-HSCT overlevelse er basert på ADMIRAL-studien i stedet for Evers et al. (2018)
- Tilleggseffekt assosiert med vedlikeholdsbehandling av gilteritinib post-HSCT er fjernet da denne effekten er hensyntatt i post-HSCT basert på ADMIRAL studien
- Ekstrapolering av post-HSCT overlevelse er endret fra generalized gamma til gompertz
- Kurasjon for pasienter som ikke har gjennomgått HSCT er fjernet for begge behandlingsarmene
- Gjennomsnittlig tid til HSCT for begge armene er oppdatert med faktiske gjennomsnittstider observert i ADMIRAL-studien (uten avrunding)
- Gradvis nedgang i helsetap i helsestadiet «HSCT restitusjon» er fjernet til fordel for konstant helsetap i helsestadiet

- Ekstrapolering av «hendelsesfri overlevelse uten HSCT» for kjemoterapi er endret fra log-normal til log-logistic
- Antall oppmøter for poliklinisk medikamentell behandling med LDAC er endret fra 10 til 20 per syklus
- Legemiddelpris for gilteritinib er oppdatert til gyldig maks AUP (uten mva.)
- Svinn er inkludert ved at man antar utlevering av hele pakninger fra apotek, dvs. totalt 8 pakker (à 84 tabletter) per pasient
- Legemiddelkostnader for kjemoterapi er fjernet da disse inngår i inkluderte DRG satser
- Kostnader er oppdatert til å være basert på DRG-koder for 2020

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks 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 maks AUP (uten mva.):  
1 892 323NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).  
1 510 625 NOK per vunnet leveår.

Astellas sin base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Gilteritinib	Salvage- kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	2 056 215	734 399	1 321 816
Totale QALYs	3,215	1,915	1,300
Totale leveår	4,070	2,445	1,625
Merkostnad per vunnet QALY			1 016 926
Merkostnad per vunnet leveår			813 505

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for gilteritinib (pris)
- Andel pasienter som gjennomgår HSCT i begge behandlingsarmer
- Dødelighetsratio for kurerter 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 (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

#### 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 forenklete.

### **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.

Basert på Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for gilteritinib sammenliknet med kjemoterapi ca. 1 890 000 NOK/QALY (maks AUP uten mva.). Alvorlighetsberegningene tilsier et absolutt prognosetap



på ca. 19 QALY. Budsjettvirkningen totalt for spesialisthelsetjenesten ved å ta i bruk giliteritinib vil være ca. 25 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i år fem.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDSFORTEGNELSE .....	10
LOGG .....	12
ORDLISTE .....	13
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>14</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	14
1.2 REFRAKTÆR ELLER RESIDIVERENDE FLT-3 MUTERT AKUTT MYELOGEN LEUKEMI .....	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	15
1.4 BEHANDLING RESIDIVERENDE ELLER REFRAKTÆR AKUTT MYELOGEN LEUKEMI MED FLT3 MUTASJONER.....	15
1.4.1 <i>Behandling med gilteritinib</i> .....	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	16
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	18
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>21</b>
<b>3 PICO.....</b>	<b>26</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	26
3.2 INTERVENSJON .....	28
3.3 KOMPARATOR .....	29
3.4 UTFALLSMÅL .....	31
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	31
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	49
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i> .....	51
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>54</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	54
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	55
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> .....	56
4.2 RESULTATER.....	64

4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i> .....	64
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i> .....	64
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	65
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> .....	68
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	69
6	OPPSUMMERING .....	70
	REFERANSER.....	74
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	76
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	80
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i> .....	80
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> .....	80
	<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad for hele kohorten</i> .....	81
	<i>6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i> .....	82
	<i>6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i> .....	83
	<i>A.2.2 Estimat av utgifter for hele kohorten</i> .....	83
	<i>A.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten</i> .....	84
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	86

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr 2019_095: Gilteritinib til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.*</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Metodevarsling/Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Astellas Pharma Europe B.V.
<b>Preparat:</b>	Xospata
<b>Virkestoff:</b>	Gilteritinib
<b>Indikasjon:</b>	Xospata er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.
<b>ATC-nr:</b>	L01XE54

### Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	09-10-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-11-2019
Klinikere kontaktet for første gang	20-03-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	01-04-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	14-02-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	28-02-2020, 20-03-2020, 24-04-2020
Rapport ferdigstilt:	02-11 -2020
Saksbehandlingstid:	339 dager hvorav 70 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 269 dager.
Saksutredere:	Ania Urbaniak Carlos Vidal Hilde Røshol
Kliniske eksperter:	Håkon Reikvam Yngvar Fløisand

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

\* Bestilling ble oppdatert og justert 06.10.2020. Opprinnelig bestilling: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for gilteritinib til behandling av akutt myeloid leukemi (AML).

## ORDLISTE

---

AIC	Akaike informasjonskriterium
AML	Akutt myelogen leukemi
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
CR	Komplett remisjon
CRc	Strikt komplett remisjon
CUA	Kostnad per QALY-analyse
DRG	Diagnose relatert gruppe
DSA	Deterministisk sensitivetsanalyse
EFS	Hendelsesfri overlevelse
FLAG-IDA	Kombinasjonbehandling med fludarabin, cytarabin, granulocyt koloni stimulerende faktor, og idarubicin
FLT3	fms-relatert tyrosin kinase 3 gen
ITD	intern tandemduplikasjon
G-CSF	Granulocyt koloni-stimulerende faktor
HR	Hazard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
HSCT	Stamcellebehandling (hematopoetisk stamcelle transplantasjon)
ICU	Intensivavdeling
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ISF	Innsatsstyrt finansiering
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan Meier
LDAC	Lavdose cytarabin
LY	Leveår
MAE	Kombinasjonsbehandling med amsacrin, cytarabin og etoposid
MEC	Kombinasjonsbehandling med mitoxantron, etoposid og cytarabin
MVA	Merverdiavgift
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PH	Proposjonal hazard
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R/R AML	Residiverende og/eller refraktær akutt myelogen leukemi
SMR	Standardisert dødelighetsrate

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet.

Astellas har levert en kostnad per QALY-analyse som er basert på ADMIRAL-studien, der gilteritinib sammenlignes med standard kjemoterapi (både lav- og høyintensiv) hos voksne pasienter med refraktær eller residiverende AML med FLT3-mutasjon.

## 1.2 REFRAKTÆR ELLER RESIDIVERENDE FLT-3 MUTERT AKUTT MYELOGEN LEUKEMI

Akutt myelogen leukemi (AML) er heterogen hematologisk sykdom med en karakteristisk overproduksjon av umodne myeloide stamceller (blastceller). For å stille diagnosen AML tas det blod og benmargsprøver for å kartlegge myeloblastenes linjetilhørighet og differensieringsgrad, samt få oversikt over hvilke genetiske avvik som foreligger. Immunfenotyping, samt cytogenetisk og molekylærpatologisk utredning av leukocytter i blod og beinmarg bør skje så raskt som mulig etter diagnose/ved mistanke om AML-diagnose (1).

Mutasjoner i FLT3 genet (fms-relatert tyrosin kinase 3-genet) representerer en av de mest vanlige mutasjonene ved AML og slike mutasjoner finnes hos ca. 30% av AML pasientene ved tidspunkt for diagnose iht. norske retningslinjer (1).

Pasienter med FLT3-ITD mutasjoner har spesielt dårlig prognose med økt risiko for tilbakefall og kortere overlevelse (OS) sammenliknet med pasienter uten denne mutasjonen (2, 3). Pasienter som har FLT3 mutasjoner og som har fått tilbakefall av sykdom (residiv) eller der tidligere behandling ikke har gitt effekt (refraktære) har spesielt dårlig prognose (4). Begrensede data fra en klinisk studie og et pasientregister i Frankrike rapporterer en median OS på hhv 4,5 og 7,5 måneder hos pasienter med R/R AML med FLT3 ITD mutasjoner (5, 6).

### Pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en gruppe sjeldne sykdommer; det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller årlig i Norge. Forekomsten av AML øker med alder og median alder ved diagnosetidspunktet er snaut 70 år og sykdommen er noe hyppigere hos menn enn hos kvinner (1).

Klinikere som Legemiddelverket har konsultert anslår at om lag 10–15 nye pasienter med residiverende eller refraktær FLT3-mutasjonspositiv AML er aktuelle for behandling med gilteritinib hvert år i Norge. Astellas estimerer at ca. 19 pasienter er aktuelle for behandling med gilteritinib 5 år etter eventuell innføring. Ifølge klinikerne kan det antas at alderen for de aktuelle pasientene vil være i samsvar med pasientene som ble inkludert i den kliniske studien med gilteritinib dvs medianalder 62 år (som i studien tilsvarte en gjennomsnittsalder på 59 år).

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med FLT3-positiv refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (R/R AML). Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 19 QALY.

### 1.4 BEHANDLING RESIDIVERENDE ELLER REFRAKTÆR AKUTT MYELOGEN LEUKEMI MED FLT3 MUTASJONER.

#### 1.4.1 Behandling med gilteritinib

- *Indikasjon*  
Indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.
- *Virkningsmekanisme*  
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.
- *Dosering*  
Anbefalt startdose er 120 mg gilteritinib (tre tabletter på 40 mg) én gang daglig.  
Laborietetester, inkludert kreatinfosfokinase, bør vurderes før igangsetting av behandling, på dag 15 og månedlig under behandlingen. Behandlingen skal fortsette til pasienten ikke lenger har noen klinisk nytteverdi av Xospata, eller til uakseptabel toksisitet forekommer. Dersom responsen uteblir (pasienten ikke når CRc) etter 4 ukers behandling, kan dosen økes til 200 mg (fem 40 mg tabletter) én gang daglig, dersom dette tolereres eller er klinisk begrunnet.
- *Bivirkninger*  
Sikkerheten ved Xospata ble vurdert hos 319 pasienter med residiverende eller refraktær AML, som har mottatt minst én dose av 120 mg gilteritinib. De vanligste bivirkningene med gilteritinib var økt nivå av kreatinfosfokinase i blodet (93,4 %), økt nivå av alanin-aminotransferase (ALAT) (82,1 %), økt nivå av aspartat-aminotransferase (ASAT) (80,6 %), økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet (68,7 %), diaré (35,1 %), fatigue (30,4 %), kvalme (29,8 %), forstoppelse (28,2 %), hoste (28,2 %), perifert ødem (24,1 %), dyspné (24,1 %), svimmelhet (20,4 %), hypotensjon (17,2 %), smerter i ekstremiteter (14,7 %), asteni (13,8 %), artralgi (12,5 %) og myalgi (12,5 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var diaré (4,7 %), økt nivå av ALAT (4,1 %), dyspné (3,4 %), økt nivå av ASAT (3,1 %) og hypotensjon (2,8 %). Andre klinisk signifikante alvorlige bivirkninger omfattet differensieringssyndrom (2,2 %), forlenget QT-intervall i elektrokardiogram (0,9 %) og posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (0,6 %).

For nærmere informasjon om gilteritinib henvises det til preparatomtalen (7).

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Det foreligger Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer som er revidert i 2020 (1). Handlingsprogrammet angir ingen behandlingsretningslinjer som er spesifikke for refraktær eller residiverende (R/R) AML med FLT3-mutasjon.

Ved nylig diagnostisert AML består behandlingen av intensiv induksjonsbehandling; for pasienter opp til 65 år brukes en kombinasjon av cytarabin og anthracyklin dvs. daunorubicin 90 mg/ m<sup>2</sup> daglig i 3 dager eller idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> daglig i 3 dager begge kombinert med cytarabin 200 mg/ m<sup>2</sup> kroppsoverflate/døgn som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn. Noe lavere dosering gis til pasienter i alderen 66-80 år. Alternative høyintensive kombinasjonsregimer av cytostatika til induksjonsbehandling av pasienter med AML inkluderer MEC<sup>1</sup>, FLAG-Ida<sup>2</sup> og MAE<sup>3</sup>.

Midostaurin (Rydapt) ble innført i 2019 og skal brukes i et regime sammen med høyintensiv kjemoterapi. Retningslinjene oppgir ingen spesifikke anbefalinger om bruk av midostaurin annet enn at det kan bli aktuelt å vurdere som et tredje medikament i induksjonsbehandlingen hos pasienter med FLT3 mutasjoner og som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert bekrefter at midostaurin nå gis som standardbehandling sammen med høyintensiv kjemoterapi/induksjonskurer hos pasienter som har FLT3 ITD og/eller FLT3 TKD mutasjoner.

Pasienter i første remisjon etter induksjonsbehandling tilbys konsolideringsbehandling, dvs. behandling med gjentatte cytostatikakurer, alternativt vil de gjennomgå allogen stamcelletransplantasjon.

#### **Behandling av primær refraktær sykdom og residiv av AML opp til 65–70 år (1):**

- Alternativer for behandling av residiv under pågående behandling eller innen 9–12 måneder etter avsluttet behandling:
  - Induksjonsbehandling med alternativt kombinasjonsregime av cytostatika (Evidensgrad C)
  - Alternativt allogen stamcelletransplantasjon uten at man har oppnådd komplett remisjon (Evidensgrad C)

---

<sup>1</sup> Mitoxantron, etoposid, cytarabin.

<sup>2</sup> Fludarabin, cytarabin, G-CSF, Idarubicin.

<sup>3</sup> Amsakrin, cytarabin, etoposid.



- Allogen stamcelletransplantasjon som konsolidering etter oppnådd remisjon. (Evidensgrad A)
- Palliativ behandling (Evidensgrad D)
- Residiv mer enn 9–12 måneder etter avsluttet behandling:
  - Induksjonsbehandling med anthracyklin/cytarabin (Evidensgrad C)
  - Allogen SCT som konsolidering ved oppnådd remisjon (Evidensgrad C)
  - Alternativt vurdere allogen stamcelletransplantasjon uten oppnådd remisjon (Evidensgrad B)

**Anbefaling, behandling av pasienter som ikke kan få intensiv terapi** er at alle pasienter skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika. Azacitidine eller cytarabin kan benyttes som sykdomstabiliserende terapi.

#### **Høydose cytostatikaterapi ved primær refraktær sykdom.**

Om lag 20–35 % av pasienter under 65 år oppnår ikke komplett remisjon på første induksjonskur. Disse pasientene bør som andre induksjonskur ha en kombinasjonsterapi som inkluderer intermedier dose cytarabin (det vil si FLAG-Ida eller MEC).

**Primær refraktær sykdom** defineres som ikke oppnådd komplett remisjon etter to intensive induksjonskur. Ut fra en individuell vurdering av den enkelte pasient må man da avgjøre om man skal forsøke videre behandling for å oppnå komplett remisjon. Det er ikke allmenn enighet om hvilket terapiregime som er best i en slik situasjon. I praksis vil det i aldersgruppen under 65–70 år som oftest bli aktuelt å forsøke å indusere remisjon, men da med et annet regime enn cytarabin-anthracyklin. Følgende alternativer kan være aktuelle: MAE kur (M5A5E5), MEC eller FLAG-Ida.

Pasienter med primært refraktær sykdom kan vurderes for allotransplantasjon uten å ha oppnådd komplett remisjon.

#### **Residiv under pågående konsolideringsterapi**

Pasienter som får residiv under pågående konsolideringsbehandling eller i løpet av få måneder etter at denne er avsluttet, har svært dårlig prognose. Dersom man i samråd med pasienten vil forsøke å indusere remisjon er regimene M5A5E5, MEC eller FLAG-Ida aktuelle å bruke dersom de ikke er gitt tidligere. Palliativ behandling med transfusjoner, antibiotika ved infeksjoner, og lav-toksiske cytostatika-kombinasjoner med sikte på å bremse sykdommen er ofte det beste alternativet.

#### **Residiv etter avsluttet konsolideringsbehandling**

Ved residiv som oppstår mer enn 9–12 måneder etter avsluttet behandling kan man prøve det opprinnelige induksjonsregimet med anthracyklin og cytarabin (vurdert mht maksimaldose samt risiko for kardiotoksisitet). Pasienter som får residiv i løpet av de første 9 måneder etter avsluttet behandling vil sjelden oppnå remisjon på det opprinnelige induksjonsregimet, og man kan da velge ett av regimene som er nevnt under primært refraktær sykdom hvis disse ikke er gitt tidligere.

#### **Residiv etter allogen stamcelletransplantasjon**

Pasienter med residiv etter allogen stamcelletransplantasjon har en alvorlig prognose. Behandling i denne situasjonen er avhengig av tid fra transplantasjonen til residiv og om pasienten har manifest transplantat mot vert-sykdom (GVDH). For noen pasienter med remisjon minst 6-12 måneder etter transplantasjon og

hvor det er fravær av GVHD kan man vurdere ny transplantasjon hvis man oppnår komplett hematologisk remisjon etter ny induksjonsbehandling. For pasienter med komorbiditet, kortere remisjonsvarighet etter transplantasjon eller som ikke er i remisjon kan donor-lymfocyt infusjoner (DLI) være et alternativ hvis pasienten ikke har GVHD.

For pasienter som opplever residiv etter langvarig remisjon, men som ikke er aktuelle for re-transplantasjon eller DLI, kan ny induksjonskur vurderes etter de samme retningslinjer som for andre residivpasienter. Disse pasienten vil ikke kunne kureres og intensjonen vil være å forsøke å oppnå en ny langvarig remisjon.

#### **Behandling av residiv hos pasienter over 65–70 år (1)**

Intensiv kjemoterapi vil her ofte ha liten effekt og ofte vil pasienten være best tjent med ikke-intensiv eller palliativ behandling. Unntak kan være pasienter som har vært i remisjon lenger enn ett år, som er i god allmenntilstand uten komorbiditet. Man bør da spesielt vurdere å bruke regimer uten antracykliner.

Alle pasienter som ikke kan få intensiv terapi skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika. Azacitidine eller cytarabin kan benyttes som sykdoms-stabiliserende terapi.

#### **1.4.3 Komparator**

Ved behandling av pasienter med residiverende eller refraktær AML er det flere aktuelle behandlingsalternativer, avhengig av pasientens alder, komorbiditeter etc. For pasienter under 65-70 år er høyintensiv induksjonsbehandling med MEC, FLAG-Ida eller MAE aktuelt, alternativt en ny runde med regimet som ble benyttet ved første induksjonsbehandling.

For eldre pasienter (> 65-70 år) og for andre som ikke kan motta høyintensiv kjemoterapi er behandling med lavdose cytarabin eller azacitidin aktuelt, eller evt. palliativ behandling.

Spesielt for de som gjennomgår høy intensiv kjemoterapi vil det for noen pasienter være aktuelt å gjennomgå påfølgende stamcelletransplantasjon.

I den innsendte helseøkonomiske analysen er MEC, FLAG-Ida og lavintensiv cytarabin eller azacitidin benyttet som komparator. Derfor er kun disse regimene beskrevet mer utdypende under.

#### **Behandling med kjemoterapi (MEC, FLAG –IDA, lavintensiv cytarabin eller azacitidin)**

Høyintensiv kjemoterapi:

##### **MEC (mitoksantron, etoposid, cytarabin) (8, 9)**

*Virkningsmekanisme:*

Mitoksantron- Binder seg til DNA og interfererer trolig med topoisomerase II

Etoposid- Hemmer av topoisomerase II. Cytostatisk effekt i S- og G2-fase av cellesyklus

Cytarabin – omtalt under LDAC under

*Dosering:*

8 mg/m<sup>2</sup> mitoksantron, 100 mg/m<sup>2</sup> etoposid og 1000 mg/m<sup>2</sup> cytarabin én gang daglig i.v. i 5 dager (dag 1 til og med 5). Behandlingsvarighet med regimer med høy intensiv kjemoterapi er maks 2 sykluser.

*Bivirkninger:*

Mitoksantron- Hjertetoksisitet, tumorlysesyndrom, hematologisk toksisitet.

Etoposid- Akutte infusjonsreaksjoner, Hematologisk toksisitet.

Cytarabin- omtalt under LDAC.

**FLAG-Ida (fludarabin, cytarabin, idarubicin) (8, 10)***Virkningsmekanismer:*

Fludarabin- Hemmer DNA-polymerase og flere andre enzymer. Inkorporeres også i DNA.

Idarubicin- Hemmer topoisomerase II og skader DNA. Kraftig cytotoxisk.

Cytarabin – omtalt under LDAC under.

*Dosering:*

-300 mikrog/m<sup>2</sup> granulocytstolonstimulerende faktor én gang daglig s.c. i 5 dager (dag 1 til og med 5)

-30 mg/m<sup>2</sup> fludarabin én gang daglig i.v. i 5 dager (dag 2 til og med 6)

-2000 mg/m<sup>2</sup> cytarabin én gang daglig i.v. i 5 dager (dag 2 til og med 6)

-10 mg/m<sup>2</sup> idarubicin én gang daglig i.v. i 3 dager (dag 2 til og med 4)

Behandlingsvarighet med regimer med høy intensiv kjemoterapi er maks 2 sykluser

*Bivirkninger:*

Fludarabin- CNS påvirkning, immunologiske reaksjoner, tumorlysesyndrom, hematologisk toksisitet

Idarubicin- Gastrointestinale (stomatitt, mukositt), hjertetoksisitet, tumorlysesyndrom, hematologisk toksisitet.

Cytarabin- omtalt under LDAC.

Lavintensiv kjemoterapi:**Azacitidin (11)**

*Indikasjon:* Behandling av voksne som ikke kvalifiserer for hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

-AML med 20-30 % blaster og multilineær dysplasi i henhold til WHO-klassifisering,

-AML med > 30 % margblaster i henhold til WHO-klassifiseringen.

*Virkningsmekanisme:*

Det antas at azacitidin utøver sine antineoplastiske effekter ved flere mekanismer, inkludert cytotoxiskitet mot abnorme hematopoetiske celler i benmargen og hypometylering av DNA. De cytotoxiske effektene av azacitidin kan være et resultat av flere mekanismer, inkludert hemming av DNA, RNA og proteinsyntese, inkorporering i RNA og DNA og aktivering av veier for DNA-skade.

*Dosering:*

75 mg/m<sup>2</sup> azacitidin én gang daglig s.c. eller i.v. i 7 dager (dag 1 til og med 7)

Det anbefales at pasienter behandles med minimum 6 sykluser. Behandlingen bør fortsettes så lenge

det er fordelaktig for pasienten eller til sykdommen forverres.

#### *Bivirkninger:*

##### *Voksen populasjon med AML, MDS og CMML (20-30 % margblaster)*

De vanligste alvorlige bivirkningene notert i den pivotale studien inkluderte febril nøytropeni (8,0 %) og anemi (2,3 %). De mest vanlige rapporterte bivirkninger var hematologiske reaksjoner (71,4 %) inkludert trombocytopeni, nøytropeni og leukopeni, gastrointestinale hendelser (60,6 %) inkludert kvalme, oppkast eller reaksjoner på injeksjonsstedet (77,1 %).

##### *Voksen populasjon AML $\geq$ 65 år (> 30 % margblaster)*

De vanligste alvorlige bivirkningene ( $\geq$  10 %) notert i pivotalt studie i behandlingsarmen med azacitidin inkluderte febril nøytropeni (25,0 %), pneumoni (20,3 %) og pyreksi (10,6 %).

De mest vanlige rapporterte ( $\geq$  30 %) bivirkningene var gastrointestinale hendelser (41,9 %), kvalme (39,8 %) og diaré (36,9 %), generelle reaksjoner på administrasjonsstedet inkludert pyreksi (37,7 %) og hematologiske hendelser inkludert febril nøytropeni (32,2 %) og nøytropeni (30,1 %).

#### **Lav dose cytarabin (LDAC)**

20 mg cytarabin to ganger daglig subkutant (s.c.) eller intravenøst (i.v.) i 10 dager (dag 1 til og med 10), eventuelt gjentatt hver 4-6 uke. Behandlingen med LDAC tolereres oftest bra og kan gis poliklinisk (1, 12).

Informasjon hentet fra preparatomtale for Cytarabin (11, 13)

- *Indikasjon*  
Til induksjon av remisjon ved akutt myelogen leukemi hos voksne og til annen akutt leukemi hos voksne og barn.
- *Virkningsmekanisme*  
Cytarabin, en pyrimidinnukleosidanalogue, er et antineoplastisk middel som hemmer syntesen av deoksyribonukleinsyre. Det har også antivirale og immunsuppressive egenskaper
- *Dosering*  
Intensiteten av doseringsregimene varierer. Bare generelle anbefalinger er gitt, da akutt leukemi nesten utelukkende behandles med kombinasjoner av cytostatika.
- *Bivirkninger*  
Den viktigste toksiske effekten av cytarabin er benmargssuppresjon med leukopeni, trombocytopeni, anemi, megaloblastose og redusert antall retikulocytter. Mindre alvorlig toksisitet omfatter kvalme, oppkast, diare og abdominalsmerter, oral sårdannelse og nedsatt leverfunksjon.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Effekt og sikkerhet i den helseøkonomiske analysen er basert på en direkte sammenliknende randomisert, kontrollert klinisk studie, hvor behandling med gilteritinib ble sammenlignet med kjemoterapi. Astellas har ikke gjennomført systematiske litteratursøk for å identifisere andre relevante studier av gilteritinib, og argumenterer med at litteratursøk ikke er relevant siden data som inngår i den helseøkonomiske analysen er basert på den direkte sammenliknende studien som ligger til grunn for MT. Legemiddelverket vurderer at det er lite sannsynlig at det finnes andre svært relevante studier for en slik selektert pasientpopulasjon og godtar derfor at det ikke er utført et litteratursøk.

I den helseøkonomiske analysen benyttes flere andre publiserte studier som grunnlag for å estimere langtids-overlevelse og hendelsesfri overlevelse (EFS) bl.a. hos pasienter som gjennomgår stamcelletransplantasjoner. Disse studiene er omtalt nærmere i Kap 3.4.

### Oversikt over relevante, innsendte studier:

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen (se Tabell 3)

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

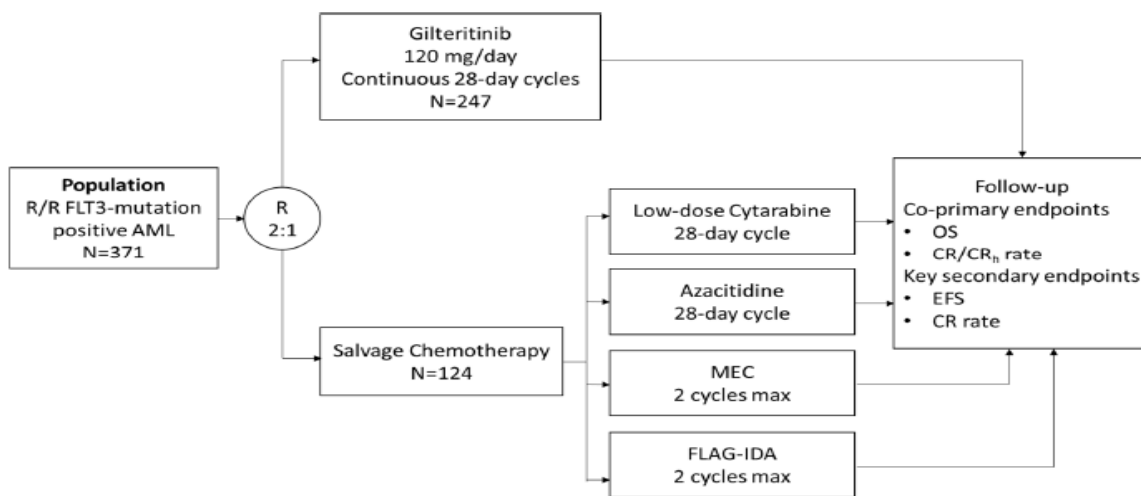
Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>Studie 1 (ADMIRAL)</b>	Pasienter $\geq 18$ år med FLT3 mutert AML, refraktære til induksjonsbehandling eller med tilbakefall etter remisjon på ett tidligere behandlingsregime	Gilteritinib 120 mg/dag oralt, kontinuerlig behandling.  N=247	Kjemoterapi <ul style="list-style-type: none"> <li>Lavdose cytarabine 20mg to ganger daglig SC/IV i 10 dager, gjentatte sykluser</li> <li>Azacitidine 75mg/m<sup>2</sup> daglig SC/IV i 7 dager, gjentatte sykluser</li> <li>MEC IV i 5 dager, maks 2 sykluser</li> <li>FLAG-IDA IV i 5 dager, maks to sykluser</li> </ul> N= 124	<b>OS</b> (totaloverlevelse) <b>CR/CRh<sup>4</sup></b> var ko-primært endepunkt i første interimsanalyse	<b>PFS</b> (progresjonsfri overlevelse) <b>EFS</b> (Event-fri overlevelse) <ul style="list-style-type: none"> <li><b>CR</b> (Komplett remisjonsrate)</li> <li><b>LFS</b> (Leukaemia-fri overlevelse)</li> <li>Varighet av remisjon (<b>DOR</b>)</li> <li>Komplett remisjonsrate med delvis hematologisk recovery (<b>CRh</b>)</li> <li>Kompositt komplett remisjonsrate (<b>CRc</b>)</li> <li>Transplantasjonsrate</li> <li>Bivirkninger (adverse events)</li> </ul>
<b>Studie 2 (CHRYSALIS)</b>	Pasienter $\geq 18$ år med og uten bekreftet FLT3 mutert AML som er refraktære til induksjonsbehandling eller har fått tilbakefall etter remisjon på ett eller flere tidligere behandlingsregimer	Gilteritinib 20-450 mg/dag oralt, kontinuerlig behandling  N=249, hvorav 191 med bekreftet FLT3 mutasjoner		<ul style="list-style-type: none"> <li>Sikkerhet og tolerabilitet</li> <li>Farmakokinetikk</li> </ul>	<b>CR</b> (Komplett remisjonsrate) <ul style="list-style-type: none"> <li><b>LFS</b> (Leukemi-fri overlevelse)</li> <li>Varighet av remisjon (<b>DOR</b>)</li> <li>Komplett remisjonsrate med delvis hematologisk recovery (<b>CRh</b>)</li> <li>Kompositt komplett remisjonsrate (<b>CRc</b>)</li> <li><b>OS</b> (totaloverlevelse)</li> </ul>

<sup>4</sup> CR/CRh- Komplett remisjonsrate/Komplett remisjonsrate med delvis hematologisk recovery

### ADMIRAL studien

ADMIRAL var en åpen, multisenter, randomisert fase 3-studie i voksne pasienter som har FLT3-mutert, refraktær eller residerende AML. Behandling med gilteritinib ble sammenliknet med høy- eller lavintensiv kjemoterapi. Utprøverne preselekterte pasienter mht. til om de var egnet for til lav- eller høyintensiv kjemoterapi før randomisering. Randomiseringen ble stratifisert etter respons på 1. linje AML behandling (primær refraktær, residiv etter allogene HSCT, residiv etter behandling som ikke inkluderte allogene HSCT) og preseleksjon for høy- eller lavintensiv kjemoterapi.

Gilteritinib ble gitt oralt ved en startdose på 120 mg daglig inntil uakseptabel toksisitet eller mangel på klinisk nytteverdi. Høyintensiv kjemoterapi (MEC eller FLAG-Ida) ble gitt i opptil to sykluser, avhengig av responsen på den første syklusen. Lavintensiv kjemoterapi (LDAC eller azacitidin) ble gitt i kontinuerlige 4-ukers sykluser inntil uakseptabel toksisitet eller mangel på klinisk nytteverdi. Pasienter i gilteritinib armen som fikk stamcelletransplantasjon i løpet av studien, kunne gjenoppta behandlingen med gilteritinib.



**Abbreviations:** AML: acute myeloid leukaemia; CR: complete remission; CR<sub>p</sub>: complete remission with partial haematologic recovery; EFS: event-free survival; FLAG Ida: fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, idarubicin; FLT3: FMS-like tyrosine kinase-3; MEC: mitoxantrone, etoposide, cytarabine; OS: overall survival; R/R: relapsed or refractory

Data fra opprinnelig datakutt rapporterte inntil 33 måneder etter randomisering med en median oppfølgingstid på 17,8 måneder. Legemiddelverket har fått tilgang på OS data fra senere datakutt i september 2019 (Se kap 3.4.1).

### CHRYSALIS studien

Dette var en understøttende fase 1/2 doseeskaleringsstudie som inkluderte 157 pasienter med FLT3-mutert AML. Det var 56 pasienter som fikk den aktuelle 120 mg dosen med gilteritinib. Studien bidro med noe kliniske data også for pasienter som hadde fått flere enn ett tidligere behandlingsregime for R/R FLT3 mutert AML; 42 av pasientene som fikk den aktuelle 120 mg dosen med gilteritinib hadde mottatt flere tidligere behandlinger for FLT3 mutert AML.

## Pågående kliniske studier

Tabell 4 Kliniske studier som pågår med gilteritinib

Study	Country	Study Number	Study Design	Status
<b>Ongoing Monotherapy Studies</b>				
<i>Relapsed or Refractory</i>				
Phase III Mono Asia	Asia, Russia	2215-CL-0303	Phase III study of gilteritinib for first-line treatment of patients with relapsed or refractory AML	Study results expected: Q3 2020
<i>Maintenance Therapy Post-1L Induction/Consolidation Chemotherapy</i>				
Phase II Mono Maintenance (GOSSAMER)	North America, EU, Asia, Central and South America, rest of the world	2215-CL-0302	Phase II, double-blinded, placebo-controlled study of gilteritinib maintenance therapy for patients with AML and FLT3-ITD mutations in their first CR following 1L induction/consolidation therapy	Study results expected: Q4 2022
<i>Maintenance Therapy Post-allogeneic HSCT</i>				
Phase III Mono Maintenance (MORPHO)	North America, EU, Asia	2215-CL-0304	Phase III, double-blind, placebo-controlled study of gilteritinib maintenance therapy for patients with AML and FLT3-ITD mutations in their first CR following allogeneic HSCT	Study results expected: Q4 2022
<b>Ongoing Combination Therapy Studies</b>				
<i>Newly Diagnosed, Intensive Chemotherapy-eligible</i>				
Phase III (HOVON156)	EU	NCT03836209 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)	Planned
Phase I Combo	US	2215-CL-0103	Phase I study of gilteritinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed AML	Ongoing
Phase I Combo JP	Japan	2215-CL-0104	Phase I study of gilteritinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in Japanese patients with newly diagnosed AML	Ongoing
<i>Newly Diagnosed, Intensive Chemotherapy-ineligible</i>				
Phase IIb/III Mono and Combo (LACEWING)	North America, Europe, Asia	2215-CL-0201	Phase IIb/III, 3-arm study of the combination of gilteritinib plus azacitidine, or azacitidine alone in HIC-ineligible newly diagnosed patients who have AML with FLT3 mutations	Ongoing; study results expected: Q3 2022

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; NA = Not available

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

ADMIRAL studien inkluderer en pasientpopulasjon med FLT3 mutert og refraktær eller residerende AML. Komparator i studien består av høy- og lav intensiv kjemoterapi som gjenspeiler dagens standardbehandling i Norge for denne pasientgruppen.

Ved randomisering var pasientene stratifisert etter respons på 1. linje AML og etter egnethet for høy- eller lavintensiv kjemoterapi for å sikre godt balanserte behandlingsarmer (se 3.1).



Responsrater ble evaluert etter standardiserte kriterier basert på hematologiske prøver av blod og benmarg analysert av sentrallaboratorium. Studiedesignet og endepunktene er relevante, men resultater fra sekundære endepunkter (EFS og responsrater) har begrenset verdi pga. mangel på systematisk oppfølging (utover 2 måneder fra randomisering/start av studiemedisin) av responser og status for tilbakefall hos pasientene som fikk høyintensiv kjemoterapi (dvs. hovedandelen av de som fikk kjemoterapi). Pasienter som fikk gilteritinib eller lavintensiv kjemoterapi fikk oppfølging/vurdering i studien inntil sykdomsprogresjon.

Totalt sett mener Legemiddelverket at den innsendte kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig for metodevurderingen, men oppfølgingsdata for totaloverlevelse (OS) var fortsatt umodne, spesielt for pasienter som har gjennomgått HSCT og generelt har en bedre prognose. Astellas har supplert med oppdaterte OS analyser under metodevurderingen (se kapittel 3).

## 3 PICO<sup>5</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

I følge Nasjonal handlingsplan (1) er medianalder i underkant av 70 år ved diagnostidspunktet for AML i Norge. Dette er ikke nødvendigvis representativt for pasienter med FLT3 mutasjoner. Det finnes publiserte studier og registerdata fra andre land som tyder på at alder er lavere blant nydiagnostiserte pasienter med FLT3 mutasjoner. I metodevurderingen av midostaurin til behandling av pasienter med nydiagnostisert, FLT3 mutert AML som kombinasjonsbehandling med høyintensiv kjemoterapi ble det tatt hensyn til dette, og anslått en gjennomsnittsalder på 54 år (14). For pasienter med R/R FLT3 mutert AML rapporteres en median alder på 58,6 år basert på registerdata fra Frankrike (6).

Pasienter som er aktuelle for gilteritinib har enten refraktær sykdom eller tilbakefall av AML. Gilteritinib skal brukes som monoterapi og legemidlet er et alternativ også hos pasienter som ikke tåler høyintensiv kjemoterapi dvs. også hos eldre pasienter > 65-70 år. Klinikere Legemiddelverket har konsultert anslår at median alder for de som får høyintensiv og lavintensiv behandling er hhv 50 og 70 år og at en median alder på 62 år, slik som for pasientene inkludert i ADMIRAL studien (median alder på 62 år og gjennomsnittsalder 59 år) antagelig er i samsvar med en norsk kohort.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasienter med FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML i alderen 19- 85 år ble inkludert i ADMIRAL-studien. Pasientkarakteristika ved studiestart er oppsummert i Tabell 5. Pasienter ble rekruttert fra 107 sentre i Europa, USA og Asia. De fleste pasientene (83,8 %) hadde en score på 0 eller 1 i ECOG- ytelsesstatus. De fleste hadde AML med intermedieær cytogenetisk risiko (73 %), 10 % hadde høy risiko, 1,3 % hadde gunstig og 15,6 % hadde uklassifisert cytogenetikk. Før behandling med gilteritinib hadde 39,4 % av pasientene primær refraktær AML, og de fleste av disse pasientene var klassifisert som refraktære etter 1 syklus av induksjonsbehandling med kjemoterapi, 19,7 % hadde residiverende AML etter en allogen HSCT, og 41 % hadde residiverende AML uten allogen HSCT.

---

<sup>5</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i ADMIRAL studien (ITT-populasjon) (15)

<b>Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*</b>			
<b>Characteristic</b>	<b>All Patients (N=371)</b>	<b>Gilteritinib (N=247)</b>	<b>Salvage Chemotherapy (N=124)</b>
<b>Age — yr</b>			
Median	62.0	62.0	61.5
Range	19.0–85.0	20.0–84.0	19.0–85.0
Female sex — no. (%)	201 (54.2)	131 (53.0)	70 (56.5)
<b>Cytogenetic risk status — no. (%)</b>			
Favorable	5 (1.3)	4 (1.6)	1 (0.8)
Intermediate	271 (73.0)	182 (73.7)	89 (71.8)
Unfavorable	37 (10.0)	26 (10.5)	11 (8.9)
Unknown	58 (15.6)	35 (14.2)	23 (18.5)
<b>Previous therapy for AML — no. (%)</b>			
Anthracycline	311 (83.8)	205 (83.0)	106 (85.5)
FLT3 inhibitor	46 (12.4)	32 (13.0)	14 (11.3)
HSCT	74 (19.9)	48 (19.4)	26 (21.0)
<b>Response to first-line therapy before enrollment — no. (%)<sup>†</sup></b>			
Relapse	225 (60.6)	149 (60.3)	76 (61.3)
Primary refractory disease without HSCT	146 (39.4)	98 (39.7)	48 (38.7)
<b>Preselected salvage chemotherapy per IRT — no. (%)</b>			
High-intensity chemotherapy	224 (60.4)	149 (60.3)	75 (60.5)
Low-intensity chemotherapy	147 (39.6)	98 (39.7)	49 (39.5)
<b>FLT3 mutation subtype — no. (%)<sup>‡</sup></b>			
ITD only	328 (88.4)	215 (87.0)	113 (91.1)
TKD only	31 (8.4)	21 (8.5)	10 (8.1)
ITD and TKD	7 (1.9)	7 (2.8)	0

\* The intention-to-treat population included all the patients who underwent randomization. Percentages may not total 100 because of rounding. AML denotes acute myeloid leukemia, HSCT hematopoietic stem-cell transplantation, ITD internal tandem duplication, and TKD tyrosine kinase domain.

<sup>†</sup> Response was based on findings from interactive response technology (IRT).

<sup>‡</sup> Central laboratory confirmed the FLT3 mutation status. Five patients (1.3%) had unconfirmed FLT3 mutations; four patients (1.6%) were assigned to the gilteritinib group and one (0.8%) to the chemotherapy group.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Helseøkonomisk modell er basert på studiepopulasjonen som ble inkludert i ADMIRAL studien.

### Legemiddelverkets vurdering

Totalt sett vurderer Legemiddelverket at pasientpopulasjonen i ADMIRAL studien ikke skiller seg vesentlig fra norske pasienter som er aktuelle for behandling med intensiv kjemoterapi. Basert på uttalelser fra

klinikere Legemiddelverket kan konferert, brukes gjennomsnittsalderen i ADMIRAL-studien (59 år) i den helseøkonomiske analysen og i alvorlighetsberegningene.

Det er noen avvik mellom studien og klinisk praksis både i tidligere behandling og i kriterier som ble brukt i studien for å definere primær refraktær AML. I studien var det kun 12 % av pasientene som tidligere var behandlet med FLT3 inhibitorer (midostaurin, sorafenib or quizartinib) og bare 5,7 % hadde fått midostaurin. Midostaurin ble innført i 2019 for pasienter med nydiagnostisert AML og FLT3 mutasjoner. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at mange av pasientene som har fått midostaurin også vil være aktuelle for behandling med gilteritinib i senere linjer. Subgruppenanalyser tyder på at effekten mht. responsrater og overlevelse er i favør av gilteritinib også hos pasienter som tidligere er behandlet med FLT 3 inhibitorer. Godkjent bruk av gilteritinib inkluderer også pasienter som tidligere er behandlet med FLT3 inhibitor, men siden datagrunnlaget for denne gruppen er begrenset er det usikkert om effekten av gilteritinib er tilsvarende hos disse pasientene.

Tilnærmet 40 % av pasientene i studien var i kategorien «primær refraktær AML» og de fleste av disse pasientene var klassifisert som refraktære etter kun én syklus med høy-intensiv kjemoterapi. Dette avviker fra norsk praksis og europeiske retningslinjer hvor primær refraktær sykdom defineres som ikke oppnådd komplett remisjon etter to sykluser med intensiv kjemoterapi (1, 16). I Norge vil de fleste pasienter i kategorien primær refraktære ha fått to sykluser med høyintensiv kjemoterapi før de blir behandlet med gilteritinib. Analyser utført i ulike undergrupper av primær refraktære pasienter støtter opp under at gilteritinib har en effektgevinst sammenliknet med kjemoterapi uavhengig av om pasientene var refraktære til lavintensiv kjemoterapi, eller etter 1 eller 2 sykluser med høyintensiv kjemoterapi. Det er usikkert hvorvidt størrelsen på effektgevinsten kan variere i de ulike undergruppene.

Totalt sett skiller ikke pasientpopulasjonen i ADMIRAL studien seg vesentlig fra norske pasienter som er aktuelle for behandling med gilteritinib. Det vil være en større andel pasienter i Norge som tidligere har fått FLT3 inhibitor, og for pasienter i kategorien refraktære vil de fleste ha fått mer enn én syklus høyintensiv kjemoterapi. Resultater fra analyser i ulike undergrupper i studien gir ikke grunnlag for å anta at effekten er vesentlig endret hos pasienter som tidligere har fått FLT3 inhibitor, og Legemiddelverket vurderer at totalpopulasjonen i ADMIRAL studien bør brukes som underlag for å estimere effekt i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket godtar bruk av effektdata fra ITT populasjonen i ADMIRAL i den helseøkonomiske analysen.

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

Det forventes at gilteritinib vil bli benyttet som beskrevet i preparatomtalen i klinisk praksis, både mht. dosering og behandlingsvarighet. Anbefalt startdose er 120 mg gilteritinib (tre tabletter på 40 mg) én gang daglig. Behandlingen skal fortsette til pasienten ikke lenger har noen klinisk nytteverdi av gilteritinib, eller til uakseptabel toksisitet forekommer. Dersom responsen uteblir kan dosen økes til 200 mg én gang

daglig. Ved bivirkninger kan dosen reduseres ned til 80 mg. Gilteritinib skal seponeres ifm HSCT og behandling kan starte opp igjen etter HSCT, såfremt pasientene oppfyller visse kriterier som angitt i preparatomtalen.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

I ADMIRAL-studien var den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten med gilteritinib 181 dager (median 126, range 4, 855). Doseøkning fra 120 til 200 mg ble gjennomført hos 31,7 % av pasientene og 30,5 % fikk redusert dosen (inkluderer både permanente og midlertidige doseendringer). Hos pasienter som gjennomgikk HSCT (63/247) i gilteritinib-armen startet 63 % (40/63) opp igjen med gilteritinib som vedlikeholdsbehandling etter et avbrudd ifm stamcelletransplantasjon, og denne vedlikeholdsbehandlingen er inkludert i den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten på 181 dager.

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Bruk av gilteritinib i modellen er i henhold til doseintensitet og behandlingsvarighet observert i ADMIRAL studien. (Beregning av doseintensitet er nærmere omtalt under Kap 4).

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar dosering og behandlingsvarighet av gilteritinib slik det er lagt inn i modellen. Noen pasienter sto fortsatt på behandling med gilteritinib ved siste datakutt, og i klinisk praksis er det sannsynlig at noen pasienter vil få behandling utover behandlingstiden rapportert i studien.

## **3.3 KOMPARATOR**

### **Norsk klinisk praksis**

Behandling av AML i norsk klinisk praksis skjer i henhold til nasjonale retningslinjer (1).

#### Behandling av primær refraktær sykdom og residiv av AML opp til 65–70 år:

Ved residiv av AML vil videre behandling også avhenge av tidspunkt for tilbakefall:

-Ved behandling av residiv under pågående behandling eller innen 9–12 måneder etter avsluttet behandling er induksjonsbehandling med alternativt kombinasjonsregime av cytostatika (MEC, Flag-IDA eller MAE) aktuelt med allogen SCT som konsolidering etter oppnådd remisjon. Alternativt vurderes allogen SCT uten at man har oppnådd komplett remisjon. Palliativ behandling er et alternativ for de som som ikke kan motta høy intensiv kjemoterapi.

-Ved residiv mer enn 9–12 måneder etter avsluttet behandling gis induksjonsbehandling med regime gitt i første linje (anthracyklin/cytarabin) og evt. allogen SCT som konsolidering ved oppnådd remisjon. Alternativt vurderes allogen SCT uten oppnådd remisjon.

For eldre pasienter (> 65-70 år) og andre som ikke kan motta høy intensiv kjemoterapi kan azacitidine eller cytarabin benyttes som sykdoms-stabiliserende terapi. Alle pasienter som ikke kan få intensiv terapi skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika.

### Innsendt klinisk dokumentasjon

Alle pasienter i ADMIRAL ble på forhånd valgt til en gruppe med enten lav- eller høyintensiv kjemoterapi før de ble randomisert til enten gilteritinib eller kjemoterapi. Av de som ble randomisert til kjemoterapi ble 60,5 % randomisert til høy-intensitet og 39,5 % til lav-intensitet. MEC og FLAG-Ida ble gitt i opptil to sykluser, avhengig av responsen på den første syklusen. LDAC og azacitidin ble gitt i kontinuerlige 4-ukers sykluser inntil uakseptabel toksisitet eller mangel på klinisk nytteverdi.

De aktuelle kjemoterapiregimene i komparatorarmen i ADMIRAL var følgende:

#### *Lav intensiv kjemoterapi:*

- 75 mg/m<sup>2</sup> azacitidin én gang daglig s.c. eller i.v. i 7 dager (dag 1 til og med 7)
- 20 mg cytarabin to ganger daglig subkutant (s.c.) eller intravenøst (i.v.) i 10 dager (dag 1 til og med 10) (LDAC)

#### *Høy intensiv kjemoterapi*

- MEC: 8 mg/m<sup>2</sup> mitoksantron, 100 mg/m<sup>2</sup> etoposid og 1000 mg/m<sup>2</sup> cytarabin én gang daglig i.v. i 5 dager (dag 1 til og med 5)
- FLAG-Ida:
  - 300 µg/m<sup>2</sup> granulocytstимуlerende faktor én gang daglig s.c. i 5 dager (dag 1 til og med 5)
  - 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabin én gang daglig i.v. i 5 dager (dag 2 til og med 6)
  - 2000 mg/m<sup>2</sup> cytarabin én gang daglig i.v. i 5 dager (dag 2 til og med 6)
  - 10 mg/m<sup>2</sup> idarubicin én gang daglig i.v. i 3 dager (dag 2 til og med 4)

### Innsendt helseøkonomisk modell

Behandlingen med kjemoterapi i modellen samsvarer med ADMIRAL studien mht. dosering, behandlingsvarighet og fordelingen mellom høy og lavintensiv kjemoterapi. I modellen er det mulig å legge inn en annen fordeling av kjemoterapi og dette endrer noe på legemiddel- og oppfølgingskostnader. Basert på subgruppeanalyser i kategoriene høy- eller lavintensiv kjemoterapi var det ikke vesentlige forskjeller i effekten sammenliknet med gilteritinib, og i modellen antas det derfor at effekten ikke påvirkes av en annen fordeling av kjemoterapi.

### Legemiddelverkets vurdering

Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert vurderer at kjemoterapiregimene brukt i studien er relevante og i samsvar med norsk klinisk praksis. De gav imidlertid ulike anslag på aktuell fordeling mellom høy- og lavintensiv kjemoterapi (gitt samme aldersfordeling som i studien) og anslo at både en høyere og lavere andel pasienter ville være aktuelle for høyintensiv kjemoterapi.

Fordeling av høy og lavintensiv kjemoterapi vil kunne avvike i norsk klinisk praksis sammenliknet med studien. Siden anslagene fra klinikere går i ulike retninger har Legemiddelverket brukt fordelingen i samsvar med den kliniske studien i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket utførte scenarioanalyser der fordelingen av høy og lavintensiv kjemoterapi ble variert i den helseøkonomiske analysen. Scenarioanalysene viste at endringer i fordelingen av kjemoterapi hadde liten betydning for resultatene.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

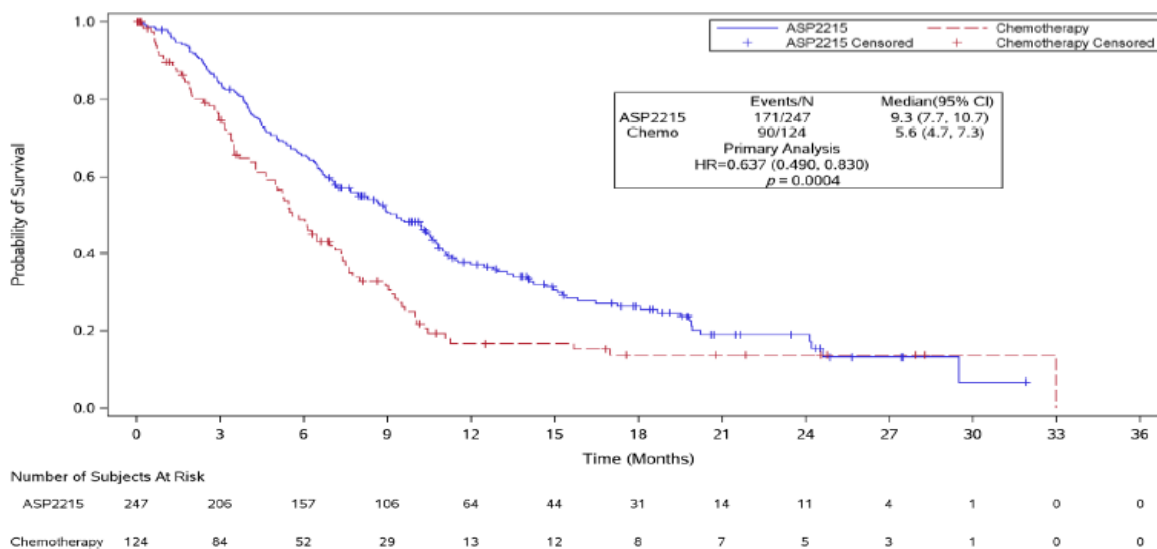
Opprinnelig innsendt dokumentasjon benytter data fra ADMIRAL studien med datakutt 17-09-18. Data fra opprinnelig datakutt rapporterte inntil 33 måneder etter randomisering med en median oppfølgingstid på 17,8 måneder. Legemiddelverket har fått tilgang på OS data fra senere datakutt (september 2019).

#### Totaloverlevelse

Tabell 6 Total overlevelse og komplett remisjon ADMIRAL-studien, datakutt 17-09-18

	Gilteritinib (N=247)	Kjemoterapi (N=124)
<b>Total overlevelse</b>		
Dødsfall, n (%)	171 (69,2)	90 (72,6)
Median i måneder (95 % KI)	9,3 (7,7; 10,7)	5,6 (4,7; 7,3)
Fareforhold (95 % KI)	0,637 (0,490; 0,830)	
p-verdi (ensidig)	0,0004	
Overlevelsesfrekvens ved 1 år, % (95 % KI)	37,1 (30,7; 43,6)	16,7 (9,9; 25)
<b>Komplett remisjon</b>		
CR <sup>a</sup> (95 % KI <sup>b</sup> )	21,1 % (16,1; 26,7)	10,5 % (5,7; 17,3)
CRh <sup>c</sup> (95 % KI <sup>b</sup> )	13 % (9; 17,8)	4,8 % (1,8; 10,2)
CR/CRh (95 % KI <sup>b</sup> )	34 % (28,1; 40,3)	15,3 % (9,5; 22,9)

a. CR ble definert som absolutt nøytrifiltall  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , trombocytter  $\geq 100 \times 10^9/l$ , normal benmargdifferensial med  $< 5\%$  blaster, må ha vært røde blodlegemer, uavhengig av trombocytransfusjon og uten evidens for ekstramedullær leukemi/b. Raten for 95 % KI ble beregnet ved hjelp av den eksakte metoden basert på binominal fordeling/c. CRh ble definert som benmargsblaster  $< 5\%$ , absolutt nøytrifiltall ved delvis hematologisk bedring på  $\geq 0,5 \times 10^9/l$  og trombocytter  $\geq 50 \times 10^9/l$ , uten evidens for ekstramedullær leukemi og kunne ikke vært klassifisert som CR.

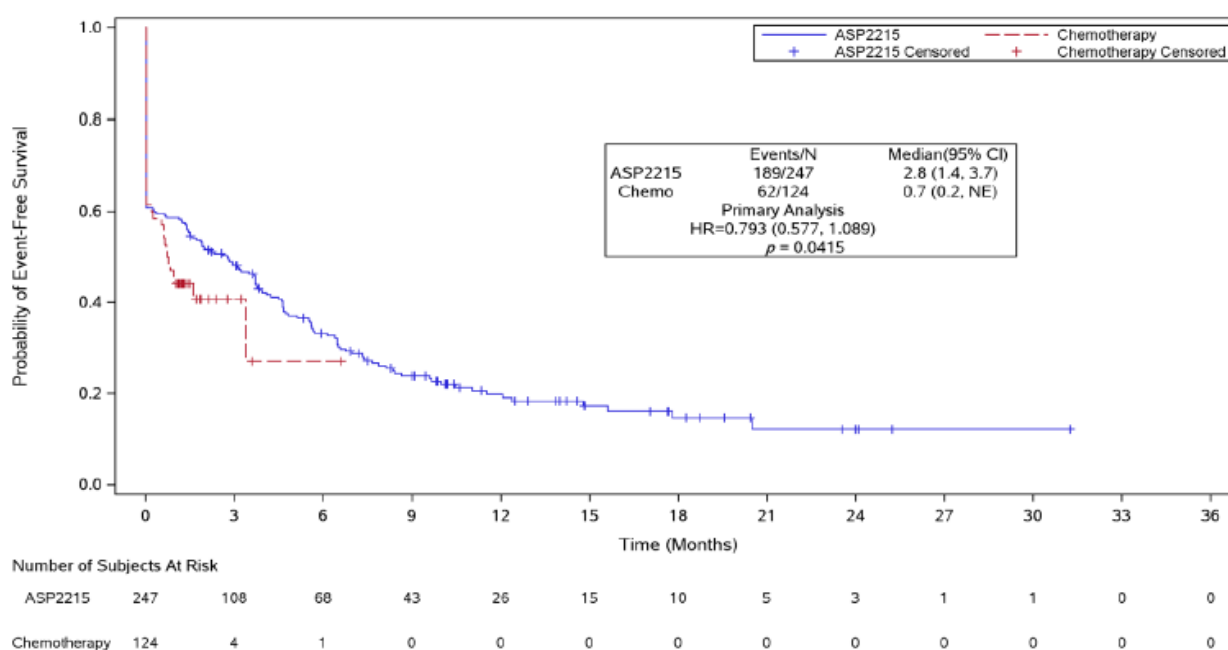


Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse(OS) i ADMIRAL-studien, ITT populasjonen, datakutt 17-09-18

Pre-spesifiserte analyser for primært endepunkt OS viste at effekten var konsistent i de fleste undergrupper av pasienter som alder, type og respons kategori på tidligere behandling, AML risiko score og etter egnethet for lav- eller høy intensiv kjemoterapi.

### Event free survival (EFS)

Det var en numerisk økning i event-free survival (EFS) i gilteritinib armen sammenliknet med kjemoterapi armen (median EFS på hhv. 2,8 måneder vs. 0,7 måneder), men EFS utfallsmålet nådde ikke prespesifiserte kriterier for statistisk signifikans (HR: 0,793; 95% CI, 0,77–1,089;  $p = ,0415$  one-sided log-rank test).



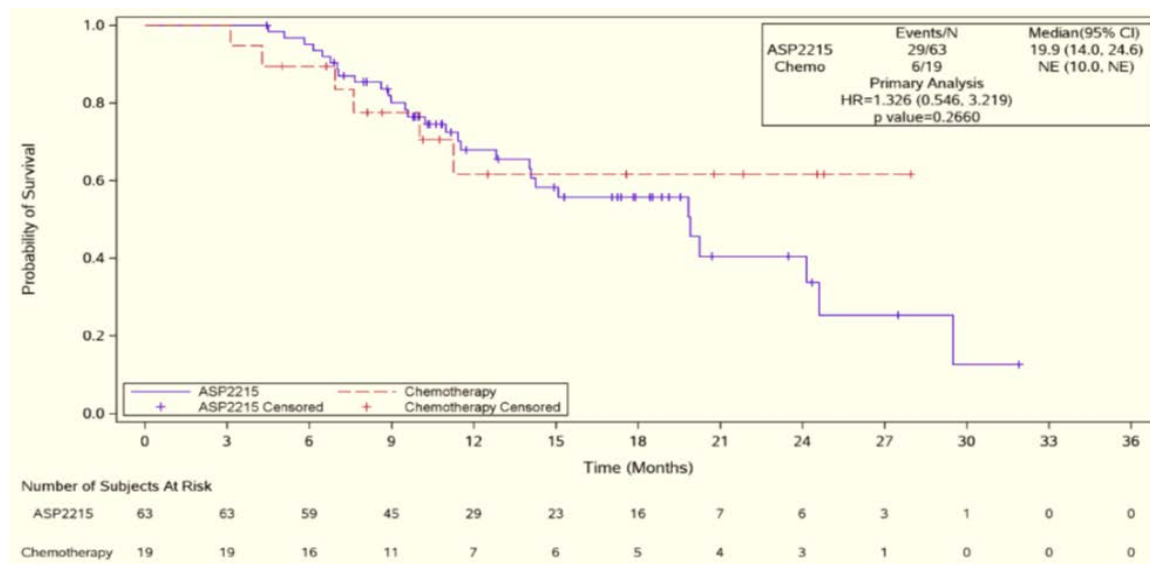
Figur 2 Kaplan-Meier kurve for event-free survival (EFS) i ADMIRAL studien, ITT populasjonen, datakutt 17-09-18.

### 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 gilteritinibarmen som fikk HSCT-post randomisering fortsatte hovedandelen med gilteritinib også etter transplantasjon (40/63, 63%).



### OS i undergruppen som gjennomgikk HSCT



Figur 3 Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i ADMIRAL-studien hos pasienter som har gjennomgått HSCT

### OS sensitivitetsanalyse – effekt av HSCT

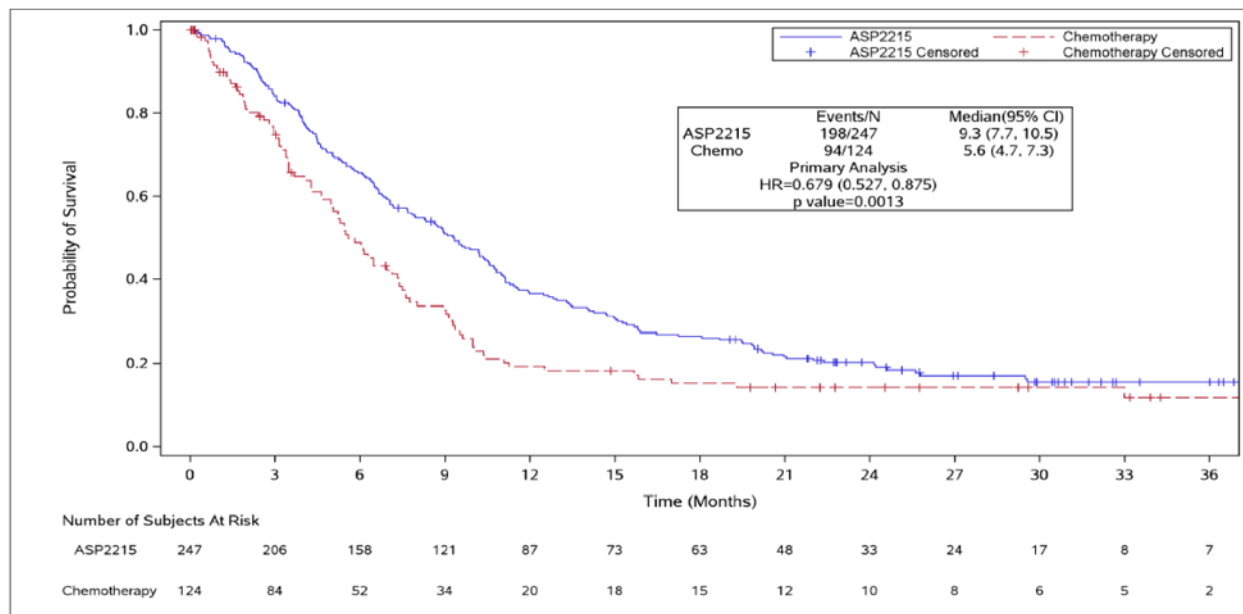
I en post hoc-analyse der pasienter som gjennomgikk HSCT post randomisering ble sensurert ved tidspunkt for HSCT, var median OS lenger i gilteritinib-armen, dvs. 8,3 måneder sammenliknet med 5,3 måneder i kjemoterapiarmen (HR: 0,575 95 % CI: 0,43 to 0,76; 1-sidig p-verdi:  $p < 0,0001$ ).

### **Legemiddelverkets kommentarer til effektdata**

De bratte fallet i EFS kurvene i begge behandlingsarmer ved randomisering gjenspeiler at mange pasienter ble definert i kategorien behandlingssvikt, som i EFS analysen ble definert til Dag 1 (i tillegg til pasienter som ikke hadde oppnådd respons, inkluderte «behandlingssvikt» de som ikke hadde fått studiemedisin og de som ikke hadde noen evaluerbar respons eller målt respons etter randomisering). Ved 3 måneder er det kun 4 pasienter under oppfølging i kjemoterapiarmen sammenliknet med 108 i gilteritinib armen, noe som medfører at EFS og responsratene i kjemoterapiarmen er svært usikre.

I undergruppen av pasienter i gilteritinib armen som gjennomgikk transplantasjon (25,5%) fortsatte de fleste behandling med gilteritinib også etter transplantasjon. Siden pasientene ikke ble randomisert mht. å gjenoppta behandling etter HSCT, er det vanskelig å vurdere om det er en tilleggseffekt av å fortsette med gilteritinib som vedlikehold etter transplantasjon.

Nyere data for OS basert på et senere datakutt, dvs. september 2019, inkludert oppdaterte OS data for undergruppen som gjennomgikk transplantasjon under studien:



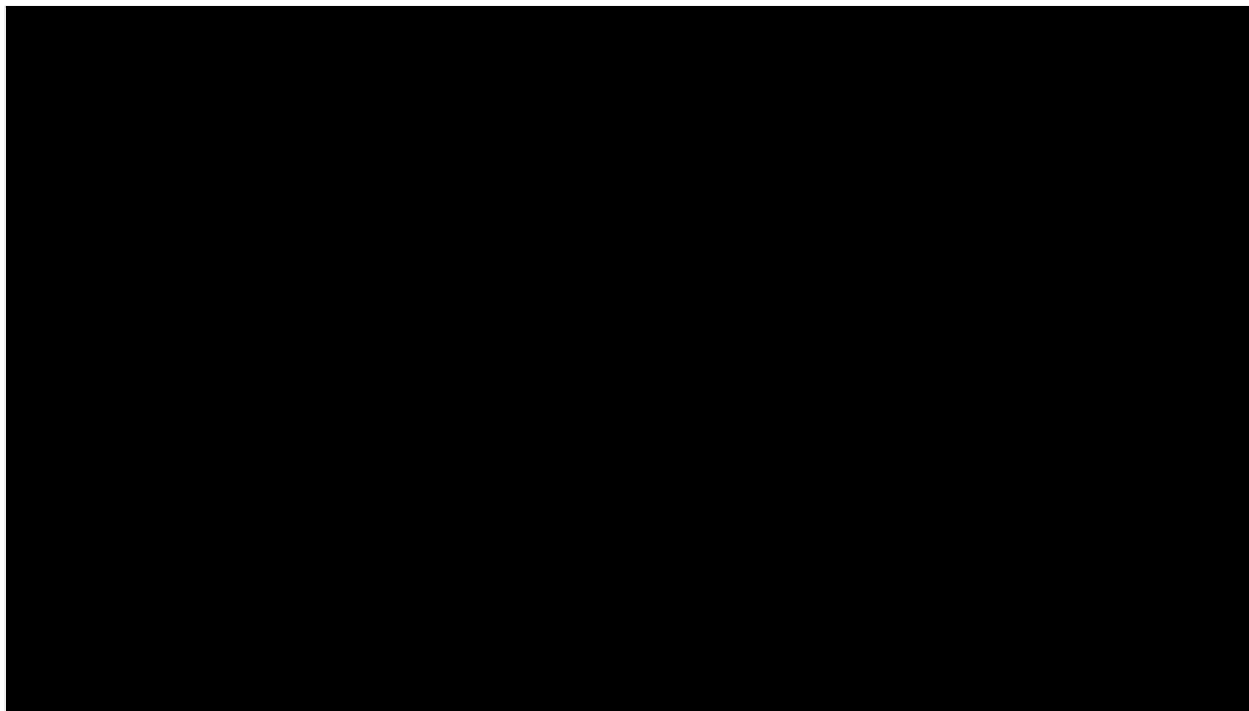
Figur 4 Kaplan-Meier-urve for totaloverlevelse i ADMIRAL-studien, ITT populasjonen, datakutt september 2019

Tabell 7 Totaloverlevelse i ADMIRAL studien, datakutt september 2019

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)

#### Analysar av OS i undergrupper – Pasienter som gjennomgikk HSCT

#### OS sensitivitetsanalyse – effekt av HSCT



*Note: ASP2215 is gilteritinib. Day 0 is randomisation*

*Figur 5 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival Post-HSCT (ITT population)*

### **Innsendt helseøkonomisk modell.**

Effektivitetsdata fra ITT -populasjonen i fase III ADMIRAL-studien (datakutt september 2019) og eksterne datakilder ble brukt i den innsendte helseøkonomiske modellen. Alle pasienter begynner i tilstanden "behandlingen alene uten HSCT" ved behandlingsstart. En andel av pasientene blir deretter fordelt til "med HSCT" -tilstanden etter gjennomsnittlig tid til HSCT basert på ADMIRAL-studien, dvs. 3 måneder for kjemoterapi-gruppen og 4 måneder for gilteritinib-gruppen. Pasienter med og uten påfølgende HSCT ble modellert separat etter dette punktet, med separate helsetilstander for hendelsesfri overlevelse (EFS), post-hendelse og død.

I Astellas base case vil pasienter som gjennomgår HSCT i modellen (25,5% i gilteritinib-armen og 15,3% i kjemoterapi-armen) følge samme OS som rapportert i litteraturen (Evans et al (17)). EFS-modellering i HSCT-kohorten var basert på en konstant kumulativt hasard ratio mot OS over tid.

Pasienter som var i live i modellen ved år 2 ble ansett for å være kurert; disse pasientene var assosiert med en risiko for død som tilsvarer generell populasjonsdødelighet justert for overdødelighet ved bruk av en standardisert dødelighetsratio (SMR) på 1,3. Forutsetningen om kurasjon ble brukt både for pasienter med og uten HSCT.

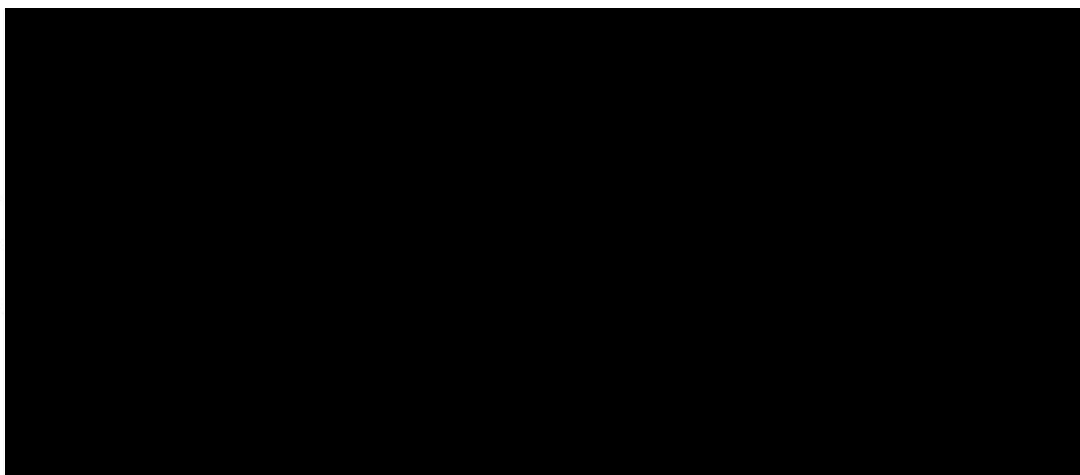
Etter år 2 ble det antatt at EFS er konstant inntil kurven krysser OS (dvs. ingen ytterligere hendelse), noe som reflekterer at pasienter som var i EFS etter 2 år effektivt ble kurert og derfor ikke hadde risiko for tilbakefall.

Standard parametriske funksjoner ble brukt for langsiktig ekstrapolering av EFS og OS. Valget av en funksjon var basert på en matematisk passform (Akaike informasjonskriterium (AIC) / Bayesian information criteria (BIC) tester), visuell tilpasning til Kaplan-Meier (KM) data og formen til de logkumulative hasard plottene.

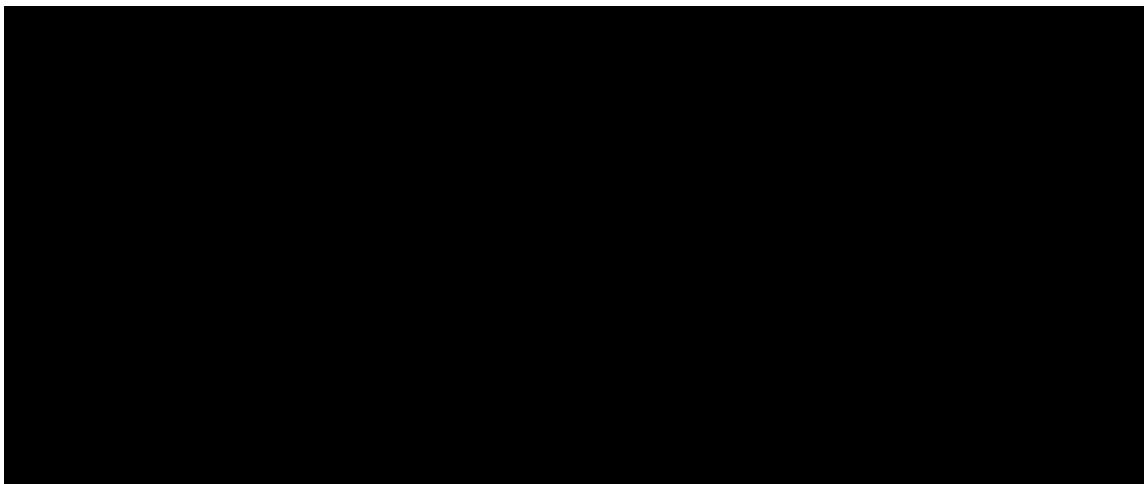
To kliniske eksperter ga innspill til antakelser, klinisk praksis og ekstern validitet av resultater oppnådd i den kliniske studien. Eksterne datakilder med sammenlignbare pasientpopulasjoner og intervensjoner (kjemoterapi), og med lengre oppfølgingsdata ble brukt for validering av de ekstrapolerte overlevelseskurvene fra modellen.

#### Ekstrapolering av «OS uten HSCT»

OS-data for pasienter som ikke mottok påfølgende HSCT, dvs. 184 pasienter i gilteritinib-armen og 105 pasienter i kjemoterapi-armen, er basert på KM kurven for denne undergruppen i ADMIRAL-studien. Loglogistisk funksjon tilpasset separat til hver behandlingsarm ble brukt i Astellas sitt basecase basert på beste matematiske og visuelle passform (██████ og ██████). Etter to år ville alle pasienter som forble i live være kurert for AML, men fortsatt har pasientene 30% høyre risiko for død sammenlignet med en aldersjustert generell populasjon. Både tidspunktet for kurasjon og antatt standardisert dødelighetsratio (SMR) av 1,3 ble variert i scenarioanalyser ved å anta en gradvis nedgang fra en SMR på 3,0 etter to år til 1,0 etter fem år.



*Figur 6 Parametriske funksjoner tilpasset KM OS uten HSCT for gilteritinib. Astellas valgte loglogistisk i sitt basecase. Datakutt september 2019.*

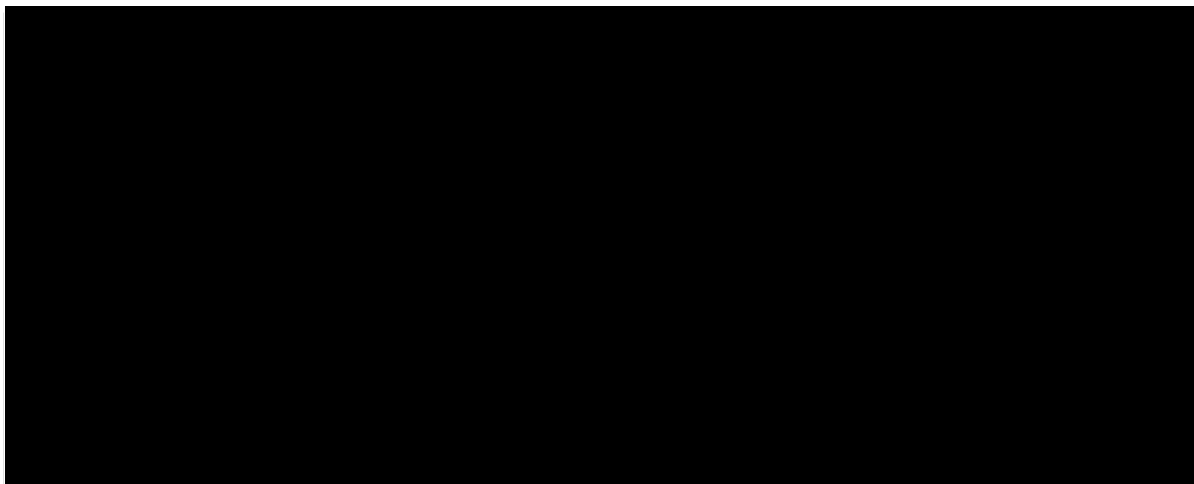


Figur 7 Parametriske funksjoner tilpasset KM OS uten HSCT for kjemoterapi. Astellas valgte loglogistisk i sitt basecase. Datakutt september 2019.

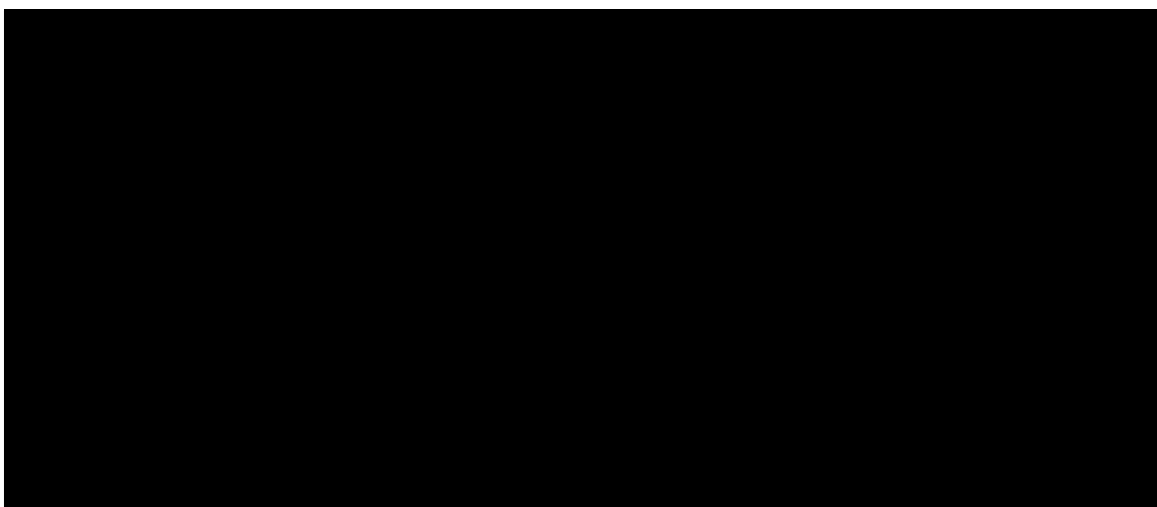
#### Ekstrapolering av «EFS uten HSCT»

I ADMIRAL-studien ble EFS definert som tiden fra randomisering til dokumentert tilbakefall, «behandlingssvikt» eller død. Hendelsesdatoen ble satt til Dag 1 for pasienter som hadde «behandlingssvikt» som også inkluderte de som ikke fikk studiemedisin eller ikke hadde noen evaluerbar eller målt respons etter randomisering. På grunn av denne definisjonen ble det observert et kraftig fall i begynnelsen av EFS-kurvene for både gilteritinib og kjemoterapi, da 46,8 % av alle pasienter i gilteritinib-armen og 41,9 % av alle pasienter i kjemoterapi-armen havnet i kategorien «behandlingssvikt» i ADMIRAL.

For gilteritinib-armen hadde loglogistisk den beste matematiske passformen og en god visuell passform til KM-data (██████). I tillegg støttet en ikke-monotonisk hasardform over tid valget av loglogistisk. For kjemoterapi-armen var generalisert gamma den best passende funksjonen basert på AIC-kriteriet, og lognormal var den best passende funksjonen basert på BIC-kriteriet. Likevel, for konsistens med OS, ble loglogistisk (3. beste passform når det gjelder AIC, 2 poeng forskjell fra generalisert gamma) valgt for ekstrapolering av EFS i kjemoterapi-armen (██████).



*Figur 8 Parametriske funksjoner tilpasset KM EFS uten HSCT for gilteritinib. Astellas valgte loglogistisk i sitt basecase. Datakutt september 2019.*



*Figur 9 Parametriske funksjoner tilpasset KM EFS uten HSCT for kjemoterapi. Astellas valgte loglogistisk i sitt basecase. Datakutt september 2019.*

Etter år to (på samme måte som for OS) antok modellen at alle pasienter som forble i live ville bli betraktet som kurert og ikke ville ha noen ekstra hendelser bortsett fra naturlig dødelighet økt med en faktor på 1,3. EFS ble antatt å være mindre enn eller lik OS på alle tidspunkter, og EFS-kurvene ville forbli konstante til de nådde OS-kurvene.

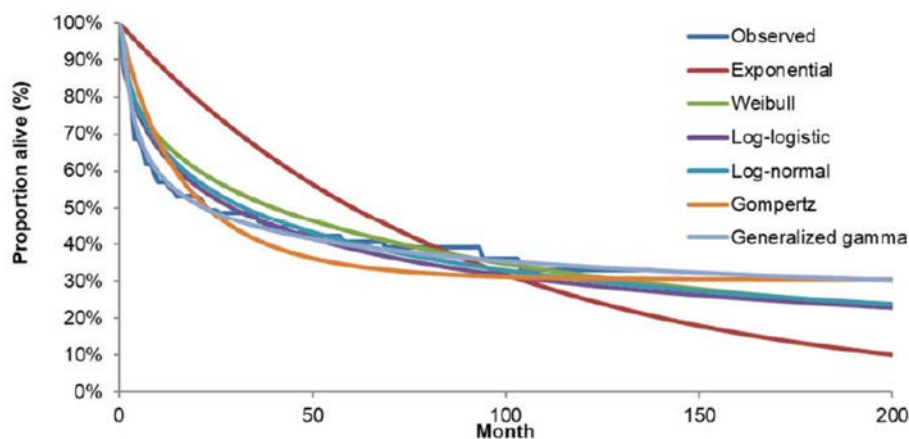
### Ekstrapolering av «OS med HSCT»

I modellen får 25,5% av pasienter på gilteritinib og 15,3% av pasienter på kjemoterapi HSCT. Disse andelene ble hentet fra ADMIRAL. Et alternativ i modellen er å bruke andelen pasienter som fikk komplett respons iht ADMIRAL studien (CR på 21,1% mot 10,5% i hhv gilteritinib- og kjemoterapiarmen).

I den opprinnelige innsendingen med datakutt 17-09-2018, var medianoppfølgingen for OS i ADMIRAL-studien 17,8 måneder, men medianoppfølgingen etter HSCT var bare 7,5 måneder med kun 28 pasienter (34%) som hadde overlevelsesdata utover ett år, og to pasienter (2,5%) som hadde data utover år to. Det ble derfor gjennomført en litteraturgjennomgang for å identifisere publikasjoner som rapporterte OS- og EFS-data etter HSCT for den aktuelle pasientpopulasjonen. Astellas identifiserte 10 publikasjoner med en sammenlignbar pasientpopulasjon, men bare Evers et al, 2018 (17), presenterte langsiktige OS-data i R/R AML etter andre komplette respons (CR2) og HSCT. Pasientene i Evers var ikke selektert på FLT3 positiv mutasjonsstatus. Alternativ publisering av Ustun et, 2017 (18), som spesifikt vurderte post-HSCT overlevelse blant FLT3-mutasjonspositive pasienter (inkludert både nylig diagnostiserte og R/R AML-pasienter) ble også vurdert. Ingen av publikasjonene presenterte EFS-data.

Data ble trukket ut fra de publiserte KM-kurvene rapportert i Evers et al (17) ved hjelp av digitaliseringsprogramvaren Engauge. Pseudo-data på pasientnivå ble avledet basert på KM-data ved å bruke algoritmen beskrevet i Guyot et al. 2012 (19).

Generalisert gamma funksjon ble vurdert å ha den beste passformen basert på de laveste AIC- og BIC-verdiene blant alle overlevelsesmodeller og god passform til de observerte kurvene basert på visuell inspeksjon (Figur 10). Logkumulativ hasard plott indikerte et ikke-monotonisk hasardform over tid, noe som ville være i samsvar med de underliggende hasardforutsetningene for generalisert gamma modell. Ettersom Evers et al (17) ikke rapporterte EFS, måtte EFS i modellen imidlertid modelleres ved å bruke hasard ratio (HR) for OS (se nedenfor). Derfor kan bare proporsjonale hasardmodeller (dvs. eksponentiell, Weibull og Gompertz) vurderes for OS. Gompertz ble valgt på grunn av den beste matematiske passformen og en god visuell passform.



Figur 10 Parametriske funksjoner tilpasset rekonstruerte KM-kurver for «OS med HSCT» fra Evers et al. (17). Astellas valgte Gompertz i sitt basecase.

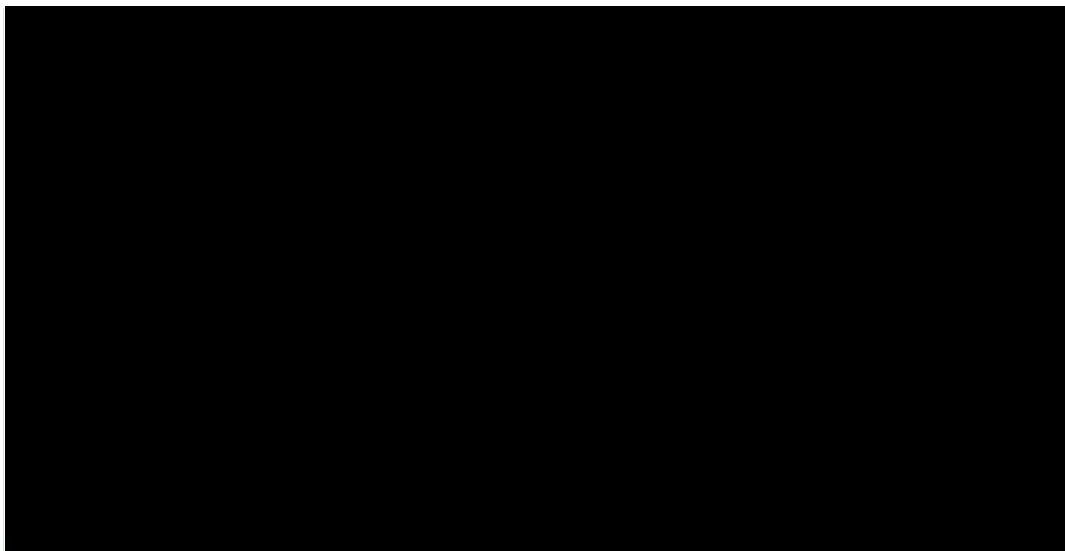
Sammenligningen av OS-estimerer etter transplantasjon fra ADMIRAL-studien (alle pasienter som fikk HSCT, datakutt 17-09-2018) og Evers et al. (17) er presentert i [redacted] nedenfor. Sammenligninger ble gjort for de første 12 månedene der det var flere observasjoner tilgjengelig i ADMIRAL-studien. Anslagene var stort sett like mellom to kilder og ingen statistisk signifikant forskjell ble funnet ( $p = 0,9428$ ).

Tabell 8 Sammenligning av estimerer etter HSCT OS fra ADMIRAL (datakutt 17-09-18) og Evers et al, 2018 (17).

[Redacted table content]

Astellas la inn en ekstra OS-fordel (HR på 0,686) for de pasientene i post-HSCT-tilstanden som fikk gilteritinib vedlikeholdsbehandling. I ADMIRAL-studien kunne pasienter gjenoppta gilteritinib-behandlingen etter HSCT, noe som totalt 40 av de 63 pasienter som gjennomgikk HSCT (63%) gjorde. KM-dataene fra Astellas nedenfor viser en sammenlikning av OS hos pasienter som enten startet opp igjen med gilteritinib eller ikke gjorde det, etter HSCT, der OS kurvene starter fra dag 60 etter HSCT ( $n = 51$ ). En HR på 0,668 ble estimert ved å sammenligne OS-data fra pasienter som fikk gilteritinib vedlikeholdsbehandling i ADMIRAL med OS-data fra Evers et al (17).





*Figur 11 Overlevelse fra Dag 60 etter HSCT i gilteritinib-armen i ADMIRAL-studien for pasienter som gjenoptok gilteritinib eller ikke etter transplantasjon (datakutt 17-09-18).*

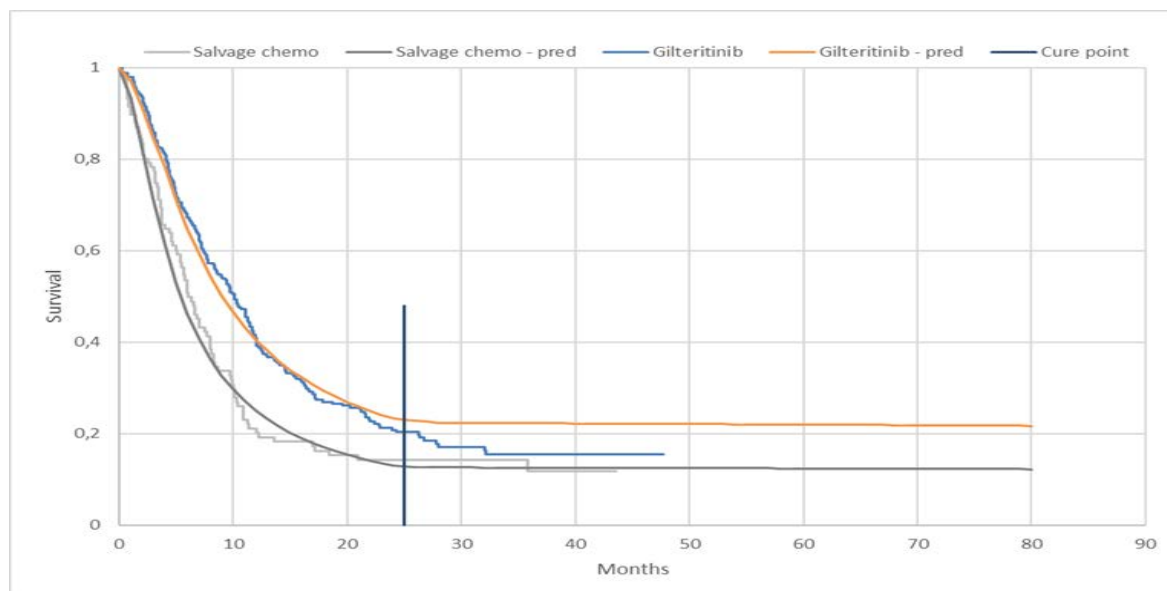
#### Ekstrapolering av «EFS med HSCT»

EFS-data var ikke tilgjengelige i Evers et al. EFS i HSCT-tilstanden ble modellert basert på forholdet mellom post-HSCT leukemi-fri overlevelse (LFS) og post-HSCT OS fra Ustun et al. (18) ved bruk av data rapportert for den ikke-relaterte donor (URD) gruppen.

For å estimere en samlet kumulativ HR mellom OS og EFS for pasienter med HSCT, var forholdet først estimert som den naturlige logaritmen for OS-sannsynligheten delt på den naturlige logaritmen for EFS-sannsynligheten per månedlige intervaller over tid. Den samlede kumulative HR mellom OS og EFS var da beregnet som gjennomsnittet av kumulative HR-er per månedlige intervaller. I denne modellen er det proporsjonale forholdet mellom EFS og OS antatt å fortsette fram til kurstidspunktet ved 2 år. Etter år 2 er de kumulative overlevelsessannsynlighetene for EFS antatt å forbli konstant til de nådde OS kurven. EFS ble antatt å være mindre enn eller lik OS på alle tidspunkter.

#### Legemiddelverkets vurdering

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 (Figur 12) viser at modellen overvurderer OS i gilteritinib-armen og undervurderer OS i kjemoterapi-armen. Legemiddelverket mener at fordelene med gilteritinib blir overvurdert i Astellas sitt basecase. Modellering av de ulike effektparameterne blir diskutert nedenfor.



Figur 12 Astellas sitt basecase\*: sammenligning av modell for estimert overlevelse og observert OS i ADMIRAL (ITT, Datakutt september 2019).

\* Loglogistisk brukt for EFS og OS ekstrapolering uten HSCT, OS fra Evers et al (17) brukt til post-HSCT OS, Gompertz brukt for post-HSCT ekstrapolering, ekstra gilteritinib vedlikeholdsbehandlingseffekt (HR på 0,69) anvendt, kur antagelse (generell populasjon dødelighet anvendt ved 2 år, overdødelighet på 1,3) gjaldt både «OS uten HSCT» og «OS med HSCT»

### HSCT-rater og tidspunkt

I modellen bruker Astellas HSCT-rater (26% for gilteritinib og 15% for kjemoterapi) som observert i ADMIRAL. De fleste av pasientene som gikk over til transplantasjon i ADMIRAL oppnådde CR, men pasienter med dårligere respons ble også transplantert. En mulighet for å bruke HSCT-rater lik CR-rater er også tilgjengelig i modellen.

Legemiddelverket er enig i å bruke HSCT-rater som observert i ADMIRAL. I klinisk praksis gjennomgår også pasienter transplantasjon selv om de ikke har oppnådd komplett respons på den andre runden med behandling (CR2). Kliniske retningslinjer for residiverende eller refraktær AML oppgir at allogene stamcelletransplantasjon kan være et alternativ også hos pasienter som ikke har oppnådd komplett remisjon på neste linje med behandling. Men prognosen etter HSCT for pasienter som ikke har hatt CR vil sannsynligvis generelt være dårligere og retningslinjene oppgir at evidensen for nytten av HSCT er lavere. Derfor er det ikke iht. klinisk praksis at HSCT gjennomføres kun for de som fikk komplett respons (CR) i ADMIRAL-studien.

I modellen flytter pasientene seg til HSCT-tilstander med et fast intervall som er en gjennomsnittlig tid fra randomisering til HSCT i ADMIRAL og tiden avviker mellom armene. Dette anses som en forenkling og kan unngås gitt at tiden til HSCT per pasient er tilgjengelig fra studien. Avrundede overgangstidspunkter brukes i modellen (4 måneder i stedet for 4,2 måneder for gilteritinib; 3 måneder i stedet for 2,5 måneder for kjemoterapi). Legemiddelverket har brukt de faktiske gjennomsnittsverdiene i sitt basecase, noe som senket ICER minimalt (26 270 NOK).

**Ekstrapolering av «OS uten HSCT»**

Loglogistisk funksjon tilpasset separat til hver behandlingsarm ble brukt i Astellas base case på grunn av best matematisk og visuell passform. Legemiddelverket er enig i at loglogistisk funksjon gir god passform til KM-data. Andre parametriske funksjoner har lignende passform og form og derfor er modellresultatene ikke veldig følsomme for andre valg.

**Ekstrapolering av «EFS uten HSCT»**

EFS ble målt forskjellig på tvers av armene i ADMIRAL (kapittel 2) da responsen ikke ble evaluert utover to måneder i armen med høy intensiv kjemoterapi og evaluert frem til sykdomsprogresjon i gilteritinib-armen. Resultater for EFS og responsrater i kjemoterapiarmen er derfor svært usikre.

For gilteritinib-armen valgte Astellas loglogistisk funksjon på grunn av den laveste AIC-/BIC-verdien, en god visuell passform og et ikke-monotonisk hasard form over tid. Slik tilnærming støttes. For kjemoterapiarmen ble den samme funksjonen valgt på grunn av konsistens med den parametriske funksjonen som ble valgt for OS. Astellas identifiserte ingen publikasjoner som pålitelig kunne validere ekstrapoleringen av kjemoterapi-armen. Firmaet har imidlertid validert den ikke-monotoniske hasardsfunksjonen av den loglogistisk distribusjonen med kliniske eksperter. Spesielt ble en først økende hasard fulgt av en avtagende hasard ansett som klinisk sannsynlig.

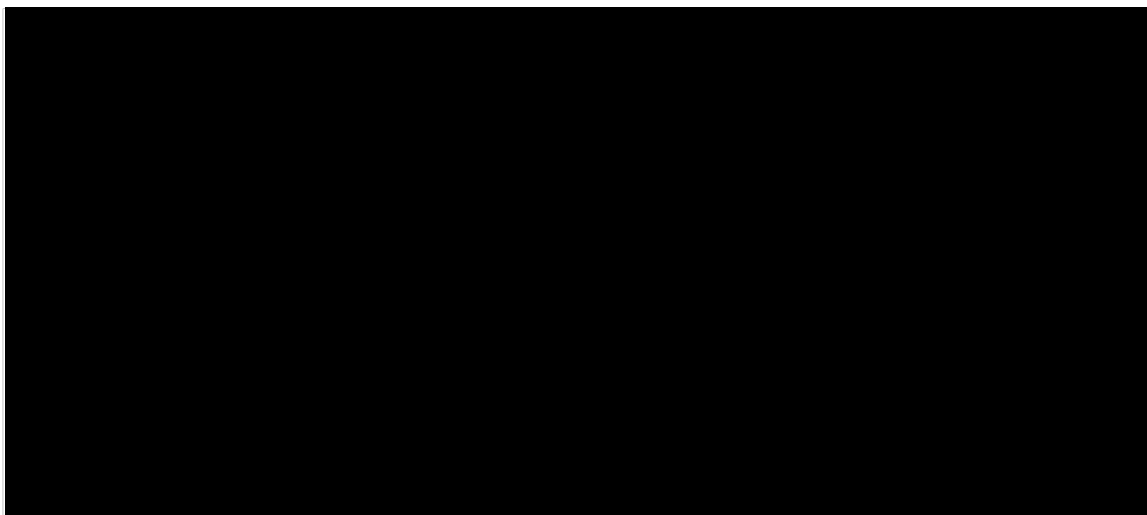
For å utforske virkningen av EFS i kjemoterapi-armen på modellresultatene, har Legemiddelverket justert EFS fra kjemoterapi med EFS fra gilteritinib ekstrapolert med loglogistisk. Denne justeringen har ikke påvirket ICER i stor grad (kapittel 4.2.3) noe som indikerer at størrelsen på EFS-fordelen ikke er kritisk for konklusjonene.

**Ekstrapolering av «OS med HSCT»**

Astellas hevder at OS-data for pasienter med HSCT fra ADMIRAL er for umodne til å brukes i modellen og de valgte derfor å bruke OS-data fra litteraturen. To relevante studier ble identifisert; en observasjonsstudie av Evers et al (17) hos pasienter med R/R AML i CR2 samt en observasjonsstudie av Ustun et al (18) hos pasienter med FLT3 + R/R AML. Pasientene i Evers et al var imidlertid ikke selektert mht FLT3 mutasjoner og i Ustun et al var 80% av URD-gruppen i CR1 og ikke CR2 ved HSCT. Begge disse avvikene i pasientpopulasjoner gjør at de sannsynligvis har avvikende og potensielt bedre prognose sammenliknet med pasienter inkludert i ADMIRAL-studien.

Legemiddelverket er uenig i bruken av eksterne effektdata i modellen gitt at 1) post-HSCT OS-data er tilgjengelige i ADMIRAL, 2) Astellas har tilgang til pasientnivådata fra ADMIRAL som mest sannsynlig tillater mer robust OS-ekstrapolering enn det som kan oppnås fra digitaliserte publiserte kurver basert på aggregerte data, 3) pasientpopulasjoner i Evers et al og Ustun et al er ikke helt i samsvar med ADMIRAL, og 4) den valgte Gompertz-funksjonen ga en dårlig visuell passform til Evers et al-data. Følgelig ba Legemiddelverket om at OS data for pasienter med HSCT fra ADMIRAL skulle inkluderes i modellen.

I ADMIRAL virker OS post-HSCT lik på tvers av armene og det er derfor akseptabelt å ekstrapolere armene samlet ( [REDACTED] Kap 3.4). Gompertz ga den beste matematiske og visuelle passformen og er også mest troverdig ( [REDACTED] ).



Figur 13 Ekstrapolering av OS post-HSCT fra ADMIRAL (datakutt september 2019).

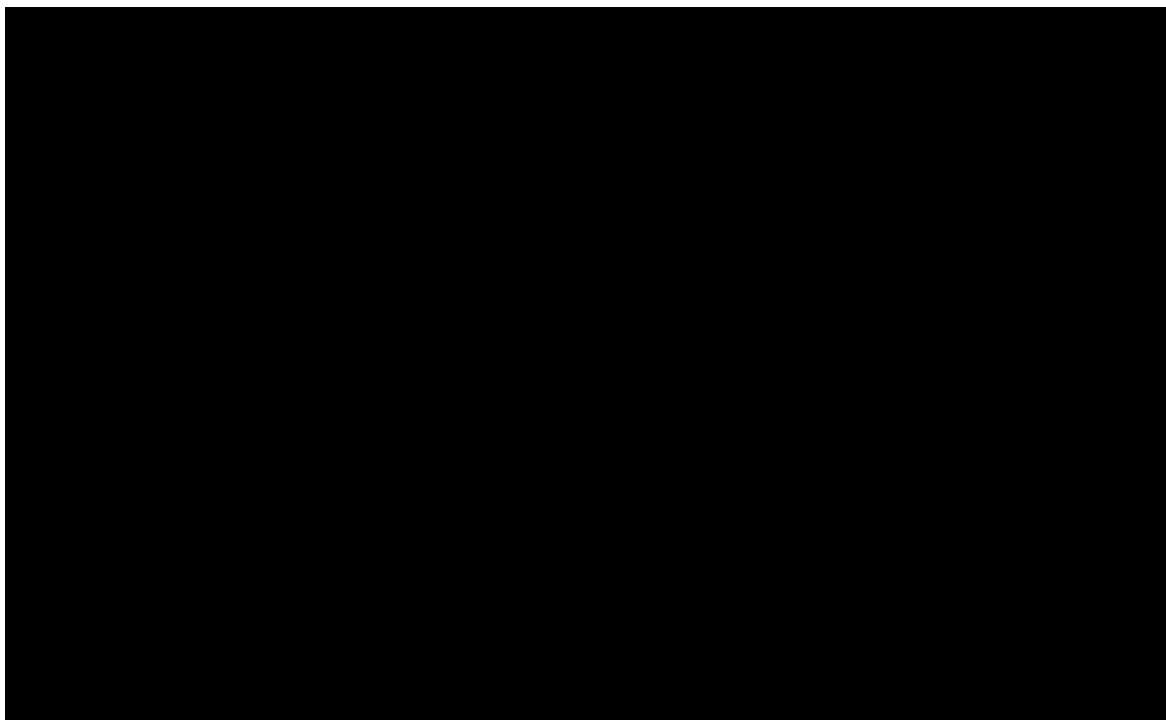
#### **Ytterligere OS-fordel for pasienter på gilteitinib vedlikeholdsbehandling etter HSCT**

ADMIRAL-studien var designet for å studere den totale effekten av gilteitinib sammenlignet med kjemoterapi, ikke for å studere effekten av gilteitinib vedlikeholdsbehandling etter HSCT. Likevel antok Astellas at pasienter som fikk vedlikehold av gilteitinib etter HSCT ville ha en ekstra OS-fordel. Fordelen (HR på 0,69) ble estimert basert på en sammenlikning mot OS-kurver fra Evers et al. (17) i post-HSCT-tilstand. Legemiddelverket mener at det ikke er grunnlag for å legge til en ekstra fordel for gilteitinib som vedlikeholdsbehandling. OS etter HSCT for gilteitinib som rapportert i ADMIRAL, og som ble lagt inn i den oppdaterte modellen, inkluderer den totale effekten av gilteitinib som også inkluderer vedlikeholdsbehandlingen for en like stor andel pasienter (16,2 %, 40/247) som fikk det i ADMIRAL studien. Studiedesignet gir ikke grunnlag for å estimere effekten av gilteitinib brukt som vedlikeholdsbehandling etter HSCT. KM-plott for OS for de som fikk HSCT i ADMIRAL viser at gilteitinib-armen (en blanding av pasienter som fikk og ikke mottok vedlikehold med gilteitinib) hadde en overlappende overlevelse med kjemoterapi-armen (se Figur 5).

Astellas har levert en post-hoc OS analyse med startpunkt 60 dager etter HSCT hos pasienter som re-startet gilteitinib etter HSCT og de som ikke re-startet (██████). Re-initiering av gilteitinib etter HSCT i studien krevde imidlertid at pasientene oppfylte gitte kriterier, bl.a at de hadde komplett remisjon (CR) og at transplantasjonen ble vurdert som vellykket. Pasienter i disse to ikke-randomiserte gruppene er derfor ikke sammenlignbare og mye av forskjellen i OS-kurvene er sannsynligvis forårsaket av ulik underliggende prognose og ikke relatert til evt. vedlikeholdsbehandling med gilteitinib.

Det å legge til en ekstra fordel i modellen for pasienter som får vedlikeholdsbehandling med gilteitinib vurderes som en dobbeltregning, og man kan spørre seg hvorfor en fordel legges til de som fikk vedlikehold, men ingen fordeler ble trukket fra de som ikke gjorde det. Astellas antar at de som ikke fikk vedlikehold av gilteitinib har samme OS-post-HSCT som de som fikk kjemoterapi, men bevisene mangler.

Legemiddelverket etterspurte et KM-plott av OS fra randomisering i subpopulasjonen som gjennomgikk HSCT delt i undergrupper (gilteritinib med vedlikehold, gilteritinib uten vedlikehold og kjemoterapi) og dataene indikerer at pasienter i gilteritinib armen som ikke fikk vedlikehold med gilteritinib etter HSCT hadde dårligere prognose enn pasienter som fikk HCST i kjemoterapiarmen ( [REDACTED] ).



*Figur 14 OS fra randomisering for de tre HSCT-pasientgruppene: pasienter med gilteritinib-vedlikehold (rødt), uten gilteritinib-vedlikehold (blått) og pasienter fra kjemoterapiarmen (grønn)*

For å estimere størrelsen på effekten av vedlikeholdsbehandling med gilteritinib har Astellas utført en naiv sammenligning av ADMIRAL data med OS data fra Evers et al. Populasjonene fra disse kildene var ikke helt samsvarende, ettersom pasienter i Evers et al bl.a ikke var selektert for FLT3-mutasjonspositiv AML. Uforankrede naive sammenligninger aksepteres vanligvis ikke av Legemiddelverket da det er umulig å skille ut effekten av en behandling fra effekten av forskjeller i prognostiske faktorer og effektmodifikatorer.

Totalt sett kan ikke Legemiddelverket akseptere en slik modellering av den ekstra fordelene med gilteritinib-vedlikehold på grunn av mangel på dokumentasjon som understøtter dette fra ADMIRAL studien så vel som metodiske usikkerheter i de analysene som er gjort. OS etter HSCT for gilteritinib som rapportert i ADMIRAL, og som er lagt inn i den oppdaterte modellen, inkluderer den totale effekten av gilteritinib som også inkluderer vedlikeholdsbehandlingen for en andel pasienter i samsvar med studien.

### **Ekstrapolering av «EFS med HSCT»**

EFS-post HSCT er ikke rapportert i ADMIRAL. I modellen er EFS-kurver i post-HSCT-tilstand estimert ved å anvende en kumulativ HR på 0,89 til OS-kurvene fra post-HSCT-tilstanden. Med andre ord er hasarden for en hendelse 11 % lavere enn dødschasarden i post-HSCT-tilstanden. Følgende begrensninger av en slik tilnærming må fremheves:

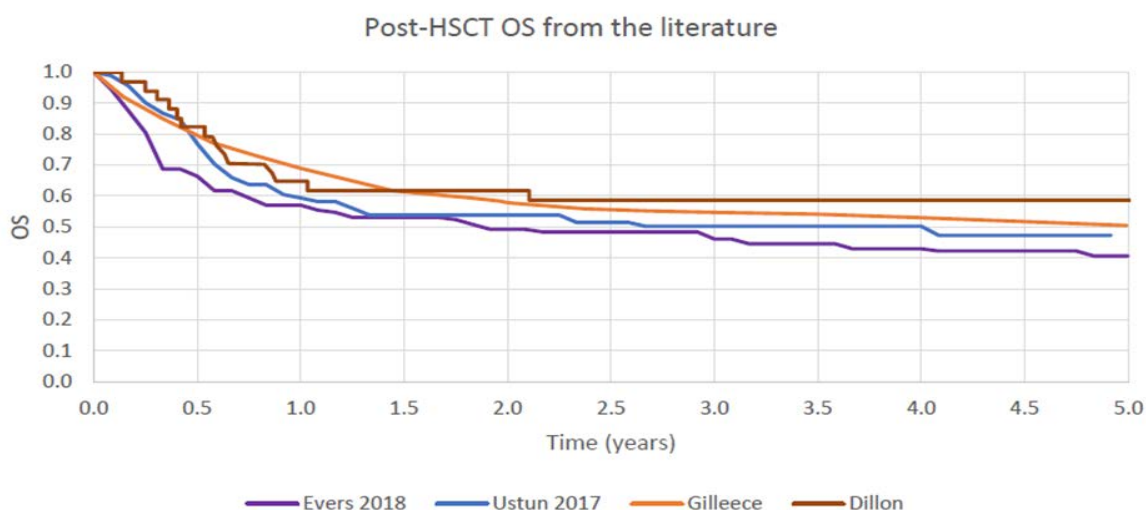
- Den kumulative hasardratioen var basert på OS og leukemi-fri overlevelse (LFS) -kurver hentet fra Ustun et al (18). Som tidligere påpekt, var FLT3 + R/R AML-populasjonen i Ustun et al ikke helt på linje med ADMIRAL, da flertallet av pasientene i Ustun et al var i CR1.
- HR ble beregnet ved å bruke en Cox proporsjonal hasard (PH) modell. Cox PH-modellen er ikke designet for to utfall, men ett utfall med behandling som kovariat. I tillegg er det ikke proporsjonal hasard mellom OS og LFS fra Ustun et al.
- EFS-definisjonen i ADMIRAL er forskjellig fra LFS-definisjonen i Ustun et al. EFS i ADMIRAL inkluderer alle pasienter og blir målt fra inkludering i studien, mens LFS i Ustun et al bare inkluderer pasienter med CR og målingen starter fra datoen for oppnåelse av CR. I tillegg er behandlingssvikt inkludert i ADMIRAL EFS, noe som ikke er tilfelle LFS i Ustun.

Tilnærmingen gir fordeler til gilteritinib-armen, men ikke i stor grad. Nytteverdien for hendelsesfri tilstand i modellen er større enn for post-hendelse med HSCT, og siden en høyere andel av pasientene mottok HSCT i gilteritinib-armen, genereres det større nytte. Overlevelseskurvene for LFS i Ustun er nær OS da bare pasienter med CR er inkludert og LFS er målt fra CR. Hvis EFS ble målt i Ustun i henhold til ADMIRAL-definisjon, vil EFS-kurvene sannsynligvis være under LFS-kurvene. Effekten av EFS i post-HSCT-tilstanden er imidlertid ikke betydelig i modellen. I en scenarioanalyse har Legemiddelverket endret forholdet fra 0,89 til en vilkårlig 0,5 og påvirkningen på resultatene var ubetydelig (Tabell 20).

### **Antagelse om kurasjon**

Astellas antok at etter to år ble alle pasienter som var i live i modellen "kureret". I modellen forventes det at disse pasientene ville ha en økt dødelighet på 30 % sammenlignet med den generelle populasjonen (dvs. SMR 1,3). Astellas baserte SMR på 1,3 på økt dødelighetsratio akseptert i andre Legemiddelverket-vurderinger; Mylotarg og Rydapt (14, 20).

På forespørsel gjennomførte Astellas et litteratursøk for ytterligere å støtte tidspunktet for kurasjon hos pasienter som mottar HSCT. Selskapet identifiserte fire relevante artikler: Gilleece et al., 2020 (21); Dillon et al., 2020 (22); Evers et al., 2018 (17) og Ustun et al., 2017 (18). Ingen av studiepopulasjonene var helt på linje med ADMIRAL. R/R AML-populasjonen var ikke FLT3 + selektert i Evers et al eller Gilleece et al. I Dillon et al og Ustun et al, var R/R AML-populasjonene FLT3 + selektert, men flertallet av pasientene som fikk HSCT var i CR1 i stedet for CR2. I ADMIRAL var en større andel pasienter som fikk HSCT i CR2. Til tross for disse avvikene, er Legemiddelverket enig i at de identifiserte studiene stort sett gir konsistent innsikt i langsiktig overlevelsesforløp etter HSCT hos R/R AML-pasienter. Basert på data fra disse kildene reduseres OS kurvenes stigningstall over tid (Figur 15). Det er imidlertid vanskelig å bedømme om dødeligheten var i samsvar med den generelle populasjonen, da dette ikke ble målt.



Figur 15 Overlevelse etter HSCT. Rekonstruerte kurver er basert på CR2 R/R AML-pasienter (Evers et al (17) og Gilleece et al (21)–MAC gruppe), eller FLT3-mutasjonspositive r/r AML-pasienter (Ustun et al (18) og Dillon et al (22)).

Modellen levert av Astellas tillater ikke anvendelse av «kur» forutsetningen bare til post-HSCT-tilstanden. Ved å velge kurasjon brukes antagelsen både på «OS uten HSCT» og «OS med HSCT». Dette er ikke sannsynlig da pasienter som ikke gjennomgikk HSCT, sannsynligvis ikke vil bli kurert. Når modellen uten «kur» forutsetningen sammenlignes med modellen der kur forutsetningen brukes etter 2 år, er det tydelig at de oppnådde leveår (Life-years, LYs) i gilteritinib-armen stort sett er drevet av kurasjon fra «OS uten HSCT» (Tabell 9). I motsetning til det, når det ikke antas antagelse om kurasjon, genererer ikke gilteritinib noen LY-er i denne tilstanden.

Tabell 9 Effekten av en kur forutsetning på Life-Years (LYs). Kur forutsetningen (generell populasjonsdødelighet økte med en faktor 1,3 anvendt ved 2 år) ble brukt til «OS uten HSCT» og «OS med HSCT» i modellen\*.

	Gilteritinib	Salvage chemo	Gilteritinib vs. Salvage chemo
<b>Cure assumption applied</b>			
Total LYs	3,553	2,306	1,246
LYs: EFS without HSCT	0,425	0,230	0,195
LYs: Post-event without HSCT	1,324	0,989	<b>0,335</b>
LYs: EFS with HSCT	1,736	1,046	0,690
LYs: Post-event with HSCT	0,068	0,041	0,027
<b>Cure assumption not applied</b>			
Total LYs	2,149	1,425	0,724
LYs: EFS without HSCT	0,425	0,230	0,195
LYs: Post-event without HSCT	0,388	0,390	<b>-0,002</b>
LYs: EFS with HSCT	1,319	0,795	0,524
LYs: Post-event with HSCT	0,018	0,011	0,007

\* Loglogistisk brukt for OS og EFS ekstrapolering uten HSCT, Gompertz brukt for OS med HSCT ekstrapolering fra ADMIRAL, effekten av vedlikehold av gilteritinib ikke brukt

Totalt sett er Legemiddelverket enig i at en andel av pasientene som fikk HSCT, kan ha blitt kurert. Tidspunktet og økt dødelighetsratio for den kurerte andelen er vanskelig å bedømme, da dette ikke er blitt kvantifisert i litteraturen. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert, gav innspill på at det ofte er en utflating på overlevelses kurven for disse pasientene mellom 2 og 3 år og at estimatet med kurasjon etter den tid, kan synes adekvat.

Kliniske eksperter kommenterte at generelt blir transplantasjon regnet som eneste potensielle kurative behandling for R/R AML. Sannsynligheten for langtidsoverlevelse/kurasjon uten transplantasjon må ansees som minimal og svært få av disse pasientene vil være i live etter 2 år. Legemiddelverket vurderer derfor at bruken av «kur» forutsetningen for alle pasienter som fremdeles er i live etter 2 år (både de med eller uten HSCT) er problematisk og kan ikke aksepteres. For å overvinne denne begrensningen, har Legemiddelverket justert modellen og anvendt «kur» forutsetningen bare etter post-HSCT-tilstanden.

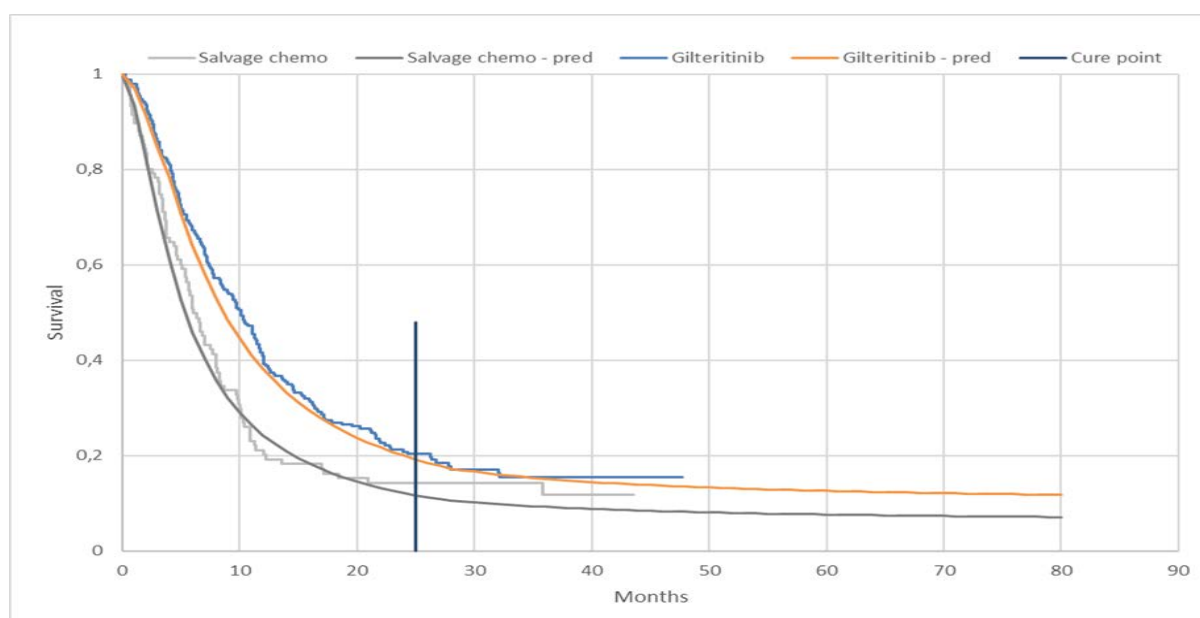
Kurasjonstidspunktene ved 2 år virker optimistiske. Det har ikke vært basert på ADMIRAL-studien der oppfølgingstiden er for kort til å observere et vedvarende platå. Tidspunktet og nivået for kurasjon påvirker modellresultatet mye (Tabell 20). Gitt innspill fra klinikere aksepterer Legemiddelverket kur forutsetningen for post-HSCT-tilstanden (tidspunkt 2 år, SMR på 1,3), noe som innebærer at pasientene fra år 2 har et standardisert dødelighetsforhold på 1,3 (hasard for død økt med 30%) sammenliknet med generell aldersjustert befolkning. På grunn av høyere sykkelighet og dødelighet relatert til GVHD og andre komplikasjoner, er det fortsatt forventet en høyere dødelighet enn den generelle populasjonen. Legemiddelverket fremhever imidlertid at andre mer konservative scenarier (f.eks. tidspunkt ved 3 år) kan være sannsynlige. Kurasjonstidspunkt ved 3 år med en SMR på 1,3 gir imidlertid en underestimert av total OS i den modellerte kurven (oppsummert OS uten HSCT og med HSCT) sammenliknet med den observerte KM-kurven fra ADMIRAL studien for total OS, og et slikt scenario vurderes derfor som konservativt. Figur 16 presenterer Legemiddelverkets foretrukne ekstrapolering av OS som inkluderer kurasjonstidspunkt ved 2 år og SMR på 1,3 sammenliknet med KM kurver fra ADMIRAL studien.

### **Sammendrag av effektivitetsvurdering**

- Legemiddelverket godtar valget av loglogistisk parametrisk funksjon for ekstrapolering av OS og EFS uten HSCT.
- Forutsetningen om kurasjon (generell populasjonsdødelighet økt med en faktor på 1,3 anvendt etter to år) er akseptert for OS etter HSCT, men ikke for OS uten HSCT.
- Bruk av eksterne data fra Evers et al for OS post HSCT aksepteres ikke da data fra ADMIRAL er tilgjengelig. Legemiddelverket velger Gompertz for langsiktig ekstrapolering av OS basert på passform og klinisk plausibilitet
- Bruk av en tilleggsbehandlingseffekt (HR på 0,69) av gilteritinib vedlikeholdsbehandling etter HSCT aksepteres ikke ettersom OS-kurvene fra ADMIRAL allerede fanger denne effekten.
- Modelleringen av EFS i post-HSCT er basert på et LFS: OS forhold fra en publisert studie av Ustun et al. Tilnærmingen har mange begrensninger, men virkningen av dette forholdet på resultatene er minimal.



Legemiddelverkets foretrukne ekstrapolering av OS er presentert i Figur 16. De predikerte kurvene (oppsummert OS uten HSCT og med HSCT) fra modellen er ikke perfekt på linje med OS KM-kurven fra ADMIRAL, da de undervurderer overlevelsen litt i begge armer. Kurver som er predikert fra en fragmentert modell og basert på forenklete antagelser (f.eks. overgang til HSCT-tilstand på et tidspunkt i stedet for individuell pasientovergangstid) vil aldri være perfekt i tråd med OS KM-kurver fra en studie. Likevel mener Legemiddelverket at de valgte antagelsene resulterer i mer objektive predikeringer enn i Astellas sitt basecase der de tilpassede kurvene kraftig overvurderte effekten i gilteritinib-armen (Figur 12).



Figur 16 Legemiddelverkets sitt basecase: sammenligning av modell forutsatt overlevelse og observert OS i ADMIRAL (ITT, DCO september 2019).

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste bivirkningene med gilteritinib rapportert i ADMIRAL studien var generelt som man kan forvente ut i fra patofysiologi ved AML og kjent toksisitet fra andre tyrosin kinase hemmere (23).

Fordi flertallet av pasientene i kjemoterapiarmen avsluttet studien syklus 2 i behandlingen, bidro det til at eksponeringsvarighet var lengre i gilteritinib-armen sammenlignet med kjemoterapi dvs. median 18 uker i gilteritinib armen sammenliknet med 4 uker i den kombinerte kjemoterapiarmen. Ulik behandlingstid og oppfølging bidrar i seg selv til ulikheter i rapportering av bivirkninger mellom studiearmene.

I gilteritinibarmen var de mest vanlige bivirkningene anemi (47,2 %), febril nøytropeni (46,7 %) og feber (42,7 %). Økte nivåer av alanin aminotransferase (ALAT) og aspartat aminotransferase (ASAT) ble observert hos hhv. 41,9 % og 40,2 % av pasientene. I kjemoterapiarmen var de mest vanlige bivirkningene anemi (36,7 %), febril nøytropeni (34,9 %) og hypokalemi (31,2 %). Alvorlige bivirkninger oppstod hos 83,3 % av pasientene i gilteritinibarmen og hos 31,2 % av pasientene i kjemoterapiarmen. Vanlige alvorlige

bivirkningene ( $\geq 5.0$  %) i gilteitinibarmen var febril nøyotropeni (30,9 %), AML (13,4 %), feber (13,0 %), pneumoni (10,6 %), sepsis (7,3 %), akutt nyreskade (6,5 %), lungeinfeksjon (5,7 %) og økt ALAT (5,3 %). De mest vanlige alvorlige bivirkningene i kjemoterapiarmen var febril nøyotropeni (8,3 %) og sepsis (6,4 %). Bivirkninger relatert til gilteitinib medførte seponering av behandlingen hos 11 % av pasientene, hvorav de vanligste årsakene var økte verdier av ASAT, ALAT og pneumoni (15).

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Kostnader forbundet med bivirkninger av grad 3 eller 4 med forekomst  $\geq 5$  % identifisert i ADMIRAL studien er tatt med i modellen (4.1.2). Modellen inkluderer også tap av helserelatert livskvalitet (HRQoL) forbundet med de samme bivirkningene (3.4.3). Bivirkninger av lavere grad ble antatt ikke å innebære vesentlige kostnader eller tap i livskvalitet. Dødsfall som følge av bivirkninger fanges opp under modelleringen av totaloverlevelse i den helseøkonomiske analysen.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Bivirkningene som er inkludert i modellen og vurdert til å påvirke ressursbruk og livskvalitet er i samsvar med de som er rapportert som grad 3 og 4 med forekomst  $\geq 5$  % i ADMIRAL studien. En slik avgrensning antas å gjenspeile de mest vanlige alvorlige eller livstruende bivirkningene.

Astellas har ikke inkludert bivirkninger under samlekategorien "Cardiac disorders", selv om det ble rapportert en forekomst på 10,2 % av  $\geq$  grad 3 bivirkninger under denne kategorien i gilteitinibarmen sammenliknet med en forekomst på 3,7 % i kjemoterapiarmen. Tilsvarende gjelder for samlekategorien "Gastrointestinal disorders" hvor individuelle grad  $\geq 3$  bivirkninger i har en frekvens på  $< 5$  %, men for hele kategorien samlet rapporteres det en frekvens på 19,5 % grad  $\geq 3$  i gilteitinib armen vs 8,3 % i kjemoarmen i denne kategorien.

Behandlingen med gilteitinib var bl.a. forbundet med forlenget QT-intervall og 2,5 % av disse hendelsene var klassifisert som  $\geq$  grad 3 (23). I preparatomtalen anbefales det at det utføres elektrokardiogram (EKG) før igangsetting av gilteitinib-behandling, på dag 8 og 15 i syklus 1 og før oppstart av de neste tre etterfølgende månedene med behandling bl.a. for å vurdere om dosen bør reduseres. Disse ekstra polikliniske besøkene er inkludert under kostnader (4.1.2)

Omfanget av bivirkninger vil være noe underestimert i den helseøkonomiske modellen sammenliknet med klinisk praksis da det gjøres en avgrensning til de mest vanlige alvorlige eller livstruende bivirkningene i studien og siden oppfølgingsperioden i ADMIRAL studien er begrenset. Kort behandlingstid og oppfølging i ADMIRAL studien for pasienter som fikk høyintensiv kjemoterapi sammenliknet med pasienter som fikk gilteitinib bidrar sannsynligvis i seg selv til forskjeller i rapporterte bivirkninger i de to behandlingsarmene.

Legemiddelverket godtar forutsetningene for hvordan bivirkninger er inkludert i analysen.

### 3.4.3 Helsenyttel/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet ble hentet direkte fra pasientpopulasjonen i ADMIRAL-studien og målt ved bruk av det generiske måleinstrumentet EQ-5D-5L. Nyttvekter i modellen er antatt å være avhengige av helsetilstand og uavhengige av behandlingsarm. Grunnet begrenset datagrunnlag med hensyn til HRQoL<sup>6</sup> for langtidsoverlevende pasienter i ADMIRAL-studien, er helsenyttel av «AML langtidsoverlevende» antatt å være den samme som helsenyttel av «hendelsesfri overlevelse med HSCT».

Astellas har identifisert helsenyttel/helsetap rapportert i litteraturen og i tidligere metodevurderinger hos pasienter med AML. Nyttvekter rapportert i Joshi et al. (24) er brukt i sensitivitets- og scenarionalyser. Astellas antar at rehabiliteringsperioden etter HSCT er på 6 måneder og bruker en nyttevekt på 0,75 for helsestadiet «HSCT recovery», hentet fra Joshi et al. (24). Nyttetap som følge av bivirkninger av grad  $\geq 3$  med forekomst  $\geq 5\%$  er hentet fra eksterne kilder og er basert på bivirkningsrater observert i ADMIRAL-studien. Disse er inkorporert i første syklus av modellen for begge behandlingsarmene. Nyttvektene er aldersjusterte.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttvekter og nyttetap inkludert i den helseøkonomiske modellen presenteres i Tabell 10. Nyttvekter fra ADMIRAL-studien er konvertert til EQ-5D-3L via metoden til van Hout et al., 2012 (25).

---

<sup>6</sup> HRQoL = Health-Related Quality of Life (helserelatert livskvalitet)

Tabell 10: Helsenytte og nyttetap i innsendt modell

Parameter	Utility/disutility inputs	Source
<b>Health state utilities (base-case)</b>		
EFS without HSCT	0.801	ADMIRAL trial
Post-event without HSCT	0.696	
EFS with HSCT	0.818	
Post-event with HSCT	0.746	
AML long-term survivors	0.818	Assumed equal to EFS with HSCT
<b>Health state utilities (sensitivity analysis)</b>		
EFS without HSCT	0.89	Joshi, 2019
Post-event without HSCT	0.51	
EFS with HSCT	0.94	
Post-event with HSCT	0.51	
AML long-term survivors	0.94	
<b>Subsequent HSCT disutility</b>		
HSCT recovery	0.73	Kurosawa, 2015
<b>Age-related utilities</b>		
Age 55-73	0.80	Statens Legemiddelverk (SLV) Method Guideline
Age 74-88	0.76	
Age 89+	0.72	
<b>AE disutilities</b>		
Anaemia	-0.119	Swinburn, 2010
Dyspnoea	-0.050	Doyle, 2008
Elevated alanine aminotransferase	0.000	Assumed no disutility for abnormal lab tests
Elevated aspartate aminotransferase	0.000	Assumed no disutility for abnormal lab tests
Elevated blood phosphocreatine kinase	0.000	Assumed no disutility for abnormal lab tests
Fatigue	-0.115	Lloyd, 2006
Febrile neutropenia	-0.150	Lloyd, 2006
Hyperglycaemia	0.000	Assumed no disutility for abnormal lab tests
Hypertension	-0.153	Swinburn, 2010
Hypokalemia	0.000	Assumed no disutility for abnormal lab tests
Hyponatraemia	0.000	Assumed no disutility for abnormal lab tests
Hypophosphatemia	0.000	Assumed no disutility for abnormal lab tests
Hypotension	-0.153	Assumed equal to hypertension
Leucopenia	-0.090	Assumed equal to neutropenia
Neutropenia	-0.090	Nafees et al., 2008
Neutrophil count decreased	0.000	Assumed no disutility for abnormal lab tests
Platelet count decreased	0.000	Assumed no disutility for abnormal lab tests
Pneumonia	-0.153	Assumed maximum disutility of all other AEs
Progressive acute myeloid leukaemia	0	Modelled elsewhere
Sepsis	-0.090	Assumed equal to neutropenia
Thrombocytopenia	-0.090	Assumed equal to neutropenia
White blood cell count decreased	0.000	Assumed no disutility for abnormal lab tests

Abbreviations: AE, adverse event; AML, acute myeloid leukaemia; EFS, event-free survival; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at det er en styrke at det er gjort direkte målinger av helse relatert livskvalitet i ADMIRAL-studien, at EQ-5D-5L-målinger er konvertert til EQ-5D-3L i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer og at inkluderte livskvalitetsvekter er aldersjusterte.

Astellas har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere eksterne nyttevekter som viser at det finnes lite data på HrQoL for pasienter med R/R AML. Det ble identifisert 4 relevante studier, der bare én studie fokuserte på FLT3-mutert R/R AML: ADMIRAL. Astellas har likevel valgt å utforske betydningen på resultatet av å benytte eksterne livskvalitetsvekter i sensitivitetsanalyser (24). Omfanget av helsetap kan være noe underestimert i den helseøkonomiske analysen da Astellas ikke har inkludert bivirkninger i samlekategorien «Cardiac disorders» og «Gastrointestinal disorders», til tross for at bivirkninger  $\geq$  grad 3 totalt sett hadde en forekomst i disse kategoriene på hhv. 10,2 % og 15,9 % i gilteritinib-armen sammenliknet med 3,7 % og 8,3 % i kjemoterapi-armen.

Legemiddelverket har utført sensitivitetsanalyser som viser at endringer i livskvalitetsvekter i de ulike helsestadiene, både fra ADMIRAL-studien og fra eksterne kilder, har liten betydning for resultatene. Dette er imidlertid ikke tilfellet for livskvalitetsvekten som benyttes for pasienter i helsetilstanden «AML langtidsoverlevende», hvor Astellas antar samme nyttevekt (0,818) som i stadiet «hendelsesfri overlevelse med HSCT». Det er rapportert noe data fra ca. 30 pasienter i stadiet «hendelsesfri overlevelse med HSCT» i ADMIRAL-studien fra tiden etter at pasientene har gjennomgått HSCT. Det er usikkert om nyttevekter som er målt såpass tidlig etter transplantasjon i studien kan overføres til nyttevekter for «AML langtidsoverlevende». Astellas har også brukt en ekstern kilde for nyttevekter i sensitivitetsanalyser som er basert på 210 deltakere fra generell befolkning i UK hvor det ble benyttet «composite time trade-off» tilnærming for å estimere nyttevekter i ulike helsetilstander ved nylig diagnostisert AML, bl.a. for «hendelsesfri overlevelse med HSCT» og «AML langtidsoverlevende» (24). Nytttevektene rapportert i den eksterne kilden for de aktuelle stadiene vurderes som høye (0,94), både sammenliknet med nyttevekter rapportert av pasienter i ADMIRAL studien og sammenliknet med nivået til den generelle aldersjusterte norske befolkningen. Legemiddelverket har derfor ikke vektlagt disse.

En stor andel av pasientene som gjennomgår transplantasjon vil få redusert livskvalitet knyttet til komplikasjoner som GVDH. I Astellas sitt base case er det tatt hensyn til dette ved bruk av en lavere nyttevekt (0,73) i en periode på 6 måneder etter transplantasjon. Nytttevekten er basert på en studie av Kurosawa som inkluderte pasienter både med AML og ALL (akutt lymfoblastisk leukemi) som hadde gjennomgått HSCT, der 47 % rapporterte om symptomer på GVHD (26).

På bakgrunn av manglende robuste livskvalitetsdata for langtidsoverlevende med FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML godtar Legemiddelverket antagelsen om at helsenytt i stadiet «AML langtidsoverlevende» er den samme som helsenytt i stadiet «hendelsesfri overlevelse med HSCT» (0,818). Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til livskvalitet hos pasienter som er langtidsoverlevende etter transplantasjon, og hvor mange som vil utvikle kronisk GVHD. Klinikere legemiddelverket har konferert oppgir at anslagsvis 50 % vil kunne få kronisk GVHD, og understreker at graden av GVHD kan variere betydelig mellom pasienter. Betydningen av å velge en lavere livskvalitet for langtidsoverlevende er undersøkt i en scenarionalyse (se Tabell 22).

*Legemiddelverket godtar de innsendte livskvalitetsvektene, men fremhever at det er stor usikkerhet knyttet til nyttevektene brukt for langtidsoverlevende, derfor inkluderes scenarionalyser med nyttevekter fra eksterne kilder som også vurderes å være sannsynlige.*

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en kostnad per QALY-analyse (CUA). I den økonomiske analysen sammenlignes gilteritinib med standard kjemoterapi (både lav- og høyintensiv) hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær AML med FLT3-mutasjon.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

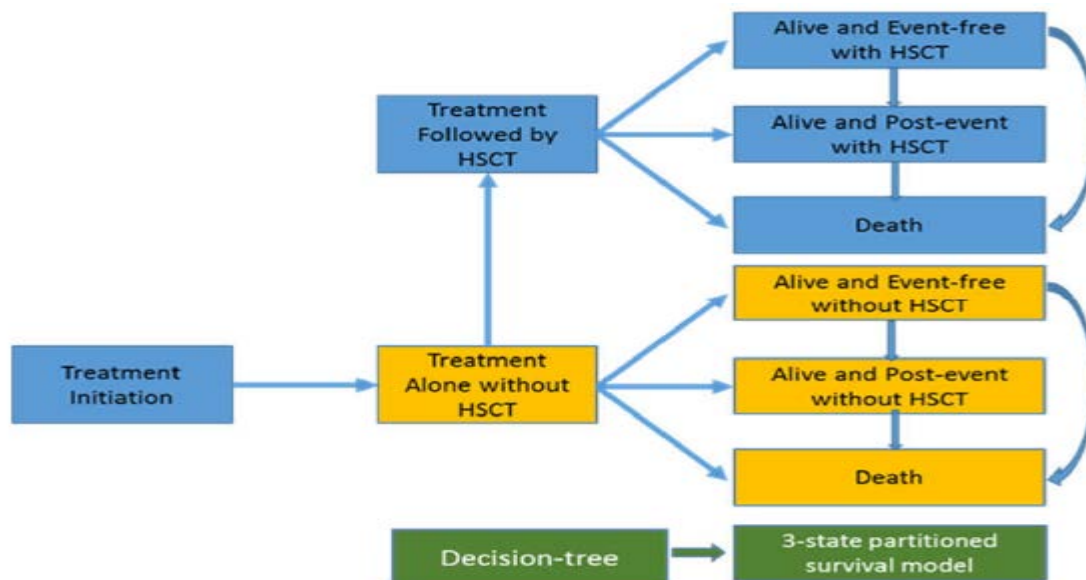
#### Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen er en AUC<sup>7</sup>-modell som inkluderer følgende 5 helsestadier: «hendelsesfri overlevelse uten HSCT», «post-hendelse uten HSCT», «hendelsesfri overlevelse med HSCT», «post-hendelse med HSCT» og «død». Modellstrukturen er vist i Figur 17. Mulige overganger mellom de ulike helsestadiene er representert ved pilene i figuren. Overgangssannsynlighetene er basert på overlevelses- og hendelsesdata observert i ADMIRAL-studien. Modellen har en sykluslengde på 28 dager og det akkumuleres kostnader og helseeffekter tilknyttet hvert helsestadium for hver syklus. Det er utført halvsyklus-korreksjon i modellen.

Alle pasientene starter i helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT», og ender i helsestadiet «død» som er et absorberende stadium. Noen av pasientene går over til helsestadiene «... med HSCT» basert på gjennomsnittstid til HSCT observert i ADMIRAL-studien. Pasienter som ikke gjennomgår HSCT går fra helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT» via «post-hendelse uten HSCT» til «død», eller fra helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT» direkte til «død». Pasienter som gjennomgår HSCT går fra helsestadiet «hendelsesfri overlevelse med HSCT» via «post-hendelse med HSCT» til «død», eller fra helsestadiet «hendelsesfri overlevelse med HSCT» direkte til «død». Helsestadiet «hendelsesfri overlevelse med HSCT» består av 2 tunnelstadier der pasientene går gjennom følgende stadier relatert til stamcellebehandling: «HSCT recovery» og «AML langtidsoverlevende». Startalder i modellen er basert på gjennomsnittsalder i ADMIRAL-studien og satt til 59 år.

---

<sup>7</sup> Area-under-the-curve/partitioned survival = areal-under-kurven



Abbreviations: HSCT, haematopoietic stem cell transplantation

Figur 17: Modellstruktur

### Legemiddelverkets vurdering

AUC-modeller er en velkjent modelltype som er hyppig brukt i helseøkonomiske analyser innen onkologi generelt. Lignende modellstrukturer har vært brukt i tidligere metodevurderinger innen AML (14, 20, 27). Den opprinnelige innsendte modellen var transparent og åpen for endringer i de fleste parameterne. Det er usikkerhet rundt gjennomsnittsalderen for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Median alder for nydiagnostiserte AML pasienter i henhold til Nasjonalt handlingsprogram er på snaut 70 år, mens klinikere anslår at median alder hos pasienter med R/R AML som mottar kjemoterapi befinner seg et sted mellom 50-70 år. Legemiddelverket velger å beholde gjennomsnittsalderen i ADMIRAL-studien (59 år) basert på uttalelser fra klinikere. Betydningen av å endre gjennomsnittsalder er utforsket i en scenarioanalyse (se Tabell 20).

Astellas sendte inn en oppdatert modell i løpet av metodevurderingen med datakutt fra september 2019. Hovedoppdateringer inkluderte nyere data på totaloverlevelse, post-HSCT overlevelse og gjennomsnittlig behandlingsvarighet. Astellas har validert innsendt modell i samråd med kliniske eksperter fra Sverige og Norge ved å se til liknende modellstrukturer i tidligere metodevurderinger for hematologiske sykdommer.

*Legemiddelverket godtar den oppdaterte modellen.*

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er utført i et helsetjenesteperspektiv der nytte og kostnader er diskontert med en årlig diskonteringsrate på 4 % per år. Tidshorizonten i firmaet sitt base case er satt til 41 år, da det antas at dette fanger opp alle forventede kostnader og helseeffekter i løpet av pasientens levetid fra og med start av behandling for begge behandlingsarmene.

### Legemiddelverkets vurdering

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (28) skal diskonteringsraten være 4 % i år 0-39 og 3 % i år 40-74, men dette er ikke endret da det ikke påvirker resultatet.

*Legemiddelverket godtar analyseperspektivet brukt i modellen.*

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

Følgende kostnader er inkludert i den helseøkonomiske modellen:

- Legemiddel- og administrasjonskostnader
- Kostnader relatert til bivirkninger
- Kostnader forbundet med stamcellebehandling
- Helsetjenestekostnader relatert til helsestadier
- Kostnader relatert til sykehusinnleggelse i helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT»
- Kostnader relatert til testing av FLT3 mutasjon
- Kostnader relatert til død

#### Direkte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

##### Legemiddel- og administrasjonskostnader:

Beregning av legemiddelkostnader per syklus i modellen for behandling med gilteritinib og salvage-kjemoterapi er vist i Tabell 11. Legemiddelkostnader er basert på doseringsintervall, relative doser og gjennomsnittlig behandlingsvarighet observert i ADMIRAL-studien for begge behandlingsarmene. Pasienter på lavdose kjemoterapi (azacitidin og LDAC) ble behandlet frem til manglende effekt, intoleranse eller protokoll-definert seponering. Pasienter på høydose kjemoterapi (FLAG-IDA og MEC) fikk enten 1 eller 2 sykluser med behandling. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet for azacitidin, LDAC, FLAG-IDA og MEC var henholdsvis 2,24, 1,68, 1,02 og 1,13 sykluser, mens gjennomsnittlig behandlingsvarighet for gilteritinib var 7,85 sykluser, inkludert vedlikeholdsbehandling etter HSCT.

Legemiddelpriser for gilteritinib og kjemoterapi er basert på maks AUP uten mva.



Tabell 11: Legemiddelkostnader i base case analysen til Astellas

Regimen	Dosing schedule	Route of admin	Dose per admin (mg)	Number of admns per dosing cycle	Package size	mg per vial/tablet	Number of vials/tablets per admin	Drug price per vial/tablet	Relative dose intensity†	Source
Gilteritinib	120 mg daily, Day 1-28	Oral	120	28	40mg/tablet	40	3	1,993.64	99%	ADMIRAL trial
Azacitidine	75 mg/m <sup>2</sup> daily, Day 1-7	SC/IV	135	7	75mg/ml, 4 ml, packsize 1	100	2	3,319.30	101%	ADMIRAL trial, www.legemiddelsok.no, Vidaza, product id (varenummer) 170997
<b>FLAG_IDA</b>										
G-CSF	300 µg/m <sup>2</sup> daily, Day 1-5	SC	0.54	5	30 ME/0.5mL, 5 pcs	0.3	2	396.96	87%	ADMIRAL trial, www.legemiddelsok.no, Accofil, product id (varenummer) 087202
Fludarabine	30 mg/m <sup>2</sup> daily, Day 2-6	IV	54	5	50mg, 5 pcs	50	2	1,151.68	99%	ADMIRAL trial, www.legemiddelsok.no, Fludarabin Actavis, product id (varenummer) 137585
Cytarabine	2000 mg/m <sup>2</sup> daily, Day 2-6	IV	3600	5	2g/20mL	2000	2	383.36	99%	ADMIRAL trial, Cytarabin Fresenius Kabi, product id (varenummer) 467987
Idarubicin	10 mg/m <sup>2</sup> daily, Day 2-4	IV	18	3	10mg	10	2	2,114.24	99%	ADMIRAL trial, www.legemiddelsok.no, Zavedos, product id (varenummer) 080820
<b>MEC</b>										
Mitoxantrone	8 mg/m <sup>2</sup> daily, Day 1-5	IV	14.4	5	20mg/10mL	20	1	2,158.40	106%	ADMIRAL trial, Mitoxantron Ebewe, product id (varenummer) 575181
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> daily, Day 1-5	IV	180	5	100mg/5mL	100	2	1,189.10	106%	ADMIRAL trial, www.legemiddelsok.no, Eposin, product id (varenummer) 563163
Cytarabine	1000 mg/m <sup>2</sup> daily, Day 1-5	IV	1800	5	2g/20mL	2000	1	383.36	106%	ADMIRAL trial, Cytarabin Fresenius Kabi, product id (varenummer) 462987
<b>LDAC</b>										
Cytarabine	20 mg twice daily, Day 1-10	SC/IV	20	20	100mg/mL	100	1	53.68	90%	ADMIRAL trial, Cytarabin Fresenius Kabi, product id (varenummer) 543387

Abbreviations: Admin, administration; FLAG-IDA, the combination therapy of fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; LDAC, low-dose cytarabine; MEC, the combination therapy of mitoxantrone, etoposide, and cytarabine

En doseintensitet på 119 mg per dag ble rapportert i ADMIRAL studien som inkluderer doseendringer og midlertidige avbrudd i behandlingen. Dette gir en relativ doseintensitet på 99% basert på at planlagt dose var 120 mg (dose intensity/planned dose intensity).

Administrasjonskostnader per syklus i modellen er vist i Tabell 12. Administrasjonskostnader er basert på kostnad per administrasjon og doseringshyppighet.

Tabell 12: Administrasjonskostnader

Regimen	Admin type	Number of attendances	Admin cost of subsequent attendance	Admin cost per cycle	Note
Gilteritinib	Oral	1*	2,019	2,019.00	DRG 917A (1)
Azacitidine	SC/IV	7		67,830.00	
FLAG_IDA	SC/IV	6	9,690	58,140.00	856R (2)
MEC	IV	5		48,450.00	
LDAC	SC/IV	10		96,900.00	

\* At initiation of gilteritinib treatment, two additional visits were assumed (total of 3 outpatients visit in cycle 1) to account for initial monitoring on day 5 and 15 (Gilteritinib SmPC)

1) Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer. ISF 2019

2) Poliklinisk medikamentell behandling av kreft i bloddannende organer og lymfatisk vev. ISF 2019

Legemiddel- og administrasjonskostnader akkumuleres over hele tidshorizonten og er lagt til i starten av modellen for alle pasienter, uavhengig av påfølgende behandling med HSCT. Astellas antar at pasienter som blir behandlet med gilteritinib krever én poliklinisk konsultasjon per syklus. To ytterligere polikliniske konsultasjoner er lagt til i første syklus for pasienter som blir behandlet med gilteritinib som følge av monitorering ved oppstart av behandling, som beskrevet i preparatomtalen (7). Pasienter som blir behandlet med LDAC får to behandlinger per dag i 10 dager. Astellas antar ett legebesøk per dag for disse pasientene.

### **Legemiddelverkets vurdering**

I modellen har Astellas estimert legemiddelpris for gilteritinib til 1993,64 NOK per tablett (uten mva.). Legemiddelverket har i sin hovedanalyse lagt maksimal AUP (uten mva.) til grunn for analysen.

Ved etablerte standardbehandlinger har Helsedirektoratet i tidligere metodevurderinger bekreftet at legemiddelkostnader er inkludert i kostnadsgrunnlaget per DRG. Legemiddelverket velger å nulle ut legemiddelkostnader for kjemoterapi i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har også oppdatert kostnadene for polikliniske konsultasjoner i sin hovedanalyse til å være basert på ISF regelverket for 2020. Dette gjelder følgende kostnadsanslag:

- DRG917A: 2 657 NOK (kostnad per poliklinisk konsultasjon)
- DRG856R: 14 292,096 NOK (kostnad per poliklinisk behandling)

Legemiddelverket godtar at første syklus inkluderer tre polikliniske konsultasjoner, i henhold til preparatomtalen, og at legemiddelkostnader for gilteritinib er basert på doseringsintervall, relative doser og gjennomsnittlig behandlingsvarighet observert i ADMIRAL-studien. Behandlingsvarigheten i klinisk praksis kan bli lengre enn i studien, spesielt for pasienter som fortsetter behandling etter HSCT. Legemiddelkostnadene kan derfor være noe underestimert. Hvordan effekten av behandling med gilteritinib vil påvirkes, hvis behandlingen fortsetter utover varigheten i ADMIRAL studien, er ikke kjent.

Legemiddelverket endrer til to legebesøk per dag for pasienter behandlet med LDAC.

*Legemiddelverket har endret legemiddelpris for gilteritinib, nullet ut legemiddelkostnader for salvage-kjemoterapi, oppdatert kostnadene til å være basert på DRG-koder for 2020 og endret behandling med LDAC til to legebesøk per dag.*

### Kostnader relatert til bivirkninger av behandling:

Kostnader relatert til bivirkninger er basert på bivirkningsrater for gilteritinib og salvage-kjemoterapi observert i ADMIRAL-studien, som vist i Tabell 13. Astellas antar at bivirkninger relatert til de ulike behandlingsregimene med kjemoterapi (azacitidin, LDAC, FLAG-IDA og MEC) er tilsvarende lik bivirkninger relatert til totalen av salvage-kjemoterapi observert i ADMIRAL-studien. Modellen inkluderer utvalgte bivirkninger av grad  $\geq 3$  med forekomst  $\geq 5\%$ . Kostnader relatert til bivirkninger under samlekategoriene "Cardiac disorders" og "Gastrointestinal disorders" er ekskludert, selv om bivirkninger av grad  $\geq 3$  i disse

kategoriene samlet sett hadde en forekomst  $\geq 5\%$  i minst en av behandlingsarmene. Beregningen av kostnader ekskluderer også bivirkninger relatert til «progressiv akutt myelogen leukemi», som er modellert som et eget helsestadie, og sykehusinnleggelser som følge av bivirkninger, som er modellert separat i helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT».

Tabell 13: Bivirkningsrater og kostnader relatert til bivirkninger

	Gilteritinib	Salvage chemo
Anemia	40.7%	30.3%
Dyspnoea	4.1%	2.8%
Elevated alanine aminotransferase	13.8%	4.6%
Elevated aspartate aminotransferase	14.6%	1.8%
Elevated blood phosphocreatine kinase	5.3%	0.0%
Fatigue	2.4%	1.8%
Febrile neutropenia	45.9%	36.7%
Hyperglycaemia	7.3%	8.3%
Hypertension	8.1%	3.7%
Hypokalemia	13.0%	11.0%
Hyponatraemia	6.5%	2.8%
Hypophosphatemia	8.1%	3.7%
Hypotension	7.7%	2.8%
Leucopenia	0.0%	0.0%
Neutropenia	13.4%	13.8%
Neutrophil count decreased	17.1%	11.0%
Platelet count decreased	22.0%	24.8%
Pneumonia	11.8%	4.6%
Progressive acute myeloid leukaemia	13.4%	3.7%
Sepsis	0.0%	0.0%
Thrombocytopenia	22.8%	16.5%
White blood cell count decreased	13.0%	17.4%
AE Cost*	5,827.71	4,159.49

\* Includes one outpatient visit per event (excluding 'Progressive acute myeloid leukemia' which is modelled as a separate health state). Unit cost per event (ISF 2019; DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer. 2,099 NOK). In addition to the outpatient visit cost, observed hospitalisation in the 'EF5 without HSCT' was estimated from ADMIRAL includes hospitalisation due to AE.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at kostnader relatert til bivirkninger er basert på bivirkningsrater observert i ADMIRAL-studien og at det inkluderes bivirkninger av grad  $\geq 3$  med forekomst  $\geq 5\%$ . Legemiddelverket godtar at «progressiv akutt myelogen leukemi» og sykehusinnleggelser er modellert andre steder i modellen. Endringer i kostnader relatert til bivirkninger har liten betydning for resultatene av analysen.

Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkninger i innsendt helseøkonomisk analyse, men har oppdatert kostnadene til å være basert på DRG-koder for 2020.

### Kostnader ved stamcellebehandling:

Kostnader relatert til allogen stamcelletransplantasjon inkluderer behandlingkostnader og kostnader forbundet med behandling av komplikasjoner, som vist i Tabell 14. Behandlingskostnadene er basert på DRG-kode 481B (Allogen stamcelletransplantasjon > 17 år), og representerer en engangskostnad på 1 069 687 NOK. Kostnader forbundet med behandling av komplikasjoner ved SCT er modellert som en engangskostnad basert på DRG-kode 452A (Komplikasjoner ved kirurgisk behandling m/bk), og en antagelse om at 39 % av pasientene opplever komplikasjoner etter HSCT. Dette utgjør en kostnad på 79 707 NOK. Allogen stamcelletransplantasjon ble utført blant 25,5 % (63/247) av pasientene som ble behandlet med gilteritinib og 15,3 % (19/124) av pasientene som ble behandlet med salvage-kjemoterapi. Astellas antar at pasienter befinner seg i helsestadiet «HSCT restitusjon» i 6 måneder.

Tabell 14: Kostnader relatert til allogen stamcelletransplantasjon

HSCT procedure	Unit Cost (2019)	Notes & References
Procedure	1,069,687.00	DRG 481B. Allogen stamcelletransplantasjon >17 år
Complications	79,707.00	DRG 452A. Komplikasjoner ved kirurgisk behandling m/bk), incidence of complications 39%

Abbreviations: HSCT, hematopoietic stem cell transplantation

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar at kostnader ved stamcellebehandling er basert på stamcellebehandlinger observert i ADMIRAL-studien og at pasienter befinner seg i helsestadiet «HSCT recovery» i 6 måneder. DRG-vektene som er benyttet er basert på DRG-koder fra 2019. Legemiddelverket har oppdatert kostnadene i sin hovedanalyse til å være basert på ISF regelverket for 2020. Dette gir følgende kostnadsanslag:

- DRG 481B: 1 040 895,18 NOK (engangskostnad)
- DRG 452A: 84 469,95 NOK (engangskostnad)

*Legemiddelverket godtar innsendte kostnader ved stamcellebehandling, men har oppdatert kostnadene til å være basert på DRG-koder for 2020.*

### Helsetjenestekostnader relatert til helsestadier:

Helsetjenestekostnader relatert til helsestadier er modellert separat avhengig av om pasienter befinner seg i hendelsesfri eller i post-hendelse helsetilstand og om pasienter har mottatt allogen stamcelletransplantasjon eller ikke. Helsetjenestekostnader relatert til helsestadier er vist i Tabell 15. Astellas antar at pasienter som er kurert etter 2 år fører til samme ressursbruk av helsetjenester som langtidsoverlevende AML pasienter. Helsetjenestekostnader blant langtidsoverlevende er antatt å være de samme som for pasienter i helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT» (pasienter som er hendelsesfri ved start av behandling med kjemoterapi eller gilteritinib og som enten ikke fikk HCST eller enda ikke har fått HCST).

Tabell 15: Helsetjenestekostnader relatert til helsestadier

Health state	Monthly costs	Source
Event free survival and long-term survivors	3,100	SLV assessment of Rydapt in AML (ID2017_025)
Post progression	46,126	SLV assessment of Rydapt in AML (ID2017_025)
Cost of hospitalisation (EFS wo HSCT)		ADMIRAL trial. Includes hospitalisation due to side-effects (see Table 18)
Gilteritinib	12,468	
Salvage chemo	34,366	

Abbreviations: EFS event-free survival; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; wo, Without

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at helsetjenestekostnader blant langtidsoverlevende er de samme som for pasienter i helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT». Det kan virke rimelig at pasienter som er langtidsoverlevende etter HSCT har samme oppfølgingskostnader som pasienter som er i remisjon og som enten ikke skal eller foreløpig ikke har gjennomført HSCT. DRG-vektene som er benyttet er basert på DRG-koder fra 2017. Legemiddelverket har oppdatert kostnadene i sin hovedanalyse til å være basert på ISF regelverket for 2020. De oppdaterte DRG-kodene er 411N (Observasjon eller behandling knyttet til tidligere eller mistenkt sykdom) og DRG-kode 917A (Poliklinisk konsultasjon vedrørende lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer), som representerer en månedlig kostnad på henholdsvis 36 280 NOK for pasienter som befinner seg i helsestadiene «post-hendelse uten/med HSCT» og 2 657 NOK for pasienter i helsestadiene «hendelsesfri overlevelse uten HSCT» og «AML langtidsoverlevende».

*Legemiddelverket godtar innsendte helsetjenestekostnader relatert til helsestadier, men har oppdatert kostnadene til å være basert på DRG-koder for 2020.*

### Kostnader relatert til sykehusinnleggelse i helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT»:

Helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT» inkluderer pasienter som er progresjonsfrie etter oppstart av behandling (salvage-kjemoterapi eller gilteritinib) hvor noen senere vil gjennomgå allogen stamcelletransplantasjon. Månedlige kostnader for disse pasientene inkluderer helsetjenestekostnader relatert til helsestadiet (som beskrevet ovenfor) og kostnader relatert til sykehusinnleggelse. Sykehusinnleggelse ble registrert i ADMIRAL-studien frem til progresjon, tilbakefall eller manglende effekt av behandling. Ulike estimater ble beregnet for gilteritinib, lavdose kjemoterapi og høydose kjemoterapi ettersom observerte sykehusinnleggelse var forskjellige for de ulike behandlingsregimene, som vist i Tabell 16.

Gjennomsnittlige månedlige kostnader relatert til sykehusinnleggelse (inkl. behandling av bivirkninger) er beregnet separat for intensivbehandling og annen sykehusinnleggelse. Innsamling av data på sykehusinnleggelse for pasienter i helsestadiet «post-hendelse uten HSCT» var mangelfullt i ADMIRAL-studien. Astellas antar at sykehusinnleggelse for disse pasientene er fanget opp av helsetjenestekostnader relatert til helsestadiet.

Tabell 16: Månedlige kostnader relatert til sykehusinnleggelses i helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT»

Regimen	Unit Cost (2019 NOK)	Monthly Frequency before Relapse/Progression (Monthly cost by treatment)	Notes and References
<b>Gilteritinib</b>		<b>(12,468.11)</b>	Monthly hospitalization duration was estimated based on ADMIRAL trial data among patients without HSCT. The average monthly hospitalization days was calculated for the duration when patients were in EFS. Patients with no observed hospitalization event during the period were included in the analysis and were considered to have 0 hospitalization days. The hospitalization duration was separately calculated for gilteritinib, low intensity chemotherapy, and high intensity chemotherapy and for three separate hospitalization categories
Intensive care unit (ICU) days	16,535.00	0.04	
Hospitalization days (day case)	5,032.00	1.99	
Both ICU and hospitalization days	10,783.50	0.17	
<b>Low-dose chemo</b>		<b>(9,390.74)</b>	The frequency of hospitalisations include hospitalisation due to side-effects.
Intensive care unit (ICU) days	16,535.00	0.00	
Hospitalization days (day case)	5,032.00	1.03	
Both ICU and hospitalization days	10,783.50	0.39	
<b>High-dose chemo</b>		<b>(50,682.72)</b>	ICU cost per day was modelled on DRG 483B (invasiv sirkulasjonsstøtte) and other hospitalisations on DRG 473 (Akutt leukemi > 17år). In case of days involving both ICU and other, the mid-point cost estimate was used. ISF 2019
Intensive care unit (ICU) days	16,535.00	0.54	
Hospitalization days (day case)	5,032.00	6.59	
Both ICU and hospitalization days	10,783.50	0.80	
<b>Salvage chemo (weighted)</b>		<b>(34,365.73)</b>	

Notes: Low-dose chemotherapies include azacitidine and LDAC; High-dose chemotherapies include FLAG-IDA and MEC

Abbreviations: EFS, event-free survival; FLAG-IDA, the combination therapy of fludarabine, cytarabine, granulocyte colony stimulating factor, and idarubicin; LDAC, low-dose cytarabine; ICU, intensive care unit; MEC, the combination therapy of mitoxantrone, etoposide, and cytarabine

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at innsendte kostnader relatert til sykehusinnleggelses i helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT» er modellert separat for gilteritinib, lavdose kjemoterapi og høydose kjemoterapi, og at estimater er basert på sykehusinnleggelses observert i ADMIRAL-studien. Legemiddelverket godtar Astellas' antagelse om at sykehusinnleggelses i helsestadiet «post-hendelse uten HSCT» er fanget opp av helsetjenestekostnader relatert til helsestadiet. Legemiddelverket har oppdatert kostnadene i sin hovedanalyse til å være basert på ISF regelverket for 2020. De oppdaterte DRG-kodene er 483B (Invasiv sirkulasjonsstøtte) og 473 (Akutt leukemi > 17 år) som representerer en døgnkostnad på henholdsvis 12 325 NOK og 4 596 NOK.

*Legemiddelverket godtar innsendte kostnader relatert til sykehusinnleggelses i helsestadiet «hendelsesfri overlevelse uten HSCT», men har oppdatert kostnadene til å være basert på DRG-koder for 2020.*

### Kostnader relatert til testing av FLT3 mutasjon:

Før behandling med gilteritinib, må pasienter med R/R AML ha fått bekreftet FLT3-mutasjon ved hjelp av en validert test. FLT3 mutasjonstest tas rutinemessig av alle pasienter ved tidspunkt for AML diagnose. FLT3 mutasjoner kan oppstå underveis og type/fordeling av FLT3 mutasjoner kan endres underveis i sykdomsforløpet. Astellas antar i analysen at pasienter med R/R AML ikke krever re-testing av FLT3 mutasjon, men medgir at dette kan føre til noe underestimert av kostnader ved gilteritinib i modellen.

FLT3 mutasjonstest er for tiden under vurdering av Folkehelseinstituttet (møte i Bestillerforum RHF, 21.10.2019, sak 157-19).

### Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med opplyser om at pasienter med R/R AML vil bli re-testet for FLT3 mutasjon dersom metoden innføres. Legemiddelverket har i den sammenheng sett på ulike scenarier ved re-testing av pasienter med R/R AML, men det viser seg at dette har minimal betydning for resultatene av analysen. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en grundig vurdering av kostnadene ved re-testing av pasienter med R/R AML.

*Legemiddelverket godtar at kostnader relatert til testing av FLT3 mutasjon ikke er inkludert i den helseøkonomiske analysen.*

### Kostnader relatert til død:

Det er antatt i modellen at alle pasienter som beveger seg til helsestadiet «død» medfører en engangskostnad på 80 107 NOK. Kostnader relatert til død er basert på beregninger fra en tidligere metodevurdering innen AML (14), med utgangspunkt i DRG-kode 473 (Akutt leukemi > 17 år) og kostnader for konsultasjoner hos spesialist på 690 NOK hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, som vist i Tabell 17.

Tabell 17: Kostnader relatert til død

	Average cost	Source
Terminal care (one-time cost)	80,107*	SLV assessment of Rydapt in AML (ID2017_025). ISF 2019

\*  $161,022/32 \times 14 + 14 \times 690$

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at kostnader relatert til død er basert på beregninger fra en tidligere metodevurdering (14), som igjen baserer seg på DRG 473 (Akutt leukemi > 17 år), men mener samtidig at det ikke er nødvendig å inkludere kostnader for konsultasjoner hos spesialist da pasienter allerede er inneliggende. Dette overestimerer kostnadene og Legemiddelverket har dermed fjernet kostnader for konsultasjoner hos spesialist fra sin hovedanalyse. Legemiddelverket har også oppdatert kostnadene til å være basert på ISF regelverket for 2020. På bakgrunn av dette er kostnaden per dødsfall i Legemiddelverkets hovedanalyse beregnet til 64 345<sup>8</sup> NOK. Denne endringen har minimal innvirkning på resultatet i analysen.

<sup>8</sup>  $((45\ 808 \times 3,311) / 33) \times 14 = 64\ 345$



*Legemiddelverket godtar at kostnader relatert til død er basert på beregninger fra en tidligere metodevurdering, men fjerner kostnadene for konsultasjoner hos spesialist og oppdaterer kostnaden til å være basert på DRG-koder for 2020.*

## 4.2 RESULTATER

Resultatene er basert på innsendt helseøkonomisk analyse der behandling med gilteritinib sammenlignes med salvage-kjemoterapi. Resultatene er presentert som merkostnad per vunnet QALY (IKER) og merkostnad per vunnet leveår.

### 4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater basert på den oppdaterte modellen er vist i Tabell 18.

*Tabell 18: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i oppdatert basecase analyse. Basert på maks AUP uten mva.*

	Gilteritinib	Salvage-kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	2 056 215	734 399	1 321 816
Totale QALYs	3,215	1,915	1,300
Totale leveår	4,070	2,445	1,625
Merkostnad per vunnet QALY			1 016 926
Merkostnad per vunnet leveår			813 505

### 4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Legemiddelverkets hovedanalyse er basert på den oppdaterte modellen.

Forutsetningene er som i produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Post-HSCT overlevelse er basert på ADMIRAL-studien i stedet for Evers et al. (2018) (14)
- Tilleggseffekt assosiert med vedlikeholdsbehandling med gilteritinib post-HSCT er fjernet da denne effekten er hensyntatt i oppdatert modell med data fra ADMIRAL
- Kurasjon for pasienter uten HSCT er fjernet for begge behandlingsarmene
- Gjennomsnittlig tid til HSCT for begge armene er oppdatert med faktiske gjennomsnittstider observert i ADMIRAL-studien (uten avrunding)
- Gradvis nedgang i helsetap i helsestadiet «HSCT recovery» er fjernet til fordel for konstant helsetap i helsestadiet



- Legemiddelverket velger Gompertz for langsiktig ekstrapolering av OS basert på passform og klinisk plausibilitet
- Antall oppmøter for poliklinisk medikamentell behandling med LDAC er endret fra 10 til 20 per syklus.
- Legemiddelpris for gilteritinib er oppdatert til gyldig maks AUP (uten mva.)
- Svinn er inkludert ved at man antar utlevering av hele pakninger fra apotek, dvs. totalt 8 pakker (à 84 tabletter) per pasient
- Legemiddelkostnader for kjemoterapi er fjernet da disse legemiddelkostnadene er inkludert i kostnadsgrunnlaget for DRG satsene som er brukt
- Kostnader er oppdatert til å være basert på DRG-koder for 2020

Resultater basert på Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i Tabell 19 (maks AUP uten mva.).

Tabell 19: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår per pasient. Basert på maks AUP uten mva. Diskonterte tall.

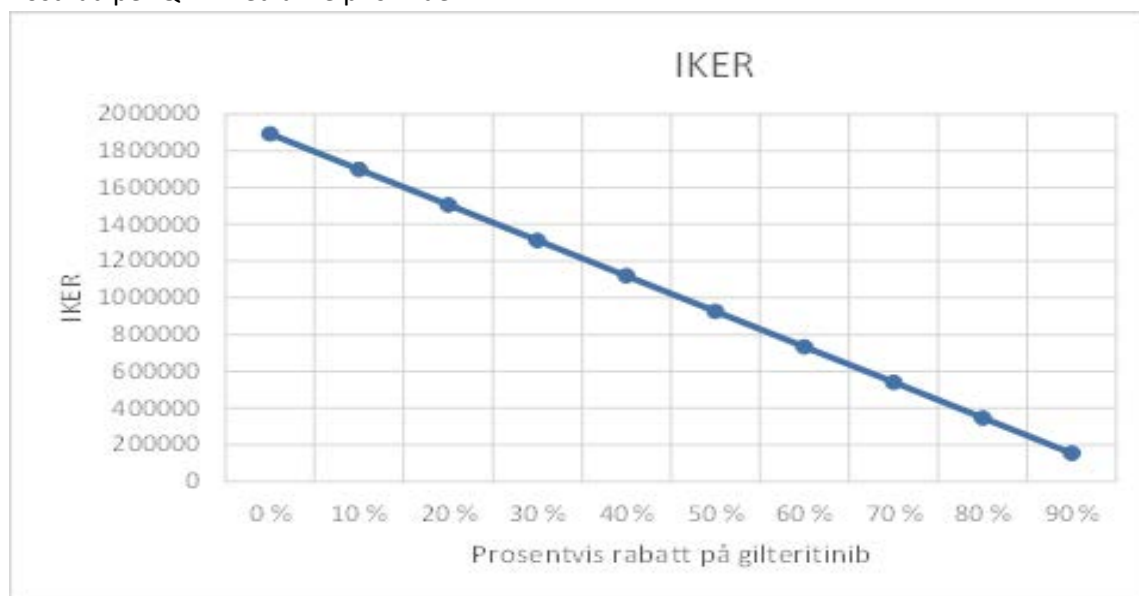
	Gilteritinib	Salvage- kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 065 636	667 864	1 397 772
Totale QALYs	2,062	1,324	0,739
Totale leveår	2,632	1,706	0,925
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 892 323
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 510 625

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

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

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer:



Figur 18: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på gilteritinib fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på maks AUP uten mva.)

### Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 20 under.

Tabell 20: Scenarioanalyser

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse*	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen*)
		Se [4.2.2] for alle endringer	-	1 854 958*
1	Ekstrapolering av «hendelsesfri overlevelse uten HSCT» i kjemoterapiarmen	Loglogistisk basert på kjemoterapi KM kurve fra ADMIRAL-studien	Lik gilteritinibarmen (KM data fra ADMIRAL-studien ekstrapolert med loglogistisk)	1 911 458 (+ 56 500)
2	«Hendelsesfri overlevelse med HSCT»	Basert på et OS:LFS forhold i Ustun et al. (2017) (HR: 0,89)	HR: 0,50	1 869 837 (+ 14 879)
3	Dødelighetsratio og/eller tidspunkt for kurasjon for den kurerede andelen	SMR: 1,3 Tidspunkt for kurasjon: 2 år	SMR: 2 SMR: 3	1 959 628 (+ 104 670) 2 080 207 (+ 225 249)

			SMR: 1,3 Tidspunkt for kurasjon: 3 år	2 075 233 (+ 220 275)
4	Livskvalitetsvekten for helsestadiet «AML langtidsoverlevende»	0,818	0,74 (hentet fra Kurosawa et al., 2015)	1 994 572 (+ 139 614)
5	<b>Legemiddelkostnad</b>	<b>Basert på doseringsintervall, relative doser og behandlingsvarighet observert i ADMIRAL- studien</b>	<b>Inkludert svinn (dvs. hele pakninger slik det er lagt til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse)</b>	<b>1 892 323 (+ 37 365)</b>
6	Gjennomsnittsalder	Basert på gjennomsnittsalder i ADMIRAL-studien	50 år  70 år	1 661 147 (- 193 811)  2 301 448 (+ 446 490)

\* Ekskludert svinn

1. Data på hendelsesfri overlevelse var veldig umodne i kjemoterapi-armen da pasienter på høyintensiv kjemoterapi bare ble fulgt i 2 måneder. Som et resultat er hendelsesfri overlevelse veldig usikker og må utforskes i en scenarioanalyse.
2. I modellen er hendelsesfri overlevelses-kurver i post-HSCT-tilstand estimert ved å anvende en kumulativ HR på 0,89 til OS-kurvene fra post-HSCT-tilstanden. Den kumulative hasardratioen var basert på OS og leukemi-fri overlevelse (LFS)-kurver hentet fra Ustun et al. (18). Hvis hendelsesfri overlevelse hadde blitt målt i Ustun et al. i henhold til definisjonen i ADMIRAL-studien, ville hendelsesfri overlevelses-kurvene sannsynligvis vært under LFS-kurvene. En HR på 0,5 i stedet for 0,89 blir derfor testet i en scenarioanalyse.
3. Legemiddelverket er enig i at en andel av pasientene som fikk HSCT, kan ha blitt kurert. Tidspunktet og økt dødelighetsratio (SMR) for den kurerte andelen er vanskelig å bedømme, da dette ikke er blitt kvantifisert i litteraturen. Legemiddelverket aksepterer forutsetningen om kurasjon (tidspunkt: 2 år, SMR: 1,3), men fremhever at mer konservative scenarier også er sannsynlige.
4. Det er usikkerheter knyttet til livskvalitetsvekten for pasienter i helsestadiet «AML langtidsoverlevende» da datagrunnlaget i ADMIRAL-studien er begrenset. Legemiddelverket har utforsket endring i IKER, ved å legge inn livskvalitetsvekt som ble benyttet i metodevurdering for Rydapt (midosturin) for langtidsoverlevende etter behandling i førstelinje hos pasienter med FLT3-mutert AML.
5. Legemiddelkostnader er basert på doseringsintervall, relative doser og gjennomsnittlig behandlingsvarighet observert i ADMIRAL-studien. Legemiddelverket inkluderer svinn (antar utlevering av hele pakninger fra apotek, dvs. totalt 8 pakker (à 84 tabletter) per pasient) i sin

hovedanalyse. Scenarioanalysene er imidlertid basert på Legemiddelverkets hovedanalyse ekskludert svinn. Legemiddelverket ønsker dermed å vise betydningen av å inkludere svinn.

6. Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at gjennomsnittsalder har mye å si for resultatene av analysen. Legemiddelverket ønsker derfor å belyse innvirkningen av endring i gjennomsnittsalder.

#### **4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio**

I hovedanalysen er merkostnad for gilteritinib sammenlignet med salvage-kjemoterapi:

1 892 323 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva.)

1 510 625 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva.)

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og eventuelt implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

### 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 total årlig budsjettkonsekvens på ca. 24 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### 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 forenklete.

## 6 OPPSUMMERING

---

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Xospata (gilteritinib) i henhold til bestilling «ID2019\_095: Xospata til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon. Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Xospata. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas.

*Legemiddelverket har vurdert nytte:*

Effekt og sikkerhet er basert på en fase 3, randomisert studie med voksne pasienter som hadde 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 sammenliknet med standard kjemoterapi fra 5,6 til 9,3 måneder (HR 0,679; 95 % KI [0,527, 0,875]). Oppfølgingsdata for totaloverlevelse (OS) er fortsatt umodne, spesielt for pasienter som har gjennomgått HSCT som generelt har en bedre prognose.

En noe større andel av pasientene som fikk gilteritinib gjennomgikk påfølgende allogene 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, noe det også åpnes opp for i godkjent preparatomtale.

Pasientpopulasjon og komparator ble vurdert som relevante for norske forhold. I studien var det imidlertid kun 12 % av pasientene som tidligere var behandlet med FLT3 inhibitorer og bare 5,7 % hadde fått midostaurin. Midostaurin ble innført i 2019 for pasienter med nydiagnostisert AML og FLT3-mutasjoner og klinikere bekrefter at mange av pasientene som har fått midostaurin kan være aktuelle for behandling med gilteritinib i senere linjer. Undergruppeanalyser basert på ADMIRAL gir ikke grunnlag for å anta at effekten mht. responsrater og overlevelse er vesentlig endret hos pasienter som tidligere har fått FLT3 inhibitor, men datagrunnlaget fra studien for denne pasientgruppen er begrenset.

I ADMIRAL-studien ble helserelatert livskvalitet målt for noen av tilstandene som inngår i den helseøkonomiske modellen. Målingene ble bl.a. gjennomført ved bruk av pasientrapporterte EuroQol 5-dimensjon (EQ-5D-5L) spørreskjema. Av nyttevekter som brukes for de ulike helsetilstandene er det nytteverdien i tilstanden «AML langtidsoverlevende» som har størst betydning for resultatet. Det er begrenset med data både fra studien og litteratur som kan understøtte nytteverdien som er brukt i Astellas sitt base case og som også er valgt i Legemiddelverkets hovedanalyse. Det er derfor stor usikkerhet knyttet til nyttevektene som er brukt for langtidsoverlevende og om disse gjenspeiler komplikasjoner som mange pasienter får etter en stamcelletransplantasjon. Betydningen av å benytte en lavere livskvalitet for disse pasientene er utforsket i en scenarioanalyse (se Tabell 22).

I den helseøkonomiske modellen er de mest hyppige alvorlige bivirkningene hensyntatt med negative nyttevekter.

*Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:*

De største kostnadsforskjellene ved behandling med gilteritinib sammenlignet med behandling med kjemoterapi er legemiddel- og administrasjonskostnader og kostnader relatert til allogen stamcelletransplantasjon, der begge er størst for behandling med gilteritinib. Legemiddel- og administrasjonskostnader er omtrent 8 ganger større i Legemiddelverkets hovedanalyse (ca. 1 450 000 NOK versus ca. 175 000 NOK). Legemiddelverket har nulltet ut legemiddelkostnader for kjemoterapi i sin hovedanalyse da Helsedirektoratet i tidligere metodevurderinger har bekreftet at etablerte standardbehandlinger er inkludert i kostnadsgrunnet per DRG. Dette øker kostnad per QALY med ca. 67 000 NOK. Legemiddelverket har oppjustert antall legebesøk for behandling med LDAC fra 1 legebesøk daglig til 2 legebesøk daglig. Dette reduserer kostnad per QALY med ca. 48 000 NOK. Legemiddelverket mener at ressursbruk utover direkte legemiddel- og administrasjonskostnader er begrenset til kostnader relatert til bivirkninger, stamcellebehandling, sykehusinnleggelse, andre spesialisthelsetjenester, testing av FLT3 mutasjon og død. Legemiddelverket har oppdatert alle kostnadene til å være basert på DRG-koder for 2020. Legemiddelverket har ikke inkludert kostnader relatert til testing av FLT3 mutasjon da ulike scenarier ved re-testing av pasienter med R/R AML, viste seg å ha minimal betydning for resultatene av analysen. En metodevurdering av diagnostiske tester til bruk i forbindelse med valg av kreftbehandling pågår ved Folkehelseinstituttet.

*Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:*

Pasienter som har FLT3 mutasjoner og som har fått tilbakefall av sykdom (residiv) eller der tidligere behandling ikke har gitt effekt (refraktære) har spesielt dårlig prognose. Begrensede data fra en klinisk studie og et pasientregister i Frankrike rapporterer en median OS på hhv 4,5 og 7,5 måneder hos pasienter med R/R AML med FLT3 ITD mutasjoner (5, 6). Noen av pasientene i denne gruppen vil respondere på videre behandling hvorav en liten andel vil kunne gjennomføre HSCT med potensiale for å bli kurert.

Legemiddelverket har beregnet absolutt prognosetap til ca. 19 QALY i denne metodevurderingen. Median alder ved diagnostetidspunktet er snaut 70 år, ifølge Nasjonalt handlingsprogram. Pasienter med FLT3-mutasjon har derimot lavere median alder ved diagnose enn AML-pasienter generelt. Klinikere anslår at median alder for denne pasientgruppen er ca. 62 år. Legemiddelverket har beregnet APT på bakgrunn av pasientene i ADMIRAL-studien som hadde en median alder på 62 år og en gjennomsnittsalder på 59 år.

*Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:*

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 allogen stamcelletransplantasjon etter behandling med gilteritinib sammenliknet med standard kjemoterapi, samt langtidsoverlevelsen og livskvaliteten hos disse pasientene. Usikkerheten i fremskrivning av langtidsoverlevelse, tidspunkt for antatt kurasjon samt usikkerhet knyttet til livskvalitet er belyst i ulike scenarioranalyser.

Det antas at mange av pasientene som er aktuelle for gilteritinib i klinisk praksis vil være behandlet med andre FLT3 inhibitorer (inkludert midostaurin). Det er noe usikkerhet knyttet til om effekten av gilteritinib for pasienter som tidligere er behandlet med FLT3 inhibitor vil være i samsvar med den som estimeres i den helseøkonomiske analysen.

Betydningen av å fortsette med gilteritinib som vedlikeholdsbehandling etter gjennomført stamcelletransplantasjon er ikke belyst i denne metodevurderingen. Noen av pasientene som gjennomgikk stamcelletransplantasjon i studien fortsatte med gilteritinib også etter transplantasjon. 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. Behandlingsvarigheten i klinisk praksis kan bli lengre enn i studien, spesielt for pasienter som fortsetter behandling etter HSCT. Legemiddelkostnadene kan derfor være noe underestimert.

*Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:*

Budsjettvirkninger er en funksjon av hvor mange pasienter som vil få tilbud om behandling. Der finnes per i dag ingen publiserte data på insidens av FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML pasienter i Norge. Legemiddelverket har basert beregningene på innspill fra klinikere som estimerer en årlig insidens på ca. 10-15 pasienter. Dersom man behandler 15 pasienter årlig med Xospata (gilteritinib), blir budsjettvirkningen totalt for spesialisthelsetjenesten ca. 25 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i år fem.



Statens legemiddelverk, 02-11-2020

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ania Urbaniak  
Carlos Vidal  
Hilde Røshol

saksutredere

## REFERANSER

---

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. IS-2806. 2020.
2. Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, Yokota S, Minami S, Miyawaki S, et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1999;93(9):3074-80.
3. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98(6):1752-9.
4. Konig H, Levis M. Targeting FLT3 to treat leukemia. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(1):37-54.
5. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):984-97.
6. Dumas PY, Bertoli S, Berard E, Largeaud L, Bidet A, Delabesse E, et al. Real-World Outcomes of Patients with Refractory or Relapsed FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia: A Toulouse-Bordeaux DATAML Registry Study. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8).
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Xospata. 2019.
8. Norsk Legemiddelhandbok, [www.legemiddelhandboka.no](http://www.legemiddelhandboka.no) 2015-2018.
9. Archimbaud E, Thomas X, Leblond V, Michallet M, Fenaux P, Cordonnier C, et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):11-8.
10. Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, Cullis JO, Czepulkowski B, Rassam SM, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 1997;99(4):939-44.
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Vidaza.
12. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-24.
13. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Cytarabin. 2015.
14. Statens legemiddelverk. ID2017\_025 Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML). 2019.
15. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728-40.
16. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.

17. Evers G, Beelen DW, Braess J, Sauerland C, Kolb H-J, Reichle A, et al. Outcome of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Beyond First Complete Remission (CR1). *Blood*. 2018;132(Supplement 1):4649-.
18. Ustun C, Giannotti F, Zhang MJ, Wang HL, Brunstein C, Labopin M, et al. Outcomes of UCB transplantation are comparable in FLT3+ AML: results of CIBMTR, EUROCORD and EBMT collaborative analysis. *Leukemia*. 2017;31(6):1408-14.
19. Guyot P, Ades AE, Ouwers MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC medical research methodology*. 2012;12:9.
20. Statens legemiddelverk. ID2017\_087 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML). 2019.
21. Gilleece MH, Labopin M, Savani BN, Yakoub-Agha I, Socie G, Gedde-Dahl T, et al. Allogeneic haemopoietic transplantation for acute myeloid leukaemia in second complete remission: a registry report by the Acute Leukaemia Working Party of the EBMT. *Leukemia*. 2020;34(1):87-99.
22. Dillon R, Hills R, Freeman S, Potter N, Jovanovic J, Ivey A, et al. Molecular MRD status and outcome after transplantation in NPM1-mutated AML. *Blood*. 2020;135(9):680-8.
23. European Medicines Agency, Assessment report Xospata. 2019.
24. Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(1):85-92.
25. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
26. Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, Kanamori H, Onishi Y, Emi N, et al. Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(9):1241-9.
27. Statens legemiddelverk. ID2018\_063 Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos) til behandling av nydiagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML). 2019.
28. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
29. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.
30. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Lowenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, et al. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. *Leukemia*. 2015;29(2):312-20.

## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens etablerte standardbehandling med salvage-kjemoterapi.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (1) og informasjon fra kliniske eksperter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette  $QALYs_A$ . Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>9</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)<sup>10</sup>. Tabell 22 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5)  $APT = QALYs_A - P_A$

---

<sup>9</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>]

<sup>10</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 21: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	59
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	20,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	1,7
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>18,8</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 19 QALY.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>11</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>12</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al<sup>13</sup>. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>14</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>15</sup>.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (29), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>16</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>17</sup> av rådata fra Stavem et al<sup>18</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa<sup>19</sup>. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

---

<sup>11</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>]

<sup>12</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>13</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

<sup>14</sup> Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>15</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

<sup>16</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>17</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>18</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

<sup>19</sup> Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Tabell 22: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

## APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Budsjettberegningene er basert på innsendt budsjettanalyse fra Astellas. Legemiddelverket har benyttet samme forutsetninger som Astellas bortsett fra følgende:

- Astellas anslår at 19 pasienter er aktuelle for behandling med Xospata (gilteritinib) i år fem. Legemiddelverket velger å støtte seg til innspill fra klinikere som estimerer at 10-15 pasienter er aktuelle for behandling med Xospata (gilteritinib) hvert år, og benytter derfor en insidens på 15 pasienter for å beregne budsjettvirkningen i år fem.
- [REDACTED] Legemiddelverket mener at Xospata vil ved en eventuell innføring overta hele markedet ved FLT3-mutert refraktær og residiverende AML. Legemiddelverket anslår derfor en markedsandel på 25 % i år 1 for å ta høyde for et ufullstendig år på markedet ved en eventuell innføring i 2020 og 100 % markedsandel i de påfølgende 4 årene.

#### A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Astellas tar utgangspunkt i tall fra Nasjonalt handlingsprogram (1) og insidens rapportert i en tidligere metodevurdering av midostaurin (14) for å estimere årlig insidens av pasienter med FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML. Astellas antar at refraktær eller residiverende AML utgjør 60 % av pasienter med FLT3-mutert AML (30) og at 80 % av disse vil bli testet for FLT3 mutasjon. Legemiddelverket velger å se bort fra disse antagelsene og støtter seg til innspill fra klinikere som estimerer en årlig insidens på 10-15 pasienter. Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Xospata (gilteritinib) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 23. Dette gjelder for situasjonen der Xospata (gilteritinib) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 24.

Tabell 23: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Xospata og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden – dersom Xospata tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Xospata (gilteritinib)	4	15	15	15	15
Salvage-kjemoterapi	11	0	0	0	0



Tabell 24: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Xospata og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Xospata IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Xospata (gilteritinib)	0	0	0	0	0
Salvage-kjemoterapi	15	15	15	15	15

### A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad for hele kohorten

Tabell 25: Legemiddelutgifter for hele kohorten per år – dersom Xospata blir tatt i bruk. Basert på maks AUP inkl. mva. Udiskonterte tall.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Xospata (gilteritinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 6 657 940	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Xospata (gilteritinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 26 631 759	kr 0	kr 0	kr 0
Xospata (gilteritinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 26 631 759	kr 0	kr 0
Xospata (gilteritinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 26 631 759	kr 0
Xospata (gilteritinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 26 631 759
Salvage-kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 1 967 624	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Salvage-kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Salvage-kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 0	kr 0	kr 0
Salvage-kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 0	kr 0
Salvage-kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 0

Tabell 26: Legemiddelutgifter for hele kohorten per år – dersom Xospata IKKE blir tatt i bruk. Basert på maks AUP inkl. mva. Udiskonterte tall.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Salvage-kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 2 623 499	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Salvage-kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 2 623 499	kr 0	kr 0	kr 0
Salvage-kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 2 623 499	kr 0	kr 0
Salvage-kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 2 623 499	kr 0
Salvage-kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 2 623 499

### 6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 27.

Tabell 27: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon. Basert på maks AUP inkl. mva. Udiskonterte tall.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Xospata (gilteritinib) får refusjon	kr 8 625 564	kr 26 631 759	kr 26 631 759	kr 26 631 759	kr 26 631 759
Xospata (gilteritinib) ikke refundert	kr 2 623 499	kr 2 623 499	kr 2 623 499	kr 2 623 499	kr 2 623 499
Budsjettvirkning av anbefaling	kr 6 002 065	kr 24 008 260	kr 24 008 260	kr 24 008 260	kr 24 008 260

- 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 total årlig budsjettkonsekvens på ca. 24 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Dersom vi antar at om lag 20 pasienter får Xospata (gilteritinib) til behandling av FLT3-positiv refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi, vil budsjettkonsekvensen bli ca. 32 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### 6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten.

### A.2.2 Estimert av utgifter for hele kohorten

Tabell 28: Utgifter for hele kohorten per år til andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten – dersom Xospata blir tatt i bruk. Udiskonterte tall.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Xospata (gilteritinib), andre relaterte kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 2 571 906	kr 449 618	kr 65 659	kr 41 075	kr 34 433
Xospata (gilteritinib), andre relaterte kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 10 287 624	kr 1 798 470	kr 262 634	kr 164 299
Xospata (gilteritinib), andre relaterte kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 10 287 624	kr 1 798 470	kr 262 634
Xospata (gilteritinib), andre relaterte kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 10 287 624	kr 1 798 470
Xospata (gilteritinib), andre relaterte kostnader for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 10 287 624
Salvage-kjemoterapi, andre relaterte kostnader for for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 7 184 529	kr 1 110 449	kr 118 862	kr 77 671	kr 64 840
Salvage-kjemoterapi, andre relaterte kostnader for for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Salvage-kjemoterapi, andre relaterte kostnader for for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 0	kr 0	kr 0
Salvage-kjemoterapi, andre relaterte kostnader for for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 0	kr 0
Salvage-kjemoterapi, andre relaterte kostnader for for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 0

Tabell 29: Utgifter for hele kohorten per år til andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten – dersom Xospata IKKE blir tatt i bruk. Udiskonterte tall.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Salvage-kjemoterapi, andre relaterte kostnader for for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 9 579 372	kr 1 480 599	kr 158 483	kr 103 562	kr 86 454

Salvage-kjemoterapi, andre relaterte kostnader for for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 9 579 372	kr 1 480 599	kr 158 483	kr 103 562
Salvage-kjemoterapi, andre relaterte kostnader for for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 9 579 372	kr 1 480 599	kr 158 483
Salvage-kjemoterapi, andre relaterte kostnader for for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 9 579 372	kr 1 480 599
Salvage-kjemoterapi, andre relaterte kostnader for for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 9 579 372

### A.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 30: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom Xospata tas i bruk til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon. Basert på maks AUP inkl. mva. Udiskonterte tall.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Xospata tas i bruk:</b>	<b>kr 18 381 999</b>	<b>kr 38 479 450</b>	<b>kr 38 902 374</b>	<b>kr 39 099 234</b>	<b>kr 39 244 061</b>
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 8 625 564	kr 26 631 759	kr 26 631 759	kr 26 631 759	kr 26 631 759
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 9 756 435	kr 11 847 691	kr 12 270 615	kr 12 467 475	kr 12 612 302
<b>Minus:</b>	<b>kr 12 202 871</b>	<b>kr 13 683 470</b>	<b>kr 13 841 954</b>	<b>kr 13 945 515</b>	<b>kr 14 031 969</b>
<b>Xospata tas ikke i bruk</b>					
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 2 623 499	kr 2 623 499	kr 2 623 499	kr 2 623 499	kr 2 623 499
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	kr 9 579 372	kr 11 059 971	kr 11 218 455	kr 11 322 016	kr 11 408 470

<b>= Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>kr 6 179 128</b>	<b>kr 24 795 980</b>	<b>kr 25 060 420</b>	<b>kr 25 153 719</b>	<b>kr 25 212 092</b>

- Konklusjon budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

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. Dersom vi antar at om lag 20 pasienter får Xospata (gilteritinib) til behandling av FLT3-positiv refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi, vil budsjettkonsekvensen bli ca. 34 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

## Comments from Astellas

The Norwegian Medicines Agency has conducted a comprehensive and thorough assessment of Xospata and Astellas only have a few remarks related to the report.

The Norwegian Medicines Agency has made several changes to the submitted health economic analysis. Astellas generally find that the assumptions of the Norwegian Medicines Agency are well-founded, and we acknowledge that they may be clinically and methodologically plausible. The sum of these changes is leading to a significantly increased ICER than the submitted base case and does in our opinion represent a conservative estimate.

In the report, the Norwegian Medicines Agency describes one of the key uncertainties to be long-term survival. Astellas would like to highlight that it is well documented that Xospata significantly improved the survival in this difficult to treat patient group, achieved higher response rates and importantly brought approximately 10% more patients to a transplantation which is the key treatment objective and the key predictor for long-term overall survival. In this difficult to treat patient group, long-term survival is extremely difficult to achieve due to the aggressiveness of the disease and the fact that patients switch to other treatments options when they experience relapse in the study.

In addition, Astellas would like to highlight the following considerations, which we hope will be taken into account when a decision is made by Beslutningsforum:

- **The high medical unmet need**  
Xospata is an orphan drug targeted to treat patients with FLT3mut+ AML who relapse or are refractory to initial induction therapy. This patient group currently face very poor treatment outcomes (median overall survival being below 6 months), a high burden of disease and hence represent a patient population with significant unmet medical need.
- **The small patient population and limited budget impact**  
The expected number of patients treated with Xospata in Norway is 10-20 patients yearly and the budgetary consequences of introducing Xospata in Norway is limited.
- **Additional benefits**  
Xospata is an oral treatment. In the current situation of COVID-19, treatment with Xospata offers a treatment option that allows patients to be treated at home, instead of being treated with chemotherapy at the hospital. This is of value for the patient as well as frees up resources at hospitals.

Astellas is currently in dialogue with Sykehusinnkjøp (LIS) and we are highly motivated to find a solution to make Xospata available for Norwegian patients.

We believe an introduction of Xospata will have limited budgetary consequences, but bring great value for this small, difficult to treat patient population with currently a very high unmet medical need.