

Midostaurin (Rydapt) vid nydiagnostiserad FLT3-muterad AML

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2017-08-21

Datum för leverans: 2017-11-14

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Midostaurin (Rydapt, Novartis) [1] är en icke-selektiv proteinkinashämmare som hämmar FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) såväl som ett flertal andra molekylära signalvägar som tros ha betydelse för patogenesen av akut myeloisk leukemi (AML) [1]. Indikationen för substansen är nydiagnostiserad FLT3-muterad akut AML och man avser att använda midostaurin som en tilläggsbehandling till standardbehandling för induktions- och konsolideringsbehandling och därefter som underhållsbehandling i monoterapi i upp till ett år. Midostaurin administreras oralt och har studerats i dosen 50 mg två gånger dagligen, dag 8–22 i en 22-dagarscykel i upp till två cykler under induktion, upp till fyra cykler under konsolidering (konsolidering ges om patienten uppnått remission) och dagligen vid underhållsbehandling [2].

I Europa har midostaurin sär-läkemedelsstatus både vid indikationen AML och vid mastocytos.

LeukoStrat, ett följeslagartest för att identifiera FLT3-mutationer hos AML-patienter, har utvecklats av Invivoscribe Technologies Inc (IVS) [3]. Novartis och IVS samarbetar för att få FDA-godkännande för LeukoStrat [4].

Förväntat godkännande

Ansökningar skickades in under 2016 till FDA och EMA för indikationerna nydiagnostiserad FLT3-muterad AML och avancerad systemisk mastocytos [5]. Läkemedlet fick ett positivt utlåtande ("positiv opinion") av EMA 20 juli 2017. Nya läkemedel får marknadsföringsgodkännande 67 dagar senare av europeiska kommissionen om inget oväntat inträffar.

Kliniskt behov och patientpopulation

Varje år insjuknar cirka 350 patienter i AML, vilket motsvarar en incidens på 3–4 fall per 100 000 invånare och år [6]. Den övergripande prevalensen den 1 januari 2014 för svenska patienter, inklusive barn, som hade diagnosticerats 1997–2013 var 13,7 per 100 000 invånare [7]. Incidensen för AML ökar med stigande ålder och medianåldern vid diagnos är 71 år, även

om sjukdomen förekommer i alla åldrar. I högre åldrar löper män större risk att insjukna i AML än kvinnor [6].

Målgruppen för midostaurin är nydiagnosticerade AML-patienter med mutationer i FLT3-genen, så kallad AML med högriskcytogenetik. FLT3-mutationen förekommer hos knappt 30 procent av AML-patienterna [2], vilket gör mutationen till den vanligaste genetiska avvikelser vid AML. Målgruppen rör sig troligen om cirka 100 patienter årligen.

Av patienter med högrisk-AML över 61 år förväntas 65 procent nå remission, men långvarig remission förväntas knappt 10 procent nå med enbart cytotatikabehandling [6]. Prognosen för patienter med FLT3-mutation förbättras av allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) [8] men risken för återfall är betydande även efter transplantation [6].

Den vanligaste FLT3-mutationen är internal tandem duplication (ITD) som förekommer hos runt 25 procent av patienterna med FLT3-mutation, en mutation som ökar med stigande ålder. En annan vanlig FLT3-mutation är tyrosine kinase domain (TKD)-mutationen som förekommer hos cirka sju procent av patienterna med FLT3-mutation. Patienter med ITD-mutationen har högre risk för återfall och därför sämre överlevnad, medan TKD-mutationen inte har kopplats samman med lika dålig prognos [8].

Då indikationen för midostaurin är nydiagnosticerade AML-patienter bedömer vi att det troligen inte kommer finnas något större uppdämt behov initialt.

Förskrivarkategori

Midostaurin kommer troligen att förskrivas av specialister i hematologi.

Rekommenderad behandling idag

AML har ett snabbt naturalförlopp (veckor–månader) och en intensiv cytotatikabehandling är därför en förutsättning för överlevnad på sikt [6]. Behandlingen för vuxna skiljer sig åt beroende på bland annat AML-typ, AML-cellernas cytogenetiska och molekylärbioologiska egenskaper, samt patientfaktorer såsom patientens generella hälsa och funktion, samsjuklighet, ålder och behandlingssvar [6]. Standardbehandlingen är i nuläget uppdelad i två faser; induktion och konsolidering (konsolidering ges om patienten uppnått remission). Underhållsbehandling med IL-2-histamin är inte en del av standardbehandlingen men kan övervägas hos speciella subgrupper (AML M4/M5 i komplett remission som inte är lämpliga för allo-SCT).

När avsikten är att ge botande behandling eller åtminstone åstadkomma långvarig remission, ges en intensiv behandling som innefattar svårare biverkningar. Konsolideringsbehandling består av ytterligare cytotatikaomgångar och kan efterföljas av allo-SCT [8]. En sammanfattning av nationella riktlinjer för standardbehandling [6] följer nedan (**Tabell 1**).

Tabell 1. Standardbehandling enligt nationella riktlinjer för AML [6]

Behandling	Substans	Dos
Induktion	daunorubicin (alt. annan antracyklin)	60 mg/m ² kroppsytta iv 1x1, dag 1–3
	cytarabin	1 g/ m ² kroppsytta iv 1x2, dag 1–5
Konsolidering	cytarabin + ev. allo-SCT	1 g/ m ² kroppsytta iv 1x2, dag 1–5

Patienter som bedöms inte kunna klara en intensiv cytostatikabehandling kan erbjudas hypometylerande behandling i form av azacitidin eller andra cytostatika, såväl som olika palliativa behandlingar [6].

Klinisk effekt

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad fas III-studie (RATIFY-studien) har genomförts [2]. Totalt randomiserades 717 patienter för att utvärdera övergripande överlevnad (primärt utfallsmått) vid induktion (daunorubicin/cytarabin) och konsolidering (högdos cytarabin) med tillägg av midostaurin eller placebo dag 8–22 vid både induktion och konsolidering, följt av ett års daglig behandling med midostaurin eller placebo [2]. Sekundära utfallsmått var händelsefri överlevnad och övergripande överlevnad i frånvaro av allo-SCT.

Studien är sammanfattad i **Tabell 2** (nedan). Det var ingen signifikant skillnad i komplett remission mellan grupperna. Risken för död var lägre i midostauringruppen jämfört med placebogrupperna med hazard ratio (HR) 0,78 (95 % Konfidensintervall, KI, 0,63–0,96) [2]. I behandlingsgruppen var medianöverlevnaden 74,7 månader och 4-årig överlevnad i snitt 51,4 procent, jämfört med placebogrupperna 25,6 månader respektive 44,3 procent. HR-beräkningen var stratifierad på FLT3-subtyp. Mediantiden för händelsefri överlevnad var 8,2 månader i midostauringruppen och 3,0 månad i placebogrupperna vilket innebar 21,6 procent lägre risk för händelse i midostauringruppen [2].

Enligt Richard Stone, läkare och författare till studien var det ingen skillnad i remissionstakt (remission rate) eller antalet patienter som fick allo-SCT mellan behandlings- och placebogrupperna, däremot ökade midostaurin mediantiden i remission från 14,4 till 25,9 månader [9].

Vår bedömning är att det ursprungliga studieupplägget inte verkar ha hållit tillräckligt god kvalitet. Powerberäkningen verkar ha byggts på felaktigt antagande om den drivande händelsen i studien, nämligen dödsfall i kontrollgruppen. Detta gjorde att studieanalysen fick göras prematurt (vid 359 dödsfall istället för 509 dödsfall), vilket i sin tur ledde till ofullständiga studieresultat. Det är framförallt överlevnadsmåtten i grupperna vid frånvaro av allo-SCT som är ofullständiga och därför bör dessa effektmått enligt vår mening tolkas med försiktighet. Efter studiens initiering publicerades en retrospektiv studie som visade på god effekt av allogen transplantation under första remissionen vid FLT3-mutation av ITD-subtyp [12]. Andelen patienter som genomgick transplantation blev därmed högre än beräknat, 57 procent i studien (59 % i midostauringruppen, 55 % i placebogrupperna) och gjordes under den första remissionen hos en större andel av patienter i midostauringruppen [2]. I samband med transplantation avbröts studiemedicineringen och behandlingen blev därmed kort. Utöver detta var könsfördelningen sned mellan behandlings- och placeboarmen (48,2 procent män i behandlingsarmen och 40,6 procent i placeboarmen, p-värde=0,04) [2] vilket kan utgöra en förväxlingsfaktor i resultatet, men det saknas information om huruvida man har kontrollerat för detta. Slutligen verkar man inte heller ha kontrollerat för andra genetiska mutationer, till exempel DMNT3A och NMP1 som har kopplats samman med dåligt behandlings svar, vilket kan ha skapat en obalans mellan behandlings- och placebogrupperna och därmed utgöra en betydande förväxlingsfaktor i resultatet [9].

Kliniska observanda

Totalt sett var det ingen signifikant skillnad i grad 3 eller högre biverkningar mellan behandlings- och placebogrupperna [2]. Det var något vanligare med grad 3 och högre biverkningar i form av anemi i midostauringruppen (92,7 %) än i placebogrupperna (87,8 %) och

likaså var svårare hudutslag vanligare i midostauringruppen (14,1 %) än i placebogrupper (7,6 %). Däremot drabbades fler patienter i placebogruppern illamående av grad 3 eller högre (9,6 %) jämfört med midostauringruppen (5,6 %) [2].

I farmakokinetiska studier har midostaurin visat sig vara fettlösligt, ha hög oral absorption, metaboliseras extensivt i levern och ha lång halveringstid för metaboliten CGP52421 som kan vara farmakologiskt aktiv [13].

Interaktioner är att förvänta mellan midostaurin och läkemedel som metaboliseras av eller är substrat för cytokrom P450-enzymet 3A4 (CYP3A4), till exempel ondansetron, fentanyl, amlodipin och simvastatin, eftersom midostaurin och dess metaboliter CGP52421 och CGP62221 både metaboliseras av och hämmar/inducerar CYP3A4 [13].

Efter intag av 50 mg [¹⁴C]-midostaurin peroralt observerade man långa plasmahalveringstider för midostaurin (20,3 timmar) samt dess metaboliter CGP52421 (495 timmar) och CGP62221 (33,4 timmar) [13]. Det innebär att det kan ta upp till tre månader att eliminera den potentiellt farmakologiskt aktiva metaboliten CGP52421, vilket kan vara ett betydande problem vid biverkningar i form av infektion/sepsis, leverpåverkan eller kalciumstegring.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det pågår just en randomiserad open-label, singel-grupp fas II-studie för att utvärdera om midostaurin i tillägg till standardbehandling av AML med FLT3-mutation, förebygger återfall efter allo-SCT [10]. Studien beräknas bli avslutad i juli 2017. En annan pågående studie utvärderar farmakokinetik och säkerhet av midostaurin hos patienter med och utan leverfunktionsnedsättning. Studien förväntas bli färdig i maj 2018 [11].

Midostaurin har studerats i en open-label fas II-studie utan kontrollgrupp vid avancerad systemisk mastocytos och mastcellsleukemi hos 116 patienter som fick 100 mg midostaurin två gånger dagligen [14]. Studien visade en övergripande svarstakt (response rate) på 60 procent, median-svarsduration på 24 månader och övergripande överlevnad på 28,7 månader [14].

Midostaurin har även studerats i en icke-randomiserad prospektiv nästads fall-kontrollstudie hos 28 patienter med avancerad systemisk mastocytos, mastcellsleukemi och mastcellssarkom. Studien visade en övergripande svarstakt på 71 procent och median-svarsduration på 17 månader. Överlevnadsgraden var cirka 43 procent i behandlingsgruppen jämfört med 15 procent i kontrollarmen [15]. Då studien inte var randomiserad kan dock denna skillnad i överlevnad förklaras av förväxlingsfaktorer såsom ”indication bias”.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Andra substanser i pipeline för indikationen FLT3-muterad AML är CPX-351, quizartinib, gilteritinib och crenolanib.

CPX-351 är en liposomal beredning med en fast kombination av cytarabin 1 mg + daunorubicin 0,44 mg och har studerats i en avslutad fas III-studie [16].

Quizartinib studeras för närvarande i två fas III-studier; dels som tillägg till standardbehandling och därefter som underhållsbehandling (QuANTUM-FIRST) [17], samt i monoterapi hos patienter som inte svarar på standardbehandling eller som fått återfall inom sex månader efter standardbehandling (QuANTUM-R) [18].

Gilteritinib studeras också i två fas III-studier just nu; dels som tillägg till azacitidin hos AML-patienter som inte är lämpade för intensiv induktionsterapi [19], och dels som underhållsbehandling hos AML-patienter i komplett remission [20].

Crenolanib studeras just nu i en fas III-studie hos AML-patienter med FLT3-mutation som inte svarat på standardbehandling eller som fått återfall [21].

Kostnad

Kostnaden för midostaurin är än så länge okänd. Kostnaden för nuvarande standardbehandling vid intensiv induktionsbehandling följer nedan (**Tabell 3**):

Tabell 3. Kostnad för nuvarande standardbehandling av AML

Substans	Dos	Kostnad (/m ² kroppsytta)
cytarabin	1 g/m ² kroppsytta 1x2	2 163 SEK för kur om fem dagar* [22]
daunorubicin	60 mg/m ² kroppsytta 1x1	1 558 SEK för kur om tre dagar [23]

Kostnaden är angiven som rekvisitionskostnad för respektive läkemedel per m² kroppsytta. Listpriset för AIP är hämtat från TLV 2017-04-27. Beredningskostnad och eventuella upphandlingsrabatter är ej inräknade.

* beräknat utifrån AIP för Arabine.

Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården

Då AML-patienter med FLT3-mutation idag har en dyster prognos, tyder resultaten från RATIFY-studien på en betydande överlevnadsvinst. Behandlingen kan dock leda till ökat uppföljningsbehov och det finns en ökad risk för sjukvårdskrävande biverkningar såsom infektioner eller leverpåverkan under behandlingstiden, vilket kan leda till ökade sjukvårdskostnader.

Om midostaurin är en framgångsrik tilläggsbehandling så kan fler patienter bli aktuella för allo-SCT vilket kan öka vårdkostnaderna ytterligare. Vårdkostnaderna kan å andra sidan minska om midostaurin minskar behovet av allo-SCT vilket är en dyr behandling. Kostnadsbesparingar kan också ske om midostaurin hindrar återfall hos yngre patienter så att behovet av ytterligare cytostatika och transplantation minskar [8].

En introduktion av midostaurin kommer troligen skapa ett behov av uppdaterade riktlinjer/vårdprogram, utbildning av läkare/sjuksköterskor och förändrade vådrutiner för uppföljning av behandling och biverkningar.

Uppföljningsmöjligheter

Förutom cancerregistret skulle det nationella kvalitetsregistret för blodcancer, där AML ingår, kunna vara utmärkta källor för uppföljning. Täckningsgraden är hög för både cancerregistret [24] och kvalitetsregistret [7]. På gruppnivå skulle uppföljning av överlevnad, tid i remission och sjukvårdskrävande biverkningar, samt patientrapporterade livskvalitetsindikatorer för AML-patienter med FLT3-mutation kunna vara aktuellt. Även läkemedelsregistret [25] kan användas för uppföljning av läkemedlets användning i klinisk praxis, bland annat vilka indikationer och doser det används i.

Andra marknader

Läkemedlet är ännu inte godkänt på andra marknader.

Troliga framtida försäljningsargument

I ett pressmeddelande om RATIFY-studieresultaten uppger tillverkaren att: "Resultaten för övergripande överlevnad vid midostaurin plus standard-kemoterapi vid behandling av FLT3-muterad AML är en sedan lång tid inväntad framgång för hematologer och AML-samhället.

FLT3-mutationen är en vanlig genetisk mutation vid AML och för närvarande sammankopplad med sämre prognos, vilket understryker den avgörande betydelsen av nya behandlingsalternativ” [26].

I ett annat pressmeddelande från tillverkaren när FDA godkände midostaurin för en snabbare bedömning (priority review) på grund av resultatet från RATIFY-studien menar man att: ”AML med FLT3-mutation och avancerad systemisk mastocytos är förödande och sällsynta sjukdomar, med betydande otillfredsställda behov på grund av begränsade tillgängliga behandlingsalternativ. Det regulatoriska utnämmandet är ett tecken på vikten av midostaurin som en potentiell behandling för patienter som inte haft förmånen att ha tillgång till riktade läkemedel tidigare” [4].

Författare

Isabella Ekheden,
ST-läkare Klinisk Farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Mia von Euler
Specialist i Neurologi och Klinisk Farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga jävsförhållanden uppgivna.

Tabell 2. Midostaurin som tillägsbehandling vid FLT3-muterad AML [2]

Studie	RATIFY (NCT00651261)
Design	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad
Antal patienter som randomiserades	3277 patienter screenade, 896 hade FLT3 mutation och 717 randomiserades – 360, 52 % kvinnor till midostaurin och 357, 59 % kvinnor, till placebo
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 och < 60 år • Mer än 20 % blaster i benmärgen • FLT3-mutation (både ITD och TKD) • Ej tidigare behandling för leukemi eller myelodysplasi
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Hjärtsvikt • Förhöjt bilirubin • Graviditet eller amning
Jämförelsearmar	<p><u>Arm 1</u></p> <p>Induktionsbehandling^a, 28-dagarscykel: Midostaurin 50 mg po 2 ggr/dag, dag 8-22, cytarabin 200 mg/m² kroppsyta iv dag 1-7 och daunorubicin 60 mg/m² kroppsyta iv dag 1-3. (n=355 midostaurin, n=354 placebo)</p> <p>Konsolideringsbehandling^b, 28-dagarscykel: Midostaurin 50 mg po 2 ggr/dag, dag 8-22, cytarabin 3 000 mg/m² kroppsyta iv var 12:e timma dag 1, 3 och 5. (n=231 midostaurin, n=210 placebo)</p> <p>Underhållsbehandling^c, 28-dagarscykel: Midostaurin 50 mg po 2 ggr/dag, dag 1-14. (n=120 midostaurin, n= 85 placebo)</p> <p><u>Arm 2</u> Både induktion- konsolidering- och underhållsbehandling som i arm 1 men med placebo po som tillägg istället för midostaurin.</p>
Uppföljningstid	Aktiv behandling upp till 12 månader, uppföljning i upp till 10 år
Primär utfallsvariabel	Övergripande överlevnad Sjukdomsfri överlevnad (tid mellan komplett remission och återfall eller död)
Resultat primärt utfallsmått:	<p>Övergripande överlevnad:</p> <p>Midostaurin: 74,7 månader (95% KI 31,5 - ej uppnått) Placebo: 25,6 månader (95% KI 18,6 - 42,9)</p> <p>Sjukdomsfri överlevnad (n=536): Midostaurin: 8,2 månader (95% KI 5,4 – 10,7) Placebo: 3,0 månader (95% KI 1,9 – 5,9)</p>

^a Vissa patienter kunde erhålla ytterligare en behandlingscykel efter dag 24

^b Upp till fyra cykler men början åtminstone fyra veckor efter remissionsinduktion hos patienter med komplett respons (CR)

^c Med början åtminstone två veckor efter konsolidering hos patienter som kvarstannar i CR

Referenser

1. NICE. Health Technology Appraisal Midostaurin for untreated acute myeloid leukaemia Final scope. [2017 01 12] cited [2017 03 14]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10124/documents/final-scope>.
2. Stone RM, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454-464.
3. Invivoscribe Technologies Inc. Leukostrat. cited [2017 03 27]; Available from: <https://www.invivoscribe.com/product/leukostrat-flt3-mutation-assay-gel-detection>.
4. Novartis. Novartis drug PKC412 (midostaurin) granted FDA Priority Review for newly-diagnosed FLT3-mutated AML and advanced systemic mastocytosis. [2016 11 14] cited [2017 03 14]; Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-drug-pkc412-midostaurin-granted-fda-priority-review-newly-diagnosed>.
5. Novartis. Q2 2016 results Investor presentation. [2016 07 19] cited [2017 04 06]; Available from: <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/q2-2016-ir-presentation.pdf>.
6. Regionala Cancercentrum i samverkan. Akut myeloisk leukemi (AML) Nationellt vårdprogram. [2016 09 13] cited [2017 03 14]; Available from: <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/vardprogram/nvp-aml-faststallt.pdf>.
7. Juliusson, G., et al., Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. *Leukemia*, 2017. 31(3): p. 728-731.
8. National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre. Midostaurin for newly diagnosed FLT3-mutated acute myeloid leukaemia – first line. [2014] cited [2017 03 27]; Available from: <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/midostaurin-for-newly-diagnosed-flt3-mutated-acute-myeloid-leukaemia-first-line/>.
9. Midostaurin + Chemo Ups AML Survival. *Cancer Discov*, 2016. 6(2): p. Of2.
10. clinicaltrials.gov. NCT01883362. cited [2017 03 28]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01883362?term=midostaurin&recr=Open&rank=5>.
11. clinicaltrials.gov. NCT01429337. cited [2017 03 27]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01429337?term=midostaurin&recr=Open&rank=1>.
12. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1909-18.
13. He, H., et al., Midostaurin, a Novel Protein Kinase Inhibitor for the Treatment of Acute Myelogenous Leukemia: Insights from Human Absorption, Metabolism and Excretion Studies of a BDDCS II Drug. *Drug Metab Dispos*, 2017 May;45(5):540-555.
14. Gotlib, J., et al., Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*, 2016. 374(26): p. 2530-41.
15. Chandesris, M.O., et al., Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*, 2016. 374(26): p. 2605-7.

16. clinicaltrials.gov. NCT01696084. cited [2017 04 06]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01696084?term=CPX-351&phase=2&rank=1>.
17. clinicaltrials.gov. NCT02668653. cited [2017 04 06]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02668653?term=Quizartinib&phase=2&rank=2>.
18. clinicaltrials.gov. NCT02039726. cited [2017 04 06]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039726?term=Quizartinib&phase=2&rank=1>.
19. clinicaltrials.gov. NCT02752035. cited [2017 04 06]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02752035?term=gilteritinib&phase=2&rank=3>.
20. clinicaltrials.gov. NCT02927262. cited [2017 04 06]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927262?term=gilteritinib&phase=2&rank=2>.
21. clinicaltrials.gov. NCT02298166. cited [2017 04 06]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02298166?term=crenolanib&phase=2&rank=2>.
22. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. L01BC01. cited [2017 04 06]; Available from: <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/?&code=L01BC01+++++++&st=Standard#SearchResults>.
23. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. L01DB02. cited [2017 04 06]; Available from: <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/?&code=L01DB02+++++++&st=Standard#SearchResults>.
24. Socialstyrelsen. Cancerregistret: Bortfall och kvalitet cited [2017 04 06]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/cancerregistret/bortfallochkvalitet>.
25. Socialstyrelsen. Läkemedelsregistret. cited [2017 04 06]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/lakemedelsregistret>.
26. Novartis. Novartis drug PKC412 (midostaurin) improves overall survival by 23% in global Phase III study of AML patients with FLT3 mutations. [2015 12 06] cited [2017 04 06]; Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-drug-pkc412-midostaurin-improves-overall-survival-23-global-phase-iii>.