

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for gemtuzumab ozogamicin til behandling af akut myeloid leukæmi

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi til nydiagnosticerede patienter på mindst 15 år, der har CD33-positiv akut myeloid leukæmi, giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med kurativ kemoterapi (meget lav evidens kvalitet).

Merværdikategoriseringen gælder kun for patienter med favorabel og intermediær cytogenetisk risikoprofil. Patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil bør ikke behandles med gemtuzumab ozogamicin, da de ikke vurderes at have gavn af behandlingen.

Medicinrådet vurderer, at gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi til nydiagnosticerede patienter over 15 år, der har CD33-positiv akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation, giver en **ikke dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med midostaurin i tillæg til kurativ kemoterapi (ingen evidens).

Handelsnavn	Mylotarg
Generisk navn	Gemtuzumab ozogamicin
Firma	Pfizer
ATC-kode	L01XC05
Virkningsmekanisme	Gemtuzumab ozogamicin er et antistoflægemiddelkonjugat, der binder til CD33-antigen på kræftcellen, herefter absorberes konjugatet, og calicheamicin frigøres intracellulært og medfører celledød.
Administration/dosis	Gemtuzumab ozogamicin gives som intravenøs infusion over 30 minutter i tillæg til kurativt kemoterapiregime. I induktionsbehandling gives 3 mg/m ² på dag 1, 4 og 7. I konsolideringsbehandling gives 3 mg/m ² på dag 1.
EMA-indikation	Gemtuzumab ozogamicin er indiceret til kombinationsbehandling med daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC) til behandling af patienter på 15 år og derover med ubehandlet CD33-positiv akut myeloid leukæmi (AML), bortset fra akut promyelocyt leukæmi (APL)
Godkendelsesdato	12. december 2018
Offentliggørelsesdato	12. december 2018
Dokumentnummer	34077
Versionsnummer	1.0

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

AE:	<i>Adverse Event</i> /uønsket hændelse
AML:	Akut myeloid leukæmi
AraC:	Cytarabin
ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval
CR:	<i>Complete response</i> /komplet remission
CR _p :	<i>Complete response</i> /komplet remission med ufuldstændig normalisering af blodpladetallet
DNR:	Daunorubicin
EFS:	<i>Event Free Survival</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
FLT3:	<i>Fms-Like Tyrosine Kinase 3</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IQR:	Interkvartil spændvidde
ITD:	<i>Internal Tandem Duplication</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS	<i>Overall survival</i> / samlet overlevelse
RFS:	<i>Relapse free survival</i> / relapsfri overlevelse
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious Adverse Event</i> /alvorlig uønsket hændelse
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
TESAE:	<i>Treatment emergent serious adverse event</i>
TKD:	<i>Tyrosine Kinase Domain</i>

Indhold

1	Formål	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning.....	7
5	Databehandling	8
6	Klinisk merværdi.....	8
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	8
6.1.1	Gennemgang af studier.....	9
6.1.2	Resultater og vurdering	12
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	20
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1 (CD33-positiv AML uden FLT3-mutation).....	21
6.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2 (CD33-positiv AML med FLT3-mutation).....	22
6.2.1	Gennemgang af studier.....	22
6.2.2	Resultater og vurdering	24
6.2.3	Evidensens kvalitet.....	25
6.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2 (CD33-positiv AML med FLT3-mutation).....	25
7	Andre overvejelser	25
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	26
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	26
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	26
11	Referencer	27
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	29
13	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	30
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	30
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin.....	31

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af gemtuzumab ozogamicin til patienter på mindst 15 år med akut CD33-positiv myeloid leukæmi er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om gemtuzumab ozogamicin anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

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

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i udvalgte gener [2]. Cytogenetik er essentiel i forhold til diagnose, klassifikation og bestemmelse af prognosen for patienter med akut myeloid leukæmi. Ved cytogenetik forstås særlige kromosomændringer, der enten er forbundet med en god (favorabel), neutral (intermediær) eller dårlig prognose (ufavorabel). I Danmark anvendes klassifikation af cytogenetik baseret på Medical Research Council-klassifikationssystemet [14].

Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [3].

AML rammer oftest ældre personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år [4]. Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen [3]. Alder på diagnosetidspunktet er af afgørende betydning for prognosen. Således har 1-årsoverlevelsen blandt de under 60-årige i perioden 2013-2016 ligget på ca. 75 % mod ca. 65 % for de over 60-årige, der er behandlet med kurativt sigte. 3-årsoverlevelsen har i samme periode ligget på hhv. 57 % og 40 % [5]. Årsagen til forskellene i overlevelse skyldes, at patienterne har forskellige kromosomændringer og mutationer i udvalgte gener i forskellige aldersgrupper såvel som forskellige muligheder for behandling i de forskellige aldersgrupper [6].

Nuværende behandling

Førstelinjebehandling af voksne med AML kan opdeles i tre kategorier: 1) kurativ; 2) livsforlængende/palliativ; 3) understøttende behandling. Kun den kurative behandling vil blive omtalt yderligere. Kurativ behandling, som inkluderer intensiv kombinationskemoterapi, tilbydes godt halvdelen af alle nydiagnosticerede patienter afhængig af alder, risici samt performancestatus [7]. I praksis betyder det, at ca. 90 % af alle AML-patienter < 60 år tilbydes intensiv kurativt intenderet kemoterapi, mens kun få patienter > 60 år behandles kurativt, da færre ældre patienter har gavn af behandlingen.

Den kurative behandling opdeles i to faser: induktionsfasen og konsolideringsfasen. I induktionsfasen gives der i Danmark to serier induktionskemoterapi for at genoprette normal bloddannelse og opnå komplet remission (CR) evt. med ufuldstændig normalisering af blodpladetallet (CR_p). CR er defineret som < 5 % knoglemarvsblaster og absolut neutrofiltalet (ANC) > 1 x 10⁹ pr. L, blodplader > 100 1 x 10⁹ pr. L, mens CR_p defineres som CR, men med fortsat lavt blodpladetallet på < 100 x 10⁹ pr. L. Første serie induktionsbehandling består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (3 + 10). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie induktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (3 + 8).

Hvis der opnås CR eller CRp, indledes konsolideringsfasen, som indeholder forskellige behandlingstilbud:

- Patienter, der tilbydes stamcelletransplantation, får som hovedregel yderligere mindst én serie kemoterapi, efter komplet remission er opnået, men ofte flere afhængigt af ventetid på stamcelletransplantation. Som ved induktionsbehandlingen er der 3-4 ugers pause mellem hver behandling.
- Patienter under 60 år, der ikke tilbydes allogent transplantation, konsolideres med 2 serier med højdosis cytarabin 3 g/m², hvor hver serie består af 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.
- Patienter over 60 år, der ikke tilbydes allogent transplantation, konsolideres med én behandlingsserie med højdosis cytarabin 2 g/m², 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.

I tillæg til det beskrevne kurative regime kan midostaurin også tilbydes til de patienter, som har en mutation i et gen kaldet FMS-relateret tyrosinkinase 3 (FLT3-genet). Midostaurin blev anbefalet som mulig standardbehandling på Medicinrådets møde den 30. januar 2018. Midostaurin forventes at blive taget i brug i klinikken indenfor den kommende tid.

Midostaurin gives både som tillæg til induktions- og konsolideringsbehandling samt som enkeltstof i efterfølgende vedligeholdelsesbehandling. Mutationer i FLT3-genet kan forekomme enten som intern tandemduplikation (ITD) (20 % af AML) eller tyrosinkinasedomænemutation (TKD) (7-8 % af AML). Tilstedeværelse af en af de to nævnte mutationer (FLT3-ITD og FLT3-TKD) anses for at have en hhv. ugunstig og neutral betydning for patientens prognose [8].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Gemtuzumab ozogamicin er et anti-CD33 monoklonalt antistof, som er konjugeret til det toksiske molekyle calicheamicin. Gemtuzumab ozogamicin virker ved at binde til leukæmiceller, som udtrykker CD33 på celleoverfladen (> 80 % af patienter med AML), hvorefter det optages i cellen, og calicheamicin udøver sin toksiske effekt [9].

Gemtuzumab ozogamicin administreres intravenøst og anvendes i en dosis på 3 mg/m² på dag 1, 4 og 7 i forbindelse med induktionsbehandling og 3 mg/m² på dag 1 ved konsolideringsbehandling.

Af de ca. 250 nye årlige tilfælde af AML estimerer fagudvalget, at godt halvdelen vil kunne tilbydes kurativ behandling og dermed være kandidater til behandling med gemtuzumab ozogamicin. Heraf vil ca. 30 % svarende til 40 patienter årligt have en mutation i FLT3-genet og dermed også opfylde kravene for behandling med midostaurin. Der er ingen data, der belyser, hvorvidt midostaurin og gemtuzumab ozogamicin kan anvendes samtidigt.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har overordnet anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 25. april 2018. Ansøgers ansøgning afviger dog i litteratursøgningen fra den præspecificerede protokol, der blev godkendt i Medicinrådet (se afsnit 4).

Ansøgers endelige ansøgning blev godkendt efter ændringer den 14. november 2018.

4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske studier, der muliggør en sammenligning af gemtuzumab og komparator, jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Litteratursøgningen afviger fra Medicinrådets metoder, da der ikke er anvendt MeSH-termer for interventionerne, hvilket kan give anledning til, at enkelte publikationer ikke bliver identificeret af litteratursøgningen. Medicinrådet har udført en litteratursøgning for at kontrollere dette, men har ikke fundet yderligere relevant litteratur.

Ansøgers litteratursøgning resulterede i identifikation af tre publikationer fra to randomiserede fase-III kliniske studier (RCT), som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier.

De tre publikationer samt European Product Assessment Report [10] for gemtuzumab ozogamicin udgør datagrundlaget for sammenligningen af gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi mod kurativ kemoterapi og mod midostaurin i tillæg til kurativ kemoterapi.

De identificerede publikationer er:

Gemtuzumab ozogamicin, ALFA-0701-studiet (herefter ALFA-studiet):

Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508–16. [9]

Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. *Haematologica* [internet]. [11]

Midostaurin, RATIFY-studiet:

Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* [internet]. 2017;377(5):454–64. [12]

Metaanalyse:

Derudover har fagudvalget fundet det nødvendigt at inddrage en metaanalyse af 5 studier, herunder ALFA-studiet (se afsnit 6.1.1).

Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986–96

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Denne vurderingsrapport indeholder to kliniske spørgsmål, der vedrører gemtuzumab ozogamicins kliniske merværdi i AML-patienter med eller uden FLT3-mutation. Baggrunden for denne opdeling er, at komparator er forskellig alt efter FLT3-status. Ansøger har besvaret klinisk spørgsmål 1 vedrørende de FLT3-negative patienter ved at anvende et samlet effektestimater for gemtuzumab ozogamicin i en patientpopulation, der indeholder patienter både med og uden FLT3-mutation. Ansøger har ligeledes angivet estimater for subgrupperne med og uden FLT3-mutation.

Bemærkninger:

Fagudvalget har følgende bemærkninger til de indsendte data.

- Ansøger har indsendt data for 2-års relapsfri overlevelse for hhv. FLT3-positive og negative patienter i stedet for 3-års relapsfri overlevelse.
- Ansøger har indsendt data for *treatment-emergent serious adverse events* i stedet for alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 som ønsket i protokollen.
- I protokollen var der specificeret en opgørelse af antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient. Det har ikke været muligt for ansøger at opgøre data på denne måde.
- Fagudvalget har ikke medtaget data for effektmål, der ikke er beskrevet i protokollen.

Fagudvalget vurderer, at forskellene ikke har betydning for kategoriseringen.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin sammenlignet med standardbehandling til nydiagnosticerede patienter ≥ 15 år med CD33-positiv AML uden FLT3-mutation, som kan behandles indenfor kurativt regime?

Fagudvalget vurderer, at gemtuzumab ozogamicin til patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML uden FLT3-mutation giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med kurativ kemoterapi alene (meget lav evidens kvalitet).

Merværdikategoriseringen gælder kun for patienter med favorabel og intermediær cytogenetisk risikoprofil. Patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil bør ikke behandles med gemtuzumab ozogamicin, da de ikke vurderes at have gavn af behandlingen.

6.1.1 Gennemgang af studier

Litteratursøgningen identificerede ét RCT (ALFA-studiet), som direkte sammenligner gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi med komparator bestående af kurativ kemoterapi. Der er identificeret to publikationer vedrørende studiet med forskellig opfølgningstid. Fagudvalget har derudover valgt at inddrage en metaanalyse af 5 studier, herunder ALFA-studiet. Metaanalysen belyser gemtuzumab ozogamicins effekt på samlet overlevelse samt behandlingseffekt i cytogenetiske subgrupper.

Karakteristika

ALFA-studiet (NCT00592553): Fase 3, multicenter, randomiseret, open-label studie. Patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage komparator bestående af kurativ kemoterapi (n = 139) eller gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi (n = 139). Randomisering blev stratificeret pr. center med en blokstørrelse på 4 patienter.

Behandlingsregime

Patienterne fik alle induktionsbehandling bestående af IV daunorubicin (60 mg/m², dag 1-3) og IV cytarabine (200 mg/m², dag-1-7). Gemtuzumab ozogamicin-gruppen fik i tillæg hertil IV gemtuzumab 3 mg/m² (maksimal dosis 5 mg) på dag 1, 4 og 7.

Patienter i begge behandlingsgrupper fik den samme anden serie induktionsbehandling bestående af cytarabin 2 g/m², dag 1-3 og daunorubicin 60 mg/m², dag 1-2.

Patienter, der opnåede CR eller CR_p, tilbydes konsolideringsbehandling af 2 cyklusser: cytarabin 2 g/m², dag 1-4 + daunorubicin 60 mg/m², dag 1 (1. konsolidering) eller dag 1 + 2 (2. konsolidering). Gemtuzumab ozogamicin-gruppen fik i tillæg gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² på dag 1 i begge konsolideringscyklusser.

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

Opfølgningstid

For den tidligste publikation slutter opfølgningstiden den 1. august 2011 og den mediane opfølgningstid var 14,8 måneder [9].

For den seneste publikation slutter opfølgningstiden den 30. april 2013. Den mediane opfølgningstid var 47,6 måneder i behandlingsgruppen, der fik gemtuzumab ozogamicin og 41 måneder i komparatorgruppen med kurativ kemoterapi. [11]

Som udgangspunkt har fagudvalget anvendt effektestimaterne fra publikationen med længst opfølgningstid [11]. Effektestimater for subgrupper er ikke tilgængelige i publikationen med længst opfølgningstid. Effektestimaterne for subgrupper baseret på FLT3-status og cytogenetisk risikoprofil er derfor fra den tidligste publikation [9].

Dataanalyse

Alle effektanalyser er udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis af studiemedicin (safety population). Alle effektanalyser bygger på vurderinger

foretaget af ublindedede investigatorer. Analysen af relapsfri overlevelse er udført med censorering af patienter, der modtager stamcelletransplantation i deres første CR eller CR_p. Censoreringen er udført på tidspunktet for transplantation.

Effektmål

Studiets primære effektmål var *event-free survival* (ikke medtaget i denne vurdering). Effektmål af relevans for denne vurdering fremgår af tabel 1, og ligeledes om der er estimater for subgrupper med eller uden FLT3-mutation.

Tabel 1: Oversigt over tilgængelige effektestimater for de kritiske og vigtige effektmål i protokollen.

Effektmål	Måleenhed	ALFA-studiet - Samlet population)	ALFA-studiet - FLT3-positive	ALFA-studiet - FLT3-negative
Overall survival (samlet overlevelse)	Median overlevelse	Tilgængelig, estimeret fra Kaplan-Meier-kurve	HR	HR
	Andel patienter der overlever 3 år	Tilgængeligt, estimeret fra Kaplan-Meier-kurve	Tilgængeligt, estimeret fra Kaplan-Meier-kurve	Tilgængeligt, estimeret fra Kaplan-Meier-kurve
Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4	Andel patienter der får ≥ 1 SAE	Tilgængeligt i form af TESAE	NA	NA
	Antal SAE pr. patient	NA	NA	NA
Relapsfri overlevelse (RFS)	Median RFS	Tilgængelig, estimeret fra Kaplan-Meier-kurve	HR	HR
	Andel patienter uden relaps eller død efter 3 år	Tilgængelig, estimeret fra Kaplan-Meier-kurve	Tilgængelig ved 2 år, estimeret fra Kaplan-Meierkurve	Tilgængelig ved 2 år, estimeret fra Kaplan-Meierkurve
Komplet remission (CR/CR _p)	Andel patienter der opnår CR/CR _p	Tilgængelig	Tilgængelig	Tilgængelig
Livskvalitet	Ændring i EORTC-QLQ C-30-score	NA	NA	NA
Transplantationsrelateret mortalitet	Andel transplanterede patienter døde efter 1 år	NA	NA	NA

NA: *Not available*, ikke tilgængeligt. HR: *hazard ratio*, tilgængelig, men ingen median. TESAE: *treatment emergent serious adverse event*.

Population

Populationen i ALFA-studiet er præsenteret i tabellen nedenfor.

Tabel 2: Oversigt over udvalgte prognostiske patientkarakteristika i ALFA-studiet (ITT-population)

Patientkarakteristika	Gemtuzumab	Kurativ kemoterapi	Samlet population
Patienter	135	136	271
Alder, median (spænd)	62 (50-703)	62,2 (50-70)	62,2 (50-70)
Alder \geq 60 år	71,9 %	61,8 %	66,8 %
Køn, mand %	54,8 %	44,1 %	49,4 %
Eastern Cooperative Oncology Group performance status	0-1: 89,6 % \geq 2: 10,4 %	0-1: 86 % 1 \geq 2: 13,2 %	0-1: 87,8 % \geq 2: 11,8 %
FLT3-ITD	18 %	18 %	18 %
FLT3-TKD	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Cytogenetics			
- Favorabel	2,2 %	4,4 %	3,3 %
- Intermediær	67,4 %	65,4 %	66,4 %
- Ufavorabel	20,0 %	22,1 %	21,0 %
- Ikke kendt	10,4 %	8,1 %	9,2 %
Genotype			
- Favorabel	20 %	17,6 %	18,8 %
- Normal	32,6 %	29,4 %	31 %
- Ikke kendt	47,4 %	52,9 %	50,2 %

Fagudvalget bemærker, at der er flere mænd i gemtuzumab ozogamicin gruppen (55 %) end i komparatorgruppen (44 %). Ligeledes er der flere patienter med en alder \geq 60 år i gemtuzumab ozogamicin armen (72 %) versus komparatorarmen (62 %). Overordnet er dette ikke til fordel for gemtuzumab ozogamicin gruppen, da både mandligt køn og høj alder er negative prognostiske faktorer. Fagudvalget vurderer dog ikke, at forskellene har væsentligt betydning for effektestimaterne.

Fagudvalget vurderer, at overførbareheden af resultaterne fra ALFA-studiet er god, idet studiet dækker den aldersgruppe, der primært rammes af sygdommen. Ligeledes vurderer fagudvalget, at det kemoterapiregime, der er anvendt som komparator, er sammenligneligt med dansk praksis med undtagelse af de unge patienter. Det bemærkes, at patienternes performanscore er bedre i studiet, end hvad der observeres i klinikken (flere med PS-0-1 i studiet).

Metaanalysen

EMA har anvendt en metaanalyse, som supporterende data til godkendelsen af gemtuzumab ozogamicin [13]. Metaanalysen inkluderer ALFA-studiet og fire øvrige studier, der anvender en anden dosering af gemtuzumab ozogamicin end den EMA-godkendte dosering, som anvendes i ALFA-studiet. Metaanalysen dokumenterer effekten af gemtuzumab ozogamicin i en aldersgruppe fra 15-84 år. Metaanalysen inkluderer fortrinsvis patienter tilsvarende EMA-indikationen (nydiagnosticerede), men studierne anvender forskellige kemoterapiregimer, og ligeledes indeholder studierne patienter med sekundær akut myeloid leukæmi. I de fire studier, der anvender en anden dosering end ALFA-studiet, gives en enkelt dosis af gemtuzumab ozogamicin på hhv. 3 mg/m² eller en dobbelt dosis på 6 mg/m² i induktionsfasen. Dermed opnås en lavere totaldosis af gemtuzumab ozogamicin end i ALFA-studiet. Fagudvalget forventer, at den godkendte dosering (anvendt i ALFA-studiet) med en højere total dosis af gemtuzumab ozogamicin er lige så effektiv som de doseringer, der er anvendt i de øvrige studier.

Metaanalysen vil blive anvendt til at belyse gemtuzumab ozogamicins effekt på samlet overlevelse i cytogenetiske subgrupper, da ALFA-studiet ikke er designet til at vise effekt i subgrupper.

Table 3: Overview of studies included in the meta-analysis.

Studie- navn	Antal patienter	Patient- gruppe	Median Alder (range)	Cytogenetik*	Kemo- terapi	Gemtuzumab ozogamicin	Opfølgings- tid
MRC AML15	1099	De novo AML eller sekundær	50 (15- 71)	Favorabel n = 133 (15 %); intermediær n = 565 (63 %); ufavorabel n = 196 (22 %); ukendt n=205	DA (3+10 herefter 3+8), eller ADE (3+10+5 herefter 3+8+5), eller FLAG-Ida	3 mg/m ² på dag 1 af kemoterapi	86,0 måneder (IQR 76,6- 99,4)
SWOG S0106	595	De novo AML	47 (18- 60)	Favorabel n = 72 (17 %); intermediær n = 283 (67 %); ufavorabel n = 67 (16 %); ukendt n = 173	DA (3+7) plus G- CSF eller GM- CSF	6 mg/m ² på dag 4 af kemoterapi	55,2 måneder (IQR 46,0- 66,3)
NCRI AML16	1115	De novo AML eller sekundær eller myelodys- plastisk syndrom	67 (51- 84)	Favorabel n = 33 (4 %); intermediær n = 576 (66 %); ufavorabel n = 264 (30 %); ukendt n = 242	DA (3+10 herefter 3+8) eller daunorubic in (dag 1, 3, and 5) plus clofarabine (dag 1-5)	3 mg/m ² på dag 1 af kemoterapi	45,5 måneder (IQR 34,3- 57,6)
GOELA MS AML 2006 IR	238	De novo AML	50,5 (18- 60)	Favorabel n = 0; intermediær n = 224(100 %); Ufavorabel n = 0; ukendt n = 14	DA (3+7)	6 mg/m ² på dag 4 af kemoterapi	39,3 måneder (IQR 29,1- 44,4)
ALFA- studiet	278	De novo AML	62 (50- 70)	Favorabel n = 9 (4 %); intermediær n = 179 (73 %); ufavorabel; n = 57 (23 %); ukendt n = 33	DA (3+7)	3 mg/m ² på dag 1, 4, og 7 af kemoterapi (maks. 5 mg pr. dosis)	24,1 måneder (IQR 15,7- 32,8)

AML = akut myeloid leukæmi. DA = daunorubicin plus cytarabine. ADE = daunorubicin, cytarabine, og etoposide. FLAG-Ida = fludarabine, cytarabine, G-CSF, and idarubicin. G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor. GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Procentandele ekskluderer patienter med ukendt cytogenetik. IQR = interkvartil spændvidde.

6.1.2 Resultater og vurdering

Fagudvalget har valgt at foretage vurderingen af gemtuzumab ozogamicins kliniske merværdi baseret på effektestimater fra den samlede population i ALFA-studiet. Protokollen specificerer en opdeling af vurderingen af gemtuzumab ozogamicin til FLT3-positive og FLT3-negative patienter baseret på, at

komparator er forskellig for de to populationer. Medicinrådet har godkendt midostaurin som tillægsbehandling til kurativ kemoterapi til behandling af FLT3-positive patienter, mens patienter uden FLT3-mutation behandles med kurativ kemoterapi alene. Anvendelsen af effektestimaterne fra den samlede population medfører, at besvarelsen bliver indirekte (baseret på populationen), men samtidigt opnås større statistisk styrke og dermed tiltro til estimaterne.

Subgruppeanalyse: FLT3-status

Ansøger har bidraget med effektestimater for den samlede population, men har ligeledes angivet estimater for de FLT3-positive og FLT3-negative patienter, som ønsket i protokollen. Fagudvalget ser dog følgende problemstillinger ved at anvende data opdelt på FLT3-status til at kategorisere den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin:

- Subgruppeanalyserne opdelt på FLT3-status er baseret på data med kort opfølgningstid
- Subgruppeanalyserne er eksploratoriske
- Der er ikke foretaget nogen særskilt randomisering af patienterne til subgrupper (stratificering), hvilket gør, at data kan betragtes som ikke-randomiseret
- Der er meget få FLT3-positive patienter i ALFA-studiet (27 patienter intervention/22 kontrol) mod hhv. 111 og 115 i FLT3-negative patienter)
- Studiet var ikke designet til at vise nogen effekt i disse subgrupper.

For effektmålet 3-års relapsfri overlevelse er der kun 2 års data tilgængelige for relapsfri overlevelse for de FLT3-positive og -negative patienter. Estimaterne for 3-års samlet overlevelse (*overall survival*) og 2-års relapsfri overlevelse vurderes at være forbundet med stor usikkerhed i disse subgrupper. Det skyldes, at data baserer sig på en tidlig opgørelse med kort opfølgningstid, hvor median opfølgningstid er 14,8 måneder [IQR 9,3–23,8]. Dermed er der mindre end 25 % af patienterne, der har opfølgningsdata på op til 2 år.

Estimaterne af relapsfri overlevelse og samlet overlevelse er for subgrupperne baseret på overlevelseskurven (Kaplan-Meier kurven), og det gælder her, at der er relativt mange censoreringer før opfølgningstidspunktet (2 år), samt at en relativ lav andel patienter dør inden opfølgningstidspunktet, hvilket medfører usikkerhed omkring de konkrete estimater. Det skyldes, at patienter, som er censureret i analyserne, antages at have samme fordeling for tid til indtruffen hændelse (død eller relaps) som de patienter, hvor hændelserne faktisk er observeret. Hvis denne antagelse ikke holder, kan de estimerede overlevelsesrater være misvisende, og usikkerheden omkring estimatet vokser, når der er få hændelser før opfølgningstidspunktet.

På denne baggrund har fagudvalget valgt at anvende estimaterne fra den samlede population, som inkluderer både FLT3-positive og -negative patienter, til kategorisering af den kliniske merværdi. Fagudvalget medtager estimaterne fra subgrupperne baseret på FLT3-status for at vurdere, hvorvidt kategoriseringen også synes at være retvisende på subgruppeniveau.

Subgruppeanalyse: cytogenetik

Fagudvalget har ligeledes ønsket at foretage en vurdering af, hvorvidt patienternes cytogenetiske risikoprofil inddelt i stadierne: favorabel, intermediær og ufavorabel påvirker den kliniske effekt af gemtuzumab ozogamicin. Cytogenetik er essentiel i forhold til diagnose, klassifikation og bestemmelse af prognosen for patienter med akut myeloid leukæmi. Ved cytogenetik forstås særlige kromosomændringer, der enten er forbundet med en god (favorabel), neutral (intermediær) eller dårlig prognose (ufavorabel). I Danmark anvendes klassifikation af cytogenetik baseret på Medical Research Council-klassifikationssystemet [14]. Til at belyse cytogenetikken anvendes effektestimater fra ALFA-studiet, men analysen af disse subgrupper er behæftet med samme svagheder som subgrupperne baseret på FLT3-status. Da ALFA-studiet ikke tiltænkt at vise nogen effekt i disse subgrupper, har fagudvalget fundet det nødvendigt at inddrage en metaanalyse, der belyser effekten i patienter med forskellig cytogenetisk risikoprofil. Da metaanalysen ikke direkte besvarer det kliniske spørgsmål i protokollen, vil den ikke blive anvendt til kategorisering af den kliniske merværdi.

Dette skyldes, at både population og komparator adskiller sig markant, og ligeledes er dosering af gemtuzumab anderledes. Derfor er ALFA-studiet det mest relevante i forhold til en overordnet kategorisering af lægemidlet, men metaanalysen anvendes for at understøtte de tendenser, der ses i de cytogenetiske subgrupper i ALFA-studiet. Fagudvalget har ikke kunnet foretage nogen formel kategorisering af den kliniske merværdi i patientgrupperne med forskellig cytogenetisk risikoprofil.

Overlevelse (kritisk)

Fagudvalget har i protokollen vurderet, at det er relevant at se på overlevelse udtrykt både som medianoverlevelse og som overlevelse efter 3 år. Tidshorisonten på 3 år er valgt, da man kan forvente, at evt. relaps vil have vist sig indenfor dette tidsrum, samt at man indenfor dette tidsrum ved, om en evt. stamcelletransplantation har været succesfuld. HR præsenteret i nedenstående er for længst mulig opfølgningstid i studiet og ikke tidsafgrænset til et specifikt opfølgningstidspunkt, jf. 6.1.1.

Median overlevelse

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	4 måneder		<u>Samlet population</u> 5,7 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	<u>Samlet population</u> HR 0,81 [0,60; 1,09] <u>FLT3-negativ population</u> HR 0,82 [0,50; 1,37]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet population

Baseret på data fra ALFA-studiet er median overlevelse for patienter behandlet med gemtuzumab ozogamicin 27,5 måneder mod 21,8 måneder for patienter behandlet med kurativ kemoterapi. Den absolutte effektforskel er 5,7 måneder til fordel for gemtuzumab ozogamicin og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 4 måneder. Den relative effektforskel er ikke statistisk signifikant med en HR på 0,81 [0,60; 1,09] og indikerer **ingen klinisk merværdi**.

FLT3-negativ population

For den FLT-3 negative population er HR 0,82 [0,50; 1,37]. Effektestimatet for subgruppen adskiller sig ikke væsentligt fra estimerne i den samlede population, og fagudvalget vurderer ikke, at FLT3-status har nogen indflydelse på kategorisering af effektmålet.

3-årsoverlevelse

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: 3-årsoverlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		<u>Samlet population</u> 15,8 %-point [4,4; 27,2] <u>FLT3-negativ population:</u> 9 %-point [konfidensinterval ikke tilgængelig]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	<u>Samlet population:</u> HR 0,81 [0,60; 1,09] <u>FLT3-negativ population</u> HR 0,82 [0,50; 1,37]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet population:

Andelen af patienter, der overlever efter 3 år, er 48,9 %-point for gemtuzumab ozogamicin mod 33,1 %-point for patienter behandlet med kurativ kemoterapi. Den absolutte effektforskel er 15,8 %-point [4,4; 27,2] til fordel for gemtuzumab ozogamicin og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den relative effektforskel er ikke statistisk signifikant, HR er 0,81 [0,60; 1,09] og indikerer **ingen klinisk merværdi**.

FLT3-negativ population:

For den FLT3-negative population er den estimerede andel af patienter, der overlever efter 3 år, hhv. 46 % for gemtuzumab ozogamicin mod 37 % for kurativ kemoterapi. Den absolutte effektforskel er dermed 9 %, hvilket ikke adskiller sig væsentligt fra estimerne i den samlede population. Fagudvalget vurderer ikke, at FLT3-status har nogen indflydelse på kategorisering af effektmålet.

Cytogenetisk risikoprofil

ALFA-studiet indikerer, at patienter med ufavorabel cytotogenetisk risikoprofil ikke har gavn af gemtuzumab ozogamicin (HR 1,44 [0,65; 3,18]). Derimod observeres der en numerisk positiv effekt på HR 0,59 [0,32; 1,09] i patienter med favorabel og intermediær risikoprofil. Overordnet skal det dog bemærkes, at der er for få patienter i ALFA-studiet til at belyse effekten af gemtuzumab ozogamicin i de cytotogenetiske subgrupper med sikkerhed (favorabel og intermediær samlet, n = 191 og ufavorabel, n = 58).

Metaanalysen understøtter konklusionerne vedrørende den cytotogenetiske risikoprofils betydning for behandlingseffekten af gemtuzumab ozogamicin. I metaanalysen ses en signifikant effekt på samlet overlevelse i subgruppen med favorabel og intermediær risikoprofil, hhv. OR 0,47 [0,31; 0,73] og OR 0,84 [0,75; 0,95]. Derimod ses der ingen effekt i subgruppen med ufavorabel cytotogenetisk risikoprofil, OR 0,99 [0,83; 1,18]. Dette taler for, at den observerede overlevelsesgevinst i subgrupperne med favorabel og intermediær risikoprofil (ikke signifikant) i ALFA-studiet er reel, men at der formentlig ikke er tilstrækkeligt antal patienter i ALFA-studiet til at demonstrere en effekt på overlevelse.

Overlevelse – samlet vurdering

For effektmålet overlevelse vurderer fagudvalget samlet, at gemtuzumab ozogamicin giver **ingen klinisk merværdi** for den samlede population. Konklusionen er baseret udelukkende på ALFA-studiet, hvor der ikke ses nogen statistisk signifikant effekt på samlet overlevelse, HR 0,81 [0,60; 1,09]. Fagudvalget bemærker dog, at der er signifikant effekt på 3-årsoverlevelse baseret på absolut risikoreduktion, men dette tillægges ikke stor vægt, da der mangler signifikant effekt på samlet overlevelse.

Ansøger angiver, at mangel på statistisk signifikant effekt på samlet overlevelse kan skyldes, at patienter i komparatorgruppen i højere grad fik mindst en efterfølgende behandling (80 % i komparatorgruppen mod 71 % i gemtuzumab ozogamicin gruppe). I alt 30 (ca. 20 %) patienter fra komparatorgruppen modtog efterfølgende behandling med gemtuzumab ozogamicin [11]. Derudover har ALFA-studiet ikke været designet til at eftervise effekt på overlevelse, da styrkeberegningen blev udført på det primære effektmål *event-free survival*.

Baseret på subgruppeanalyser for cytogenetisk risikoprofil tilskriver fagudvalget dog primært den manglende effekt på samlet overlevelse, at ALFA-studiet har inkluderet en høj andel patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil (21 % af patienterne), og disse patienter har ingen effekt af behandling, jf. ovenstående.

Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

Dataanalysen blev foretaget på safety-populationen. Effektmålet var ønsket opgjort som andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser og derudover antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient. Ansøger har bidraget med bivirkningsdata i form af andelen af patienter, der oplever en eller flere *treatment-emergent serious adverse event* (TESAE) l. Ved TESAE forstås alvorlige uønskede hændelser, der opstår eller forværres, mens en patient er i behandling, og fagudvalget vurderer, at disse data kan anvendes i stedet for alvorlige uønskede hændelser med samme mindste klinisk relevante forskel. Det er ikke muligt for ansøger at opgøre antallet af alvorlige uønskede hændelser pr. patient. Data for TESAE er ikke opgjort for subgrupperne baseret på FLT3-status, men fagudvalget vurderer ikke, at patienternes FLT3-status har indflydelse på bivirkningsprofilen.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 %-point		13,3 %-point [1,4; 25,1]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR 1,3 [1,0; 1,7], <i>p</i> = 0,03
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet population:

53,4 % af patienterne, der modtog gemtuzumab ozogamicin, oplevede en TESAE sammenlignet med 40,1 % af patienterne i komparatorgruppen, der modtog kurativ kemoterapi alene. Den absolutte effektforskel på 13,3 %-point [1,4; 25,1] ligger over den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Den relative effektforskel er 1,3 [1,0; 1,7], $p = 0,03$ og indikerer, at gemtuzumab ozogamicin er forbundet med signifikant flere TESAE og dermed har en negativ klinisk merværdi sammenlignet med kurativ kemoterapi. Samlet vurderer fagudvalget, at gemtuzumab ozogamicin har en **negativ klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med kurativ kemoterapi, hvad angår alvorlige uønskede hændelser.

Overordnet bemærker fagudvalget, at der er flere trombocytopenier: 26 % for gemtuzumab mod 4,4 % i komparatorgruppen. Dette øger risikoen for blødninger, og der ses henholdsvis 22,9 % alvorlige blødninger i gemtuzumabgruppen mod 9,5 % i komparatorgruppen. Desuden ses øget forekomst af infektioner, herunder sepsis som følge af øget og forlænget knoglemarvssuppression blandt patienter, som behandles med gemtuzumab ozogamicin. Fagudvalget forventer, at disse bivirkninger vil have indflydelse på patienternes livskvalitet, men dette kan ikke underbygges med data, da der mangler data for livskvalitet.

Relapsfri overlevelse (RFS) (vigtig)

Relapsfri overlevelse er defineret som tid fra remission til relaps eller død uanset årsag. RFS er et mål for tid til tilbagefald af sygdom eller død for de patienter, der har opnået komplet remission. RFS udtrykker, hvor længe patienten er sygdomsfri efter en komplet remission og er derfor et vigtigt endepunkt, idet evt. transplantation er mulig i denne periode. HR præsenteret i nedenstående tabel er for længst mulig opfølgningstid og ikke tidsafgrænset til et specifikt opfølgningstidspunkt.

Median relapsfri overlevelse

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Median relapsfri overlevelse.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	4 måneder		<u>Samlet population</u> 16,6 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	<u>Samlet population</u> HR 0,53 [0,36; 0,76]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	<u>FLT3-negative population</u> HR 0,60 [0,35; 1,04]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet population:

Median relapsfri overlevelse for patienter behandlet med gemtuzumab ozogamicin er 28 måneder [16,3; øvre grænse kan ikke estimeres] mod 11,4 måneder [10,0; 14,4] for patienter behandlet med kurativ kemoterapi.

Den absolutte effektforskel er 16,6 måneder [konfidensintervaller kan ikke beregnes] til fordel for gemtuzumab ozogamicin og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 4 måneder. Den relative effektforskel er statistisk signifikant, HR er 0,53 [0,36; 0,76] og indikerer dermed en **vigtig klinisk merværdi**.

FLT3-negativ population

HR er 0,60 [0,35; 1,04] i den FLT3-negative population og har samme retning og størrelsesorden som effekttestimatet for den samlede population. Fagudvalget bemærker, at effekten ikke er statistisk signifikant, men det tilskrives mangel på statistisk styrke til at eftervise effekt i subgrupperne. Fagudvalget vurderer ikke, at FLT3-status har nogen indflydelse på kategorisering af effektmålet.

3-års relapsfri overlevelse

Ansøger har leveret 2-års RFS for den FLT3-negative population, og 3-års RFS for den samlede population. HR præsenteret i nedenstående tabel er for længst mulig opfølgningstid og ikke tidsafgrænset til et specifikt opfølgningstidspunkt.

Tabel 8. Vurdering klinisk merværdi: 3-års relapsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 %-point		<u>Samlet population</u> 29,5 %-point [17,7; 41,3] <u>FLT3-negativ population</u> 22,3 %-point [ikke tilgængelig]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	<u>Samlet population</u> HR 0,53 [0,36; 0,76]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	<u>FLT3-negativ population</u> HR 0,60 [0,35; 1,04]
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet population

Andelen af patienter der fortsat er relapsfri efter 3 år er 47,8 %-point for gemtuzumab ozogamicin mod 18,3 %-point for kurativ kemoterapi alene. Den absolutte effektforskel er 29,5 %-point [17,7; 41,3] til fordel for gemtuzumab ozogamicin og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den relative effektforskel er statistisk signifikant, HR er 0,53 [0,36; 0,76] og indikerer en **vigtig klinisk merværdi**.

FLT3-negativ population:

For den FLT3-negative population er 2-års RFS 48,3 % [36,4; 59,3] i gemtuzumab ozogamicin gruppen mod 26,3 % [14,8-39,2] i komparatorgruppen, der fik kurativ kemoterapi alene, svarende til en absolut effektforskel på 22,3 %-point. Den relative effektforskel er statistisk signifikant, HR er 0,60 [0,35; 1,04]. Den observerede effekt adskiller sig ikke væsentligt fra den samlede population og understøtter dermed merværdikategoriseringen.

Cytogenetik

Med hensyn til relapsfri overlevelse indikerer ALFA-studiet, at patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil ikke har gavn af gemtuzumab ozogamicin (HR 0,92 [0,30; 2,77]). Derimod observeres der en statistisk signifikant effekt HR 0,51 [0,29; 0,90] i patienter med favorabel og intermediaer risikoprofil.

Relapsfri overlevelse – samlet vurdering

For effektmålet relapsfri overlevelse vurderer fagudvalget samlet, at gemtuzumab ozogamicin tilbyder en **vigtig merværdi** (meget lav evidens kvalitet). Dette er baseret på, at gemtuzumab ozogamicin tilbyder en klinisk relevant forbedring af den mediane relapsfri overlevelse på 16,6 måneder sammenlignet med komparator, hvilket er væsentligt over den mindste klinisk relevante forskel på 4 måneder. Derudover ses en forbedring af 3-års relapsfri overlevelse på 29,5 %-point, hvilket ligeledes er væsentligt over den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Fagudvalget ønsker at fremhæve, at en stor andel af de patienter, der er relapsfri efter 3 år, forventes at være kureret, idet langt størstedelen af relaps forekommer tidligere.

Komplet remission (CR) (vigtig)

CR og CR_p giver mulighed for, at den enkelte patient kan blive kureret for sin sygdom og evt. kan tilbydes stamcelletransplantation. I ALFA-studiet er CR defineret som < 5 % knoglemarvsblaster og absolut neutrofil $> 1 \times 10^9$ pr. L, blodplader $> 100 \times 10^9$ pr. L. CR_p er defineret som CR, men med residual thrombocytopeni, dvs. blodplader $< 100 \times 10^9$ pr. L.

Tabel 9. Vurdering klinisk merværdi: Komplet remission

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 %-point		<u>Samlet population:</u> 6,5 %-point [-3,2; 16,2] <u>FLT3-negativ population:</u> 7 %-point [ikke tilgængelige]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	<u>Samlet population:</u> RR 1,1 [0,96; 1,23] <u>FLT3-negativ population</u> RR 1,47 [0,8-2,71]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatets snit, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Samlet population

Andelen af patienter, der opnår CR eller CR_p ved behandling med gemtuzumab ozogamicin, er 81,3 %-point [74; 86,9] mod 74,8 %-point [67,0; 81,3] for patienter behandlet med kurativ kemoterapi alene. Den absolutte effektforskel er 6,5 %-point [-3,2; 16,2] til fordel for gemtuzumab ozogamicin og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point, men er ikke statistisk signifikant. Den relative effektforskel er ligeledes ikke statistisk signifikant 1,1 [0,96; 1,23] og indikerer **ingen klinisk merværdi**.

FLT3-negativ population:

Andelen af patienter, der opnår CR eller CR_p ved behandling med gemtuzumab ozogamicin, er 79,1 %-point mod 72,1 %-point for patienter behandlet med kurativ kemoterapi. Den absolutte effektforskel er 7 %-point [konfidensinterval ikke tilgængelig] til fordel for gemtuzumab ozogamicin. Den relative effektforskel er ikke statistisk signifikant, 1,47 [0,8-2,71]. Den observerede effekt adskiller sig ikke væsentligt fra den samlede population og understøtter dermed merværdikategoriseringen.

For effektmålet komplet remission vurderer fagudvalget, at gemtuzumab ozogamicin har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med kurativ kemoterapi alene (meget lav evidenskvalitet).

Cytogenetik

CR-estimer i ALFA-studiet indikerer, at patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil ikke har gavn af gemtuzumab ozogamicin (RR 1,08 [0,36; 2,80]). For patienter med favorabel og intermediær risikoprofil er der tendens mod positiv effekt, RR 2,28 [0,93; 5,58].

Livskvalitet (vigtig)

Ansøger har ikke leveret dokumentation for effektmålet livskvalitet, hvorfor fagudvalget tildeler gemtuzumab ozogamicin '**ikkedokumenterbar merværdi**' for dette effektmål.

Transplantationsrelateret mortalitet (vigtig)

Fagudvalget har ønsket transplantationsrelateret mortalitet opgjort som andel af patienter, der er døde frem til dag 365 efter transplantation.

Ansøger har ikke kunnet levere dokumentation for effektmålet transplantationsrelateret mortalitet, hvorfor fagudvalget tildeler gemtuzumab ozogamicin '**ikkedokumenterbar merværdi**' for dette effektmål.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for patienter over 15 år med CD33-positiv AML uden FLT3-mutation er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Fagudvalget har vurderet, at der er høj risiko for bias i ALFA-studiet. Det skyldes overordnet, at studiet er open-label, og vurderingerne af effektmålene er foretaget af ublindede investigatorer. For studiets primære effektmål event-free survival (EFS) (ikke medtaget i denne vurdering) er der foretaget et blindet uafhængigt review af effektmålet [11]. Herfra kan omfanget af bias vurderes. For EFS, vurderet af de ublindede investigator, er HR 0,56 [0,42-0,76] mod 0,66 [0,49-0,89] for EFS vurderet ved blindet review. Da EFS beskriver tid, til patienten ikke opnår komplet remission, eller til patienten enten får relaps eller dør, kan usikkerheden i EFS direkte overføres til effektmålene komplet remission og relapsfri overlevelse, da der ikke forventes forskel i vurderingen af død. På baggrund af dette formodes alle effektmål i denne vurdering foruden overlevelse at kunne være påvirket af ”*detection bias*” grundet at vurderingerne er foretaget af ublindede investigatorer.

Generelt er den observerede variation i de ublindede og blindede effektestimer så stor, at det i en mange tilfælde vil medføre forskellige merværdikategoriseringer af effektmål. Som følge heraf er alle effektmål bortset fra overlevelse nedgraderet for risiko for bias.

Evidensens kvalitet er nedgraderet for inkonsistens, da der kun foreligger et studie. Derudover er der for effektmålene overlevelse og komplet remission nedgraderet for unøjagtighed, da konfidensintervaller er brede og dermed krydser den kliniske beslutningsgrænse.

Der er anvendt data for den samlede patientpopulation, der indeholder patienter både med og uden FLT3-mutation til at besvare de kliniske spørgsmål for subgruppen uden FLT3-mutation, hvorfor der nedgraderes for ”indirectness”.

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1 (CD33-positiv AML uden FLT3-mutation)

Fagudvalget vurderer, at gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi til patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML uden FLT3-mutation giver en **lille klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet), sammenlignet med kurativ kemoterapi alene.

Merværdikategoriseringen gælder kun for patienter med favorabel og intermediær cytogenetisk risikoprofil. Patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil bør ikke behandles med gemtuzumab ozogamicin, da de ikke vurderes at have gavn af behandlingen. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Nedenstående tabel viser oversigt med konklusioner vedrørende klinisk merværdi af gemtuzumab ozogamicin pr. effektmål og samlet.

Tabel 10. Oversigt over merværdi kategorisering og evidensens kvalitet pr. effektmål og samlet.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Samlet overlevelse	Kritisk	Ingen	Meget lav
Alvorlige bivirkninger	Kritisk	Negativ merværdi	Meget lav
Relaps-fri overlevelse	Vigtig	Vigtig	Meget lav
Komplet remission	Vigtig	Ingen	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar merværdi	Ingen evidens
Transplantationsrelateret mortalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar merværdi	Ingen evidens
Samlet vurdering		Lille merværdi	Meget lav

Data indikerer, at gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi ikke medfører, at flere patienter opnår komplet remission end med behandling med kurativ kemoterapi alene, men for de patienter, der opnår komplet remission er varigheden af denne væsentligt længere. Baseret på 3-års relaps-fri overlevelse vil fagudvalget forvente, at en væsentligt større andel patienter i gemtuzumab ozogamicin behandling vil blive kureret for deres sygdom. Dette ses dog ikke i ALFA-studiet, hvor der ikke er en samlet overlevelsesgevinst. Dette kan muligvis forklares med, at der er en højere grad af efterfølgende behandling i komparatorgruppen, og at der har været cross-over fra komparatorgruppen til gemtuzumab ozogamicin gruppen. Baseret på de cytogenetiske subgruppeanalyser vurderer fagudvalget dog primært, at den manglende overlevelsesgevinst i ALFA-studiet hænger sammen med, at studiet har inkluderet patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil (21% af patienter). Disse patienter har ingen effekt, men kun bivirkninger af behandling jf. nedenstående, hvilket påvirker overlevelsesestimatet for den samlede population i negativ retning.

Fagudvalget lægger derfor stor vægt på relaps-fri overlevelse (vigtig merværdi) i den samlede kategorisering, men da der ikke ses nogen samlet overlevelsesgevinst og der er en negativ merværdi på bivirkninger, tildeles gemtuzumab ozogamicin en **lille klinisk merværdi**.

Baseret på de præsenterede data for ALFA-studiet, gælder kategoriseringen **lille klinisk merværdi** kun for patienter med hhv. favorabel og intermediær cytogenetisk risikoprofil, da der for patienter med ufavorabel risikoprofil ikke ses gavnlig effekt på overlevelse, relaps-fri overlevelse og komplet remission. En metaanalyse støtter op om denne betragtning, da der i denne ses statistisk effekt på samlet overlevelse for patienter med favorabel og intermediær cytogenetisk risikoprofil, men ikke for patienter med ufavorabel cytogenetik [13].

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at merværdikategoriseringen i den samlede population udgør et konservativt estimat for merværdien i patienter med favorabel cytogenetisk risikoprofil. I ALFA-studiet er der for få patienter i denne subgruppe (n = 9) til at belyse effekten, og ligeledes er data fra subgruppen afrapporteret sammen med data for patienter med intermediær cytogenetisk risikoprofil. Fagudvalget ønsker at fremhæve, at det er vigtigt, at patienter med favorabel cytogenetisk risikoprofil ikke afholdes fra behandling, grundet manglende data der understøtter effekten i denne subgruppe i det godkendte doseringsskema anvendt i ALFA-studiet. Fagudvalget vurderer, at der ikke er væsentlige årsager der taler for, at resultaterne opnået i metaanalysen for patienter med favorabel cytogenetisk risikoprofil ikke kan overføres til det godkendte doseringsskema anvendt i ALFA-studiet. Det fremgår af metaanalysen, at patienter med favorabel cytogenetisk risikoprofil har størst gavn af gemtuzumab ozogamicin baseret på effektestimater for samlet overlevelse (favorabel OR 0,47 [0,31; 0,73], intermediær OR 0,84 [0,75; 0,95] og ufavorabel cytogenetisk risikoprofil, OR 0,99 [0,83; 1,18]). Data fra metaanalysen understøtter derfor en højere merværdikategorisering i subgruppen med favorabel cytogenetisk risikoprofil.

Fagudvalget tilråder ikke behandling af patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil, da patienterne forventes, at opleve alvorlige bivirkninger i samme grad som den øvrige population, men ikke gavnlige effekt af lægemidlet. Fagudvalget bemærker, at det er i tråd med EMAs vurdering (jf. Mylotarg produktesumé) der anbefaler, at den potentielle fordel af fortsat behandling med gemtuzumab ozogamicin bør vurderes i forhold til risikoen for den enkelte patient, så snart de cytogenetiske resultater bliver tilgængelige. I forlængelse af EMAs anbefaling og subgruppedata præsenteret i denne vurderingsrapport, vurderer fagudvalget, at hurtig cytogenetisk analyse i klinikken før opstart af behandling er en forudsætning for anvendelse af gemtuzumab ozogamicin, idet patienter med ufavorabel cytogenetik kan have direkte skadelig effekt af gemtuzumab ozogamicin og derfor ikke bør behandles.

6.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2 (CD33-positiv AML med FLT3-mutation)

Hvad er den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin sammenlignet med standardbehandling til nydiagnosticerede patienter ≥ 15 år med CD33-positiv AML med FLT3-mutation, som kan behandles indenfor kurativt regime?

Fagudvalget vurderer, at gemtuzumab ozogamicin til patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML med FLT3-mutation giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med midostaurin

Fagudvalget vurderer dog, at gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi til patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML med FLT3-mutation giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med kurativ kemoterapi alene baseret på data fra ALFA-studiet. Dette gælder kun for patienter med favorabel eller intermediær cytogenetisk risikoprofil.

6.2.1 Gennemgang af studier

Søgningen identificerede to RCT. Det ene RCT er ALFA-studiet, der direkte sammenligner effekten af gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi med kurativ kemoterapi alene i nydiagnosticerede AML-patienter. For en beskrivelse af ALFA-studiets karakteristika og patientpopulation se afsnit 6.1.1. Derudover er der identificeret et RCT (RATIFY), der direkte sammenligner midostaurin i tillæg til kurativ kemoterapi med kurativ kemoterapi alene i nydiagnosticerede AML-patienter med FLT3-mutation.

Studiekarakteristika

RATIFY (NCT00651261): Fase 3, multicenter, randomiseret, placebokontrolleret og dobbeltblindet studie. Patienter blev randomiseret med blokstørrelser på 6 patienter, 1:1 til at modtage midostaurin i tillæg til

kurativ kemoterapi (n = 360) eller placebo i tillæg til kurativ kemoterapi (n = 357). Randomisering blev stratificeret per subtype af FLT3-mutation (FLT3-TKD mutation eller FLT3-ITD mutation).

Behandlingsregime

Patienterne fik en til to konsolideringsbehandlinger bestående af midostaurin 50 mg eller placebo (to gange dagligt) i tillæg til daunorubicin 60 mg/m² på dag 1-3 og cytarabine 200 mg/m² på dag 1-7. Midostaurin eller placebo blev givet med en dosis på 50 mg (to gange daglig) på dagene 8 til 21.

Konsolideringsbehandling blev tilbudt de patienter, som var i komplet remission efter induktion og bestod af fire 28-dages cyklusser med konsolideringsbehandling (højdosis cytarabine (dosis på 3000 mg pr. m², to gange dagligt på dag 1, 3 og 5). Midostaurin eller placebo blev givet med en dosis på 50 mg (to gange dagligt) på dagene 8 til 21.

Patienter blev tilbudt vedligeholdelsesbehandling, såfremt de forblev i remission efter konsolidering. Vedligeholdelsesbehandling bestod af midostaurin eller placebo, givet med en dosis på 50 mg (to gange dagligt) i tolv 28-dages cyklusser.

Allogen stamcelletransplantation var tilladt baseret på en lægelig vurdering. Stamcelletransplantation førte til ophør i studiet, men patienter blev fulgt for relaps og overlevelse.

Opfølgningstid

Opfølgningstiden for patienter var op til 10 år.

Dataanalyse

Analyser er foretaget i ITT-populationen eller safety population for bivirkninger.

Effektmål

Studiets primære effektmål var overlevelse. Sekundære endemål af relevans for denne vurdering er alvorlige uønskede hændelser, komplet remission og sygdomsfri overlevelse.

Population og baselinekarakteristika

Studiet inkluderede patienter fra 18 til 59 år, som var nyligt diagnosticeret med AML og havde en FLT3-mutation, FLT3-TKD eller FLT3-ITD. Patienter, der havde akut promyelocytisk leukæmi eller kemoterapirelateret AML, blev ekskluderet fra studiet.

Nedenstående ses baselinekarakteristika for RATIFY-studiet over for ALFA-studiet (samlet for komparator og interventionsgruppen i studierne).

Tabel 11. Udvalgte baselinekarakteristika for samlet patientpopulation i ALFA-studiet og i RATIFY-studiet.

Karakteristika	ALFA-studiet	RATIFY-studiet
Patienter, antal	278	717
Median alder (spænd)	62 (50-70)	47,9 (18-60,9)
Alder > 60	66,8 %	Ikke opgjort, men inkluderede ikke patienter over 60
Køn, mand	50 %	44,5 %
FLT3-ITD	18 %	77,4 %
FLT3-TKD	Ikke kendt	22,6 %

RATIFY og ALFA-studiet er så forskellige, at det ikke er muligt at foretage en vurdering af effekten af gemtuzumab ozogamicin overfor midostaurin. Det skyldes at:

1. For få patienter med FLT3-mutation i ALFA-studiet: ALFA-studiet inkluderede primært en FLT3-negativ patientpopulation (82 %) hvorimod RATIFY-studiet kun inkluderede FLT3-positive patienter.
2. Forskellig opgørelse af FLT3-positive patienter: I ALFA-studiet testes kun for FLT3-ITD, hvorimod RATIFY tester for både FLT3-ITD og FLT3-TKD. Patienter med FLT3-ITD har en dårlig prognose, mens patienter med FLT3-TKD vurderes at have en neutral prognose.
3. Forskellige aldersgrupper: Patienter i ALFA-studiet har en median alder på 62,2 med et aldersspænd på 58,5 til 66,3 år (66,8 % over 60). RATIFY inkluderer patienter med en median alder på 47,9 år med et aldersspænd på 18-60,9 år. Alder er en stærk prognostisk faktor for AML-patienter.
4. Forskellig opgørelse af effektmål: Opgørelse af relevante effektmål, herunder komplet remission og relapsfri overlevelse, adskiller sig væsentligt mellem studierne og kan ikke sammenlignes.
5. Forskel i stamcelletransplantationsrater: Stamcelletransplantationsraten i studierne er 57 % i RATIFY mod 31 % i ALFA-studiet.

Da den FLT3-positive population i ALFA-studiet er meget lille, kan der ikke laves en forsvarlig indirekte analyse. En naiv indirekte analyse vil ligeledes ikke være retvisende, da der ikke kan korrigeres for ovenstående punkter. Fagudvalget finder, at det ikke er muligt at lave nogen meningsfuld narrativ vurdering. Dermed vurderer fagudvalget, at den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin er **ikkedokumenterbar** overfor midostaurin.

Fagudvalget finder det uhensigtsmæssigt, at den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin ikke belyses for de FLT3-positive patienter, blot fordi det kliniske spørgsmål ikke kan besvares med en sammenligning mod midostaurin. Fagudvalget har i det følgende valgt at præsentere data for den FLT3-ITD-positive patienter i ALFA-studiet for at belyse effekten af gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi overfor kurativ kemoterapi alene i denne subgruppe.

6.2.2 Resultater og vurdering

I det følgende er relevante effektestimater for de FLT3-ITD-positive patienter i ALFA-studiet præsenteret overfor den samlede population. Dette er gjort med henblik på at belyse, hvorvidt effekten i denne subgruppe kan forventes at adskille sig fra effekten i den samlede population i ALFA-studiet. Der er ikke præsenteret estimater for 3-års samlet overlevelse og 2-års relapsfri overlevelse, da disse estimater forventes at være meget upræcise grundet den korte opfølgningstid og den lille FLT3-positive patientpopulation i ALFA-studiet (jf. 6.1.1 for yderligere overvejelser). HR præsenteret i nedenstående er for længst mulig opfølgningstid i studiet.

Tabel 12. Relevante effektestimater for kritiske og vigtige effektmål for de FLT3-positive patienter overfor den samlede population i ALFA-studiet

Effektmål	FLT3-positive	Samlet population
Samlet overlevelse	HR 0,30 [0,10; 0,97]	HR 0,81 [0,60; 1,09]
Relapsfri overlevelse	HR 0,32 [0,11; 0,93]	HR 0,53 [0,36; 0,76]
Komplet remission	RR 3,65 [0,38; 35]	RR 1,1 [0,96; 1,23]
Alvorlige uønskede hændelser	NA	RR 1,3 [1,0; 1,7]

For den FLT3-positive population ses der generelt bedre effektestimater på tværs af effektmålene. Derudover ses der statistisk signifikant effekt på samlet overlevelse og relapsfri overlevelse, men ikke for komplet remission. Dermed ser effekten umiddelbart ud til at være bedre i den FLT3-positive population end i den samlede population, hvor der ikke ses signifikant effekt på samlet overlevelse. Fagudvalget ønsker at fremhæve, at der er tale om en eksploratorisk subgruppeanalyse med meget få patienter, og resultaterne skal dermed tolkes med varsomhed (se i øvrigt af 6.1.1 for en uddybelse af svaghederne ved subgruppeanalyserne).

Overordnet vurderer fagudvalget, at effektestimaterne for den FLT3-positiv population ikke giver anledning til at tro, at gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi virker ringere overfor kurativ kemoterapi i den FLT3-positive population end i den samlede population. Fagudvalget mener derfor, at den lille kliniske merværdi for den samlede population kan overføres til den FLT3-positive population. Overvejelserne vedrørende cytogenetik gælder ligeledes for den FLT3-positive population, jf. konklusion for klinisk spørgsmål 1, afsnit 6.1.4.

6.2.3 Evidensens kvalitet

For sammenligningen mellem gemtuzumab ozogamicin og midostaurin er evidensens kvalitet ikke vurderet, da datagrundlaget ikke tillader en sammenligning (ingen evidens).

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **meget lav** for sammenligningen mellem gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi overfor kurativ kemoterapi alene gældende for patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML med FLT3-mutation. Der er ikke foretaget nogen særskilt evidensvurdering for denne subgruppe, da merværdikatalogiseringen baserer sig på data for den samlede population. Risiko for bias er vurderet for ALFA-studiet og fremgår af bilag 2. Overordnet vurderes der at være høj risiko for bias i ALFA-studiet (se afsnit 6.1.3 og bilag 2 for uddybning).

6.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2 (CD33-positiv AML med FLT3-mutation)

Fagudvalget vurderer, at gemtuzumab ozogamicin til patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML med FLT3-mutation giver en **ikkedokumenterbar merværdi** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med midostaurin. Fagudvalget vurderer, at valget mellem midostaurin eller gemtuzumab ozogamicin bør baseres på fordele og ulemper for den enkelte patient.

Fagudvalget vurderer, at gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi til patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML med FLT3-mutation giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med kurativ kemoterapi alene (meget lav evidenskvalitet). Fagudvalget baserer denne vurdering på effektestimaterne for den FLT3-positive population, der ikke giver anledning til at tro, at gemtuzumab ozogamicin virker ringere i denne population overfor kurativ kemoterapi alene end i den samlede population. Fagudvalget forventer dermed, at den lille kliniske merværdi for den samlede population (klinisk spørgsmål 1, afsnit 6.1.4) kan overføres til den FLT3-positive population.

7 Andre overvejelser

Patientgruppen 15-50 år

Fagudvalget har ønsket indblik i det datagrundlag, som ligger til grund for, at EMA-godkendelsen også gælder populationen 15-50 år, da ALFA-studiet kun inkluderer patienter mellem 50-70 år [9].

EMA har godkendt gemtuzumab ozogamicin til patienter ned til 15 år på baggrund af ALFA-studiet og fire andre studier, der anvender en anden gemtuzumabdoserings end i ALFA-studiet (og den EMA-godkendte dosering) [15]. Disse 5 studier indgår i den metaanalyse, fagudvalget har anvendt til at belyse forskellen i effekt i subgrupperne baseret på cytogenetik, se afsnit 6.1.1. I metaanalysen er patienterne stratificerede i aldersgrupper, og analysen viser, at patienterne på tværs af aldersgrupper og ned til 15 år forventes at have sammenlignelig effekt af gemtuzumab ozogamicin. Fagudvalget vurderer, at dokumentationen understøtter behandling af patienter ned til 15 år med gemtuzumab ozogamicin.

Transplantationsrate for de FLT3-muterede i ALFA-studiet

Fagudvalget havde ønsket en opgørelse over, hvor mange af de FLT3-positive patienter i ALFA-studiet, som blev stamcelletransplanterede, fordelt på de to behandlingsgrupper (med og uden gemtuzumab ozogamicin). Ansøger har ikke leveret data på dette, og det er dermed ikke muligt at belyse, hvorvidt behandlingseffekten i denne subgruppe er drevet af en større stamcelletransplantationsrate i gemtuzumab ozogamicin-gruppen. Dette får ingen konsekvens for vurderingen.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi til AML giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML sammenlignet med kurativ kemoterapi alene (meget lav evidenskvalitet).

Merværdikategoriseringen gælder kun for patienter med favorabel og intermediær cytogenetisk risikoprofil. Patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil bør ikke behandles med gemtuzumab ozogamicin, da de ikke vurderes at have gavn af behandlingen.

- **Ikkedokumenterbar merværdi** for patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML med FLT3-mutation sammenlignet med midostaurin (ingen evidens).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi til AML giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML sammenlignet med kurativ kemoterapi alene (meget lav evidenskvalitet).

Merværdikategoriseringen gælder kun for patienter med favorabel og intermediær cytogenetisk risikoprofil. Patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil bør ikke behandles med gemtuzumab ozogamicin, da de ikke vurderes at have gavn af behandlingen.

- **Ikkedokumenterbarmerværdi** for patienter på mindst 15 år med CD33-positiv AML med FLT3-mutation sammenlignet med midostaurin (ingen evidens).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen behandlingsvejledning for behandling af akut myeloid leukæmi.

11 Referencer

1. Rekommendation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukemi (AML). 2015.
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):934–46.
3. Statistik om akut myeloid leukemi. 2016.
4. Society. L and L. 2005-2011, Blood cancer 5-year survival rate.
5. Akut Leukæmigruppen. Dansk Akut Leukæmi Database - Årsrapport 2016 [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <https://hematology.dk/index.php/om-alg/arsrapporter/345-alg-arsrapport-2016/file>
6. Juhl-Christensen C, Ommen HB, Aggerholm A, Lausen B, Kjeldsen E, Hasle H, et al. Genetic and epigenetic similarities and differences between childhood and adult AML. *Pediatr Blood Cancer* [internet]. 2012 [citeret 9. april 2018];58(4):525–31. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.23397>
7. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*. 2015;29(3):548–55.
8. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Ebert BL, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel Hartmut. *Blood*. 2017;129(4):424–48.
9. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508–16.
10. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Assessment report (EPAR) Mylotarg (Gemtuzumab ozogamicin). Last updated April 4, 2018 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mylotarg-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. *Haematologica* [internet]. 2018; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30076173>
12. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* [internet]. 2017;377(5):454–64. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614359>
13. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* [internet]. 2014;15(9):986–96. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25008258>
14. Grimwade D, Hills RK, Moorman A V, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* [internet]. 2010;116(3):354–65. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385793>

15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin): EPAR - Public assessment report. 2018.

12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut myeloid leukæmi

Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard Overlæge, dr.med., ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Marianne Tang Severinsen Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen Funktionsledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher Specialeansvarlig overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen Overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch Afdelingslæge, dr.med., forskningsgruppeleder	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv Overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen Overlæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Nørby Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Thomas Linemann (projekt- og metodeansvarlig) Gedske Thomsen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

13 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias ALFA-studiet	Vurdering	Begrundelse
<i>Random sequence generation (selection bias)</i>	Lav risiko	Central computergeneret sekvens
<i>Allocation concealment (selection bias)</i>	Uklar risiko for bias	Randomisering er udført med blokstørrelser på 4 patienter. Da studiet er open-label, vil investigator altid kende tilordningen for hver 4. patient i en blok. Blokstørrelsen er ikke begrundet.
<i>Blinding of participants and personnel (performance bias)</i>	Lav risiko for bias for overlevelse	Open-label investigatorinitieret studie. Det kan ikke afvises, at kendskab til behandling har påvirket resultaterne. Dette gælder for alle effektmål foruden overlevelse.
	Uklar risiko for bias for øvrige effektmål	
<i>Blinding of outcome assessment (detection bias)</i>	Lav risiko for bias for overlevelse	Open-label studie. Effektestimater fra alle effektmål baserer sig på vurderinger foretaget af ublindede investigatore. For studiets primære effektmål <i>event-free survival</i> (ikke medtaget i denne vurdering) er der foretaget et blindet uafhængigt data review fra en ekspertkomite. Herfra kan omfanget af ” <i>detection bias</i> ” bedømmes. <i>Event-free survival</i> vurderet af ublindt investigator er HR 0,56 [0,42-0,76] mod HR 0,66 [0,49-0,89]. Det ses, at vurderinger varierer i et omfang, der vil lede til forskellige kategoriseringer af effektmålet. Alle effektmål i denne vurdering (foruden overlevelse) forventes at være påvirket af effektmålsvurderinger foretaget af ublindede investigatore.
	Høj risiko for bias for øvrige effektmål	
<i>Incomplete outcome data (attrition bias)</i>	Lav risiko for bias	Acceptabelt frafald, der er kun få der har trukket deres samtykke tilbage (n = 9), og det er ligeligt fordelt mellem grupperne.
<i>Selective reporting (reporting bias)</i>	Lav risiko for bias	Præspecificerede effektmål er rapporteret.
<i>Other bias</i>	High risk of bias	Det har i studiet været muligt at modtage gemtuzumab ozogamicin for deltagere i komparatorgruppen. Dette skete for n = 30, hvilket sandsynligvis påvirker resultaterne.

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Gemtuzumab Ozogamicin	Curative chemotherapy	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^d	serious ^b	none			HR 0,81 (0,60 to 1,09)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Alvortlige uønskede hændelser - Grad 3-4												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	serious ^d	not serious	none	70/131 (53,4 %)	55/137 (40,1 %)	RR 1,3 (1,0 to 1,7)	13,3 %-point [1,4; 25,1]	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Relaps-fri overlevelse												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	serious ^d	not serious	none			HR 0,53 (0,36 to 0,76)		⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Komplet remission												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	serious ^d	serious ^b	none	113/139 (81,3 %)	104/139 (74,8 %)	RR 1.10 (0,96 to 1,23)	6,5 %-point [-3,2; 16,2]	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet												
0							Evidensens kvalitet bedømmes ikke, da den kliniske merværdi ikke kan dokumenteres (ingen data)			-	IMPORTANT	
Transplantationsrelateret mortalitet												
0							Evidensens kvalitet bedømmes ikke, da den kliniske merværdi ikke kan dokumenteres (ingen data)			-	IMPORTANT	

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Risk ratio

Forklaringer:

a. Vurdering er baseret på en RCT

b. Konfidensintervallet for den relativ effekt overlapper 1

c. Estimerer baseret på ublindt investigator vurdering

e. Der er anvendt data for den samlede patientpopulation, der indeholder patienter både med og uden FLT3-mutation til at besvare de kliniske spørgsmål for subgrupperne med og uden FLT3-mutation, hvorfor der nedgraderes for ”indirectness”.