

Medicinrådets anbefaling vedrørende oral azacitidin til vedligeholdelsesbehandling af akut myeloid leukæmi

Anr



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 15. juni 2022

Dokumentnummer 144783

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Celgene ApS, Denmark
C/O Bristol Myers Squibb, Denmark

Lægemiddel Azacitidin (Onureg) oral formulering

Indikation Til vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med akut myeloid leukæmi (AML), som har opnået komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig genetablering af antal blodlegemer (CRi) som følge af induktionsbehandling med eller uden konsolideringsbehandling, og som ikke er kandidater til, inklusive dem der ikke vælger at gå videre til, hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)

ATC-nummer L01BC07

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 21. maj 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 27. januar 2022

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 13. december 2021

Supplerende information fra ansøger modtaget 11. januar 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. april 2022

Rådets anbefaling 15. juni 2022

Sagsbehandlingstid Medicinrådet har brugt 15 uger og 6 dage (111 dage) på arbejdet med oral azacitidin til vedligeholdelsesbehandling af akut myeloid leukæmi.

Der har været clock-stop i perioden 18. maj til 15. juni 2022, fordi



Sagsoplysninger

der er behov for at indhente nye oplysninger eller kvalificere data yderligere.

Fagudvalg

Fagudvalget vedrørende akut leukæmi



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** oral azacitidin til vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med kræftsygdommen akut myeloid leukæmi, der har opnået komplet remission og ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Medicinrådet vurderer, at vedligeholdelsesbehandling med oral azacitidin kan udskyde tiden til sygdomstilbagefald og forlænge livet for nogle patienter sammenlignet med nuværende praksis, som ikke indebærer en aktiv behandling (behandlingsfri observation). Behandlingen giver dog bivirkninger, som typisk er gastrointestinale (kvalme, opkast og diarré) og hæmatologiske (neutropeni, trombocytopeni og anæmi).

Medicinrådet vurderer samlet set, at omkostningerne til vedligeholdelsesbehandling med oral azacitidin er for høje i forhold til den forventede effekt.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge oral azacitidin til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med akut myeloid leukæmi (AML) som har opnået komplet remission efter induktionsbehandling og som ikke kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol-Myers Squibb.

Akut myeloid leukæmi

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens. Sygdommen har et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi. AML rammer oftest personer over 50 år.

I Danmark diagnosticeres cirka 275 nye tilfælde pr. år og cirka 40 patienter, som er kandidater til vedligeholdelsesbehandling med oral azacitidin. Patientgruppen, som ikke får HSCT, er heterogen, og prognosen varierer mellem patienter. Sygdomstilbagefald opleves af ca. 80 %, hyppigst inden for de første år efter komplet remission, mens der også er en gruppe, som bliver langtidsoverlevende uden yderligere behandling.

Oral azacitidin

Det nye lægemiddel er en oral formulering af lægemidlet azacitidin, som også findes i subkutan og intravenøs formulering. Den orale formulering bør ikke anvendes udskifteligt med injicerbar azacitidin på grund af forskelle i eksponering, dosis og behandlingsplan. Kun den orale formulering af azacitidin har denne indikation. Azacitidin påvirker udtrykket af gener, der regulerer tumorsuppression og cellecyklus.

Oral azacitidin gives med det formål at forlænge tiden til sygdomstilbagefald og død efter opnået komplet remission. Doseringen er 300 mg azacitidin oralt én gang dagligt i 14 dage, efterfulgt af en behandlingsfri periode på 14 dage. Behandlingen kan kræve forebyggende behandling med kvalmestillende lægemiddel. Behandling bør stoppes ved sygdomstilbagefald (relaps), defineret ved flere end 15 % blaster i perifært blod eller knoglemarv eller ved uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling i Danmark

Vedligeholdelsesbehandling med oral azacitidin er kun relevant for patienter, som forinden har kunnet indgå i det kurativt intenderede behandlingsregime for AML. For disse patienter behandles AML initialt med højdosis kemoterapi med det formål at opnå komplet remission. Efterfølgende vil de fleste patienter få konsoliderende kemoterapi for at bibeholde det opnåede respons. Ca. 25 % af patienterne, som har god almentilstand og medium-dårlig risikoprofil, baseret på genetik og cytogenetik, gennemgår derefter HSCT med det formål at opnå langvarig remission (kuration). For patienter som ikke kandidater



til HSCT, inkl. patienter som ikke ønsker HSCT, gives i nuværende behandlingspraksis ingen aktiv vedligeholdelsesbehandling. Patienterne monitoreres for at vurdere evt. sygdomstilbagefald.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på QUAZAR AML-001-studiet, som er et randomiseret, dobbeltblindet fase-3-studie med en interventionsarm og en placeboarm. I alt var 472 patienter inkluderet i studiet, hvoraf 238 fik oral azacitidin (n=238), og 234 fik placebo (n=234).

QUAZAR AML-001 havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af oral azacitidin sammenlignet med behandlingsfri observation. Studiet inkluderer patienter med *de novo* eller sekundær AML, som er over 55 år og klassificeret med medium eller dårlig cytogenetisk risikoprofil. Patienterne er i deres første komplette remission efter induktionsbehandling med eller uden konsoliderende behandling og er ikke kandidater til HSCT. Omkring halvdelen af patienterne har stadig målbar restsygdom (*measurable residual disease*; MRD-positive), selvom de er i komplet remission, mens den anden halvdel ikke har målbar sygdomsaktivitet (MRD-negative).

Efter 42,1 måneders median opfølgningstid var den mediane overlevelse 9,9 måneder (95 % CI [4,5-15,4]) længere med oral azacitidin sammenlignet med placebo (oral azacitidin: OS 24,7 måneder [18,7–30,5]; placebo: OS 14,8 måneder [11,7–17,6]; HR=0,69 [0,55-0,86]). 2-års overlevelsen var hhv. 51 % og 37 % med azacitidin og placebo (forskel: 14 %-point [5; 23]). Ved et senere data-cut med en median opfølgningstid på 51,7 måneder var medianoverlevelsen og hazardratioen [redacted] mens 3-års overlevelsen var hhv. [redacted] med azacitidin [redacted] med placebo.

Den mediane relapsfri overlevelse var forlænget med 5,3 måneder (95 % CI [3,1-7,5]) med oral azacitidin vs. placebo (oral azacitidin 10,2 måneder. [7,9–12,9]; placebo 4,8 måneder. [4,6–6,4], HR=0,65 [0,52-0,81]). Efter 2 års opfølgning var flere patienter relapsfri med oral azacitidin sammenlignet med placebo (oral azacitidin 27 % [21-33], placebo 17 % [13-23]), forskel 9 %-point [1-17]).

I QUAZAR AML-001 sås ingen betydende forskelle i livskvalitet mellem azacitidin og placebo henover studiets opfølgningstid målt ved tre forskellige spørgeskemaer; EQ-5D-3L, EQ-5D VAS og FACIT-fatigue score.

Medicinerådet har undersøgt effekten af vedligeholdelsesbehandling med oral azacitidin i subgrupper med og uden målbar restsygdom (hhv. MRD-positive og MRD-negative), samt i subgrupper baseret på antal tidligere kemoterapibehandlinger forud for behandling med oral azacitidin. I alle undersøgte subgrupper peger data i retning af, at oral azacitidin kan forlænge RFS og OS. Subgruppeanalyserne tyder på, at effekten af oral azacitidin kan være større hos patienter, som har målbar restsygdom (MRD-positive) og hos patienter, som kun har fået én tidligere kemoterapibehandling. Studiet er ikke designet til at finde en forskel mellem grupperne, og data på subgruppeniveau er derfor usikkert.



Flere patienter oplevede uønskede hændelser med oral azacitidin sammenlignet med placebo, herunder også flere alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* (SAE): 33,5 % vs. 25,3 %). De mest hyppige uønskede hændelser var gastrointestinale (kvalme, opkast og diarré) og hæmatologiske (neutropeni, trombocytopeni og anæmi). Den mest hyppige alvorlige hændelse var infektion. Uønskede hændelser førte til dosisreduktion og ophør af behandling i flere patienter behandlet med azacitidin vs. placebo (dosisreduktion: 15,7 % vs. 2,6 %; behandlingsophør 13,1 % vs. 4,3 %). Behandlingstiden med azacitidin var mediant dobbelt så lang som med placebo (median 12 cykler vs. 6 cykler), og data for uønskede hændelser bør derfor vurderes i lyset heraf.

Omkostningseffektivitet

Den ansøgende virksomhed har indsendt en cost-utility analyse baseret på en *partitioned survival model* til at estimere omkostningseffektiviteten af oral azacitidin sammenlignet med behandlingsfri observation. Behandlingen gives som vedligeholdelsesbehandling til patienter med AML, som har opnået komplet remission (CR eller CRi) og ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for relapsfri og samlet overlevelse fra QUAZAR AML-001-studiet. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet benyttes rapporterede EQ-5D-3L data fra QUAZAR AML-001-studiet i relapsfri-stadiet og litteraturbaseret livskvalitet i relaps-stadiet. For at opfange forskelle i helbredsrelateret livskvalitet grundet uønskede hændelser benyttes der behandlingsspecifikke værdier for livskvaliteten i det relapsfrie stadie, hvor der estimeres en absolut forskel på 0,01. I relapsstadiet antages livskvaliteten for patienter at være ens i begge behandlingsarme, idet patienterne ikke længere modtager behandling med oral azacitidin, og at det efterfølgende sygdomsforløb ikke antages at være betydende forskelligt.

Medicinerrådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for denne. På baggrund af Medicinerrådets gennemgang er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis. Dette inkluderer primært ændringer i fremskrivningerne af den samlede overlevelse og relapsfri overlevelse samt ændringer i efterfølgende behandlinger og hospitalsomkostninger i relapsstadiet.

Resultatet af Medicinerrådets hovedanalyse, som er præsenteret i Tabel 1, viser, at ibrugtagning af azacitidin vil resultere i 0,45 vundne kvalitetsjusterede leveår (QALY) og inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (ICER). De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger, mens QALY-gevinsten primært drives af den forlængede tid for patienterne i det relapsfrie stadie, hvor deres livskvalitet vurderes at være relativt høj.

Størrelsen på QALY-gevinsten er i høj grad bestemt af, hvordan de observerede overlevedesdata fremskrives i modellen og hvor mange patienter, der antages at blive langtidsoverlevende udover den observerede tidsperiode. Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, hvorfor der er udført en række følsomhedsanalyser med andre antagelser end de som er præsenteret i hovedanalysen. De væsentligste usikkerheder fremgår herunder.



Der er usikkerhed vedr. andelen af patienter der overlever med azacitidin-behandling udover den observerede tidsperiode i studiet, hvilket kan have stor betydning for analysens resultat. Medicinrådet har i hovedanalysen fremskrevet overlevelsesgevinsten konservativt, således at der ikke er forskel i overlevelse mellem oral azacitidin og behandlingsfri observation efter 9 år. Hvis man tror på et scenario hvor der forventes flere langtidsoverlevende vil de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY være ca. [REDACTED] DKK (følsomhedsanalyse 2, svarende til ansøgers tilgang til fremskrivning af overlevelsesdata).

Der er ligeledes usikkerhed vedr. estimering af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, som benyttes i beregningen af QALY. Den observerede livskvalitet i det relapsfri stadium har størst betydning for ICER'en, mens livskvaliteten i relapsstadiet har mindre betydning. Den helbredsrelaterede livskvalitet i det relapsfri stadium viser en bemærkelsesværdig høj værdi i forhold til den generelle befolkning, patienternes sygdom taget i betragtning. En nedjustering på 10 % af de estimerede værdier for livskvalitet i begge behandlingsarme vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK (følsomhedsanalyse 3). Givet, at der benyttes EQ-5D-5L-data med danske præferencvægte, er der få muligheder for at perspektivere værdierne for helbredsrelateret livskvalitet i mangel på publicerede normværdier for den relevante sygdomspopulation.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning af azacitidin med behandlingsfri observation, diskonterede tal

	Azacitidin	Behandlingsfri observation	Forskel
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	1.928.504	79.752	1.848.752
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	3,61	3,04	0,57
Totale QALY	2,50	2,04	0,45
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 4,1 mio. DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af azacitidin som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med behandlingsfri observation. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 49,5 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 40 patienter om året efter år 1.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Problemstilling	10
1.2	Akut myeloid leukæmi	10
1.3	Oral azacitidin (Onureg®)	11
1.4	Nuværende behandling i Danmark	12
2.	Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning	13
2.2	Kliniske studier	14
2.3	Vurdering af population, intervention og komparator	15
2.4	Population	16
2.5	Intervention og komparator	17
2.6	Sammenligning af effekt	19
2.7	Sammenligning af sikkerhed	38
2.8	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	39
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	39
3.1	Analyseperspektiv	39
3.2	Metode, model og antagelser	40
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	41
3.4	Omkostninger	44
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	51
3.6	Resultater	52
4.	Budgetkonsekvenser	57
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	57
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	57
5.	Diskussion	58
6.	Referencer	60
7.	Sammensætning af fagudvalg	62
8.	Versionslog	64
9.	Bilag	65
9.1	Overblik over sikkerhedsdata	65
9.2	Oversigt over variable inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse	66



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 62.



Begreber og forkortelser

AML:	Akut myeloid leukæmi
AIP:	Apotekernes indkøbspris
DKK:	Danske kroner
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FLAG-Ida:	Fludarabin, cytarabin, human granulocyt-kolonistimulerende faktor og idarubicin
G-CSF:	Human granulocyt-kolonistimulerende faktor
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health-related quality of life</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KM:	Kaplan-Meier
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality-adjusted life year</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RFS:	Relapsfri overlevelse
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTO:	Time-Trade off



1. Baggrund

1.1 Problemstilling

Medicinerådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge oral azacitidin til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med akut myeloid leukæmi (AML), som har opnået komplet remission efter induktionsbehandling, og som ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Patienterne er herudover kendetegnet ved at have en intermedier eller ikke-favorabel prognose baseret på cytogenetik på diagnosetidspunktet. Bristol-Myers Squibb fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 17. juni 2021.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Bristol-Myers Squibb. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinerådets sekretariat, Medicinerådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi og Rådet. Det er alene Rådet, der beslutter om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Akut myeloid leukæmi

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller, hvilket fører til akut knoglemarvssvigt inklusive blodmangel, mangel på hvide blodlegemer samt trombocytopeni (lavt blodpladetal). Efterfølgende trænger leukæmicellerne fra knoglemarven over i blodbanen og evt. ind i organer [1]. AML er en heterogen sygdom med forskellige molekyलगenetiske forandringer, herunder både kromosomændringer og punktmutationer i bestemte gener, hvilket har betydning for prognosen [2]. Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [3]. 5-års-overlevelsen for hele AML-patientgruppen i Danmark er steget siden år 2000, men er samlet set stadig under 30 % [4,5]. AML rammer oftest personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres ca. 275 nye tilfælde i gennemsnit pr. år [6]. Ved udgangen af 2018 levede ca. 1.100 personer med diagnosen AML [3].

Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens [5], hvilket påvirker patienternes livskvalitet. Patienter med AML har en øget risiko for at udvikle angst og depression i forbindelse med diagnosen af en dødelig sygdom og aggressiv behandling af denne med fx højdosis kemoterapi. Når patienter opnår remission, efterfulgt af en længerevarende relapsfri periode, vil de være mindre påvirket af deres sygdom, og deres funktionsniveau vil være næsten på højde med niveauet før diagnosen. Ved et evt. relaps er patienterne svært påvirket psykisk, fordi prognosen ved relaps er dårlig.

Ved relaps kan nogle patienter få genbehandling med remissions-inducerende højdosis kemoterapi, mens andre kun tåler pallierende behandling med lav-dosis kemoterapi eller understøttende behandling. Hvis sygdommen ikke kan behandles yderligere, vil de



førnævnte symptomer være tiltagende i karakter og heraf i høj grad påvirke livskvaliteten i den sidste del af patientens levetid.

1.3 Oral azacitidin (Onureg®)

Lægemidlet er en oral formulering af azacitidin, som er en DNA-methyltransferasehæmmer og epigenetisk modifikator. Azacitidin inkorporeres i DNA og RNA, hvilket fører til ændring af genekspression for gener, der regulerer tumorsuppression og cellecyklus.

Oral azacitidin er indiceret til vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med akut myeloid leukæmi (AML), som har opnået komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig genetablering af antal blodlegemer (CRi) som følge af induktionsbehandling med eller uden konsolideringsbehandling, og som ikke er kandidater til, inklusiv dem der vælger ikke at gå videre til, hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) [7].

Formålet med behandlingen er at udskyde tiden til sygdomstilbagefald og død. Den anbefalede dosis er 300 mg. oral azacitidin én gang dagligt. Hver gentagne cyklus består af en behandlingsperiode på 14 dage efterfulgt af en behandlingsfri periode på 14 dage (28-dages behandlingscyklus). Patienter bør behandles med et kvalmestillende middel 30 minutter inden behandling med azacitidin i de første to behandlingscykluser, hvilket herefter kan udelades i tilfælde af, at patienten ikke oplever kvalme og opkastning.

I tilfælde af tilbagefald, med 5-15 % blaster i det perifere blod eller knoglemarv og efter samråd med en klinisk ekspert, kan en udvidelse af behandlingsperioden fra 14 til 21 dage overvejes. En behandlingscyklus på 28 dage bibeholdes. Ved betydende bivirkninger kan dosis reduceres jf. produktresuméet. Behandlingen fortsættes indtil relaps (> 15 % blaster).

Oral azacitidin har ikke andre godkendt indikationer. Til denne indikation er det kun den orale formulering af azacitidin, som er godkendt.

Behandlingsprincippet er dog ikke nyt, idet subkutan azacitidin er indiceret til behandling af voksne patienter, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), og som lider af:

- Intermediær-2 og højrisiko myelodysplastiske syndromer i henhold til International Prognostic Scoring System
- Kronisk myelomonocytiske leukæmi med 10-29 % blaster i knoglemarv uden myeloproliferativ sygdom
- AML med 20-30 % blaster og multilinjedysplasi i henhold til klassifikationen fra WHO
- AML med > 30 % knoglemarvsblaster i henhold til klassifikationen fra WHO.

Venetoclax, i kombination med subkutan azacitidin til behandling af patienter med AML, som ikke tåler højdosis kemoterapi, er i øjeblikket også under behandling i Medicinrådet.



1.4 Nuværende behandling i Danmark

Fokus i denne vurdering er patienter med AML, som har indgået i det kurativt intenderede behandlingsregime. Om man kan indgå i dette regime afhænger bl.a. af patientens alder, performance status og komorbiditet samt af cytogenetiske og molekulære risikofaktorer. Disse patienter behandles initialt med 1-2 induktionskure bestående af højdosis kemoterapi (som regel med cytarabin og et antracyklin (daunorubicin)) med formålet at opnå komplet remission. Efterfølgende vil de fleste patienter få 1-2 cyklusser af konsoliderende kemoterapi af samme type for at bibeholde det opnåede respons. Hos patienter < 60 år anbefales som regel to cyklusser af konsoliderende behandling, mens patienter > 60 år som regel kun anbefales en enkelt cyklus for at begrænse toksicitet [8].

Medicinerådet vurderer at op mod 60-70 % af patienter med AML > 60 år opnår CR, men de fleste af disse patienter (ca. 80 %) vil få sygdomstilbagefald. Ca. 25 % af patienterne med CR gennemgår efterfølgende hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) med formålet at opnå langvarig remission (kuration). Denne patientgruppe vil ikke være kandidater til behandling med oral azacitidin. For patienter som ikke kandidater til HSCT, inkl. patienter som ikke ønsker HSCT, gives i nuværende behandlingspraksis ingen aktiv vedligeholdelsesbehandling. Patienterne får understøttende behandling hvis nødvendigt og monitoreres ved behov for evt. tilbagefald af sygdom. Denne patientgruppe vil være kandidater til behandling med oral azacitidin. De hyppigste årsager til ikke at gennemgå HSCT er komorbiditet; herunder dårlig lungefunktion, hjertekarsygdom, anden kræftsygdom, nyre- eller leverlidelser samt patientens almentilstand eller særlig sygdomsgenetik. Medicinerådet vurderer, at der årligt er ca. 40 patienter, der er kandidater til vedligeholdelsesbehandling med oral azacitidin.

Udover azacitidin er det kun midostaurin, der er godkendt af EMA til vedligeholdelsesbehandling af patienter med AML. Der er imidlertid ikke et betydende overlap mellem de relevante patientpopulationer som kandidater til oral azacitidin og midostaurin. Midostaurin vedligeholdelsesbehandling er godkendt til behandling af ny-diagnosticerede AML patienter med positiv FLT3-mutationsstatus, som har opnået komplet respons efter behandling med midostaurin i kombination med standardbehandling med højdosis- og konsoliderende kemoterapi. De fleste AML patienter med positiv FLT3-mutationsstatus, som får midostaurin i induktionsregimet, bliver tilbudt HSCT og vil derfor ikke være kandidater til vedligeholdelsesbehandling med hverken midostaurin eller azacitidin. De få patienter med FLT3-mutationer, som har fået midostaurin i induktionsbehandlingen med henblik på senere stamcelletransplantation, men som fik vedligeholdelsesbehandling med midostaurin i stedet for HSCT, er ikke samtidig kandidater til vedligeholdelsesbehandling med oral azacitidin.



2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Dette afsnit omhandler alene de kliniske studier, som anvendes til at dokumentere lægemidlets og komparators kliniske effekt og sikkerhed. Øvrige studier, som er anvendt til estimering af omkostninger og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), beskrives under afsnittene for den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøgningen er baseret på et relevant head-to head studie QUAZAR AML-001. Ansøger har ikke søgt efter yderligere litteratur. Medicinrådet accepterer denne tilgang.

2.2 Kliniske studier

Virksomheden har inkluderet følgende studie som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator, se Tabel 2:

Tabel 2. QUAZAR AML-001

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Kilder	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
QUAZAR AML-001 [NCT01757535]	Patienter med både <i>de novo</i> og sekundær AML, som er over 55 år og klassificeret som havende intermediær eller dårlig cytogenetisk risikoprofil. Patienterne er i deres første komplette remission (CR eller CRi) efter induktionsbehandling med eller uden konsoliderende behandling og er ikke kandidater til HSCT.	Oral azacitidin + BSC som vedligeholdelsesbehandling efter komplet remission (CR eller CRi)	Placebo + BSC	Overlevelse (OS)	Relapsfri overlevelse (RFS), tid fra randomisering til relaps eller død, tid til behandlingsophør, livskvalitet målt ved FACIT-Fatigue EQ-VAS og EQ-5D-3L.	Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Dec 24;383(26):2526-37. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004444 (baseret på juli 2019 database lock)[9] Suppleret med data-on-file ved senere cut-off (september 2020 database lock).	Følgende indgår i den sundhedsøkonomiske analyse: Data for OS og RFS og fremskrivning heraf. Livskvalitet opsamlet i det relapsfri studie. Bivirkningsfrekvenser til estimering af omkostninger.

2.2.1 QUAZAR AML-001

Oral azacitidin (n=238) er sammenlignet direkte med placebo (n=234) i et fase 3-randomiseret kontrolleret dobbelt-blindet studie QUAZAR AML-001 [9]. I begge arme gives *best supportive care* ud fra den enkelte patients behov. Den komparative analyse er derfor baseret på en direkte sammenligning med en relevant komparator. Studiet inkluderer patienter med både *de novo* og sekundær AML, som er over 55 år og klassificeret som havende intermediær eller dårlig cytogenetisk risikoprofil. Patienterne er i deres første komplette remission efter induktionsbehandling med eller uden konsoliderende behandling og er ikke kandidater til HSCT. Der er ingen begrænsning i forhold til genetiske mutationer. ECOG performance status kunne være 0, 1, 2 eller 3. Blændingen i studiet er udfordret af, at patienter får symptomer som kvalme og opkast med oral azacitidin. Dette påvirker ikke de objektive effektmål OS og RFS, men kan påvirke målingen af livskvalitet og sikkerhed. Baselinekarakteristik er velbalanceret mellem de to arme.

HSCT

I alt 47 (10 %) af de randomiserede patienter fik alligevel HSCT efter at være stoppet i studiet. Dette kan ifølge ansøger skyldes, at studiet påbegyndte i 2013, og at udviklingen i AML-behandling samt udvikling inden for transplantationsteknologi kan have medført, at nogle patienter, som oprindeligt ikke var kandidater til HSCT, blev kandidater på et senere tidspunkt. Der var flere, som fik HSCT i placeboarmen end i interventionsarmen (32 vs. 15 patienter) i den tid studiet forløb.

Medicinerådet vurderer, at der også i dansk klinisk praksis vil være patienter, som i første omgang ikke vil være kandidater til HSCT, men som alligevel vil få en HSCT senere. Dette vurderes at ville være uafhængigt af, om der tidligere er givet vedligeholdelsesbehandling med oral azacitidin. I QUAZAR AML-001 ses det, at censorering for HSCT ikke giver en forskel i effekt på overlevelsen, og Medicinerådet accepterer derfor, at disse patienter indgår i de kliniske data.

2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinerådets vurdering heraf

	Anvendt i ansøgningen	Medicinerådets kliniske vurdering	Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse
Population	Patienter med både <i>de novo</i> og sekundær AML, som er over 55 år og klassificeret med <i>intermediate</i> eller <i>poor</i> cytogenetisk risiko. Patienterne er i deres første komplette remission efter induktionsbehandling med eller uden konsoliderende	Populationen svarer overens med dansk klinisk praksis. Populationen er heterogen og fagudvalget efterspørger subgruppedata (se herunder).	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i populationen fra QUAZAR AML-001.

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets kliniske vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
	behandling og er ikke kandidater til HSCT.		
Intervention	Oral azacitidin som vedligeholdelsesbehandling efter komplet remission.	Interventionen svarer til det forventede. I studiet er der givet dosisetskalering ud fra bestemte kriterier. Dette forventes ikke i samme omfang i dansk klinisk praksis.	Oral azacitidin benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. Dosisetskalering medregnes ikke.
Komparator	Placebo.	Komparator svarer overens med dansk klinisk praksis, idet der ikke gives aktiv vedligeholdelsesbehandling til disse patienter.	Behandlingsfri observation benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse.
Effekt-mål	Primært endepunkt: overlevelse (OS) Sekundære endepunkter: relapsfri overlevelse (RFS), tid fra randomisering til relaps eller død, tid til behandlingsophør, livskvalitet målt ved FACIT-Fatigue, EQ 5D VAS og EQ-5D-3L.	De relevante effektmål er inddraget. Data på RFS og median OS er modent.	Effektmålene OS og RFS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse, mens de resterende effektmål ikke indgår. EQ-5D-3L data benyttes til at estimere helbredsrelateret livskvalitet anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4 Population

Vurderingen vedrører populationen med AML, som har opnået komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig genetablering af antal blodlegemer (CRi) som følge af induktionsbehandling med eller uden konsolideringsbehandling, og som ikke er kandidater til, inklusive dem der vælger ikke at gå videre til, hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Populationen i QUAZAR AML-001 udgør patienter med både *de novo* og sekundær AML, som er over 55 år og klassificeret med intermediaær eller dårlig cytogenetisk risikoprofil. Patienterne er i deres første komplette remission efter induktionsbehandling med eller uden konsoliderende behandling og er ikke kandidater til HSCT. Denne population anvendes både i den kliniske vurdering og den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at populationen i QUAZAR AML-001 svarer til de patienter, man ville behandle i dansk klinisk praksis. Patienter med en favorabel cytogenetisk risikoprofil indgår ikke i studiet, da de har lavere risiko for tilbagefald og derfor ikke i samme grad har brug for vedligeholdelsesbehandling.

Medicinerådet bemærker, at ca. 15 % af patienterne i studiet kun har fået én induktionsbehandling med kemoterapi uden at få konsoliderende behandling. Dette kan skyldes, at patienterne ikke tåler mere højdosis kemoterapi, fx. pga. toksicitet. Andelen stemmer overens med det forventede, men i dansk klinisk praksis vil man ofte give lav-dosis kemoterapi til disse patienter. Populationen kan derfor repræsentere en subpopulation, som er underbehandlede, og som potentielt kan trække effekten af at give vedligeholdelsesbehandling op. Medicinerådet har derfor efterspurgt en subgruppeanalyse af de 85 % og 15 %, som samlet set har fået hhv. 1 eller mere end 1 behandling med kemoterapi for at undersøge en evt. forskel i effekt mellem de to subgrupper. Medicinerådet ønsker at sikre sig, at effekten ikke i betydelig grad er båret af patienter, som inden behandling med oral azacitidin, ikke har fået tilstrækkelig behandling med kemoterapi.

Ansøger har indsendt data, som kan belyse denne problemstilling. Subgruppeanalysen præsenteres i afsnit 2.6.5.

Der er en klinisk bekymring for at behandle patienter, som måske fortsat ville have været i komplet remission, uanset om de fik oral azacitidin som vedligeholdelsesbehandling eller ej. Patienter som er i komplet remission, og som enten aldrig får tilbagefald eller får det efter lang tid, har meget begrænset kontakt med sygehusvæsenet med nuværende behandlingspraksis. Disse patienter vil man med indførelse af vedligeholdelsesbehandling risikere at behandle uden, at de får betydelig gevinst af behandlingen, men derimod med risikoen for at få bivirkninger. For at belyse dette vil det være relevant at undersøge effekten af oral azacitidin i patienter henholdsvis med og uden målbar sygdomsaktivitet ved baseline, dvs. efter opnåelse af komplet remission.

Omkring halvdelen af patienterne i studiet har målbar sygdomsaktivitet (*measurable residual disease*; MRD-positive) ved baseline, hvilket stemmer overens med patienterne i dansk klinisk praksis. Populationerne med målbar sygdomsaktivitet har større risiko for hurtigt tilbagefald. Medicinerådet har efterspurgt subgruppeanalyser for patienter med og uden målbar sygdomsaktivitet (MRD-positive og MRD-negative) for at undersøge en evt. forskel i effekt mellem de to subgrupper.

Ansøger har indsendt data som kan belyse denne problemstilling. Subgruppeanalysen præsenteres i afsnit 2.6.5.

2.5 Intervention og komparator

Behandling med oral azacitidin gives som vedligeholdelsesbehandling til patienter med AML, som har opnået komplet remission (CR eller CRi) og som ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Behandlingen gives indtil relaps eller uacceptabel toksicitet. I nuværende behandlingspraksis modtager disse patienter som udgangspunkt ingen aktiv vedligeholdelsesbehandling. Patienterne monitoreres for

sygdomstilbagefald (behandlingsfri observation) og får understøttende behandling ved behov. Placebo er derfor valgt som komparator.

Dosering af oral azacitidin jf. produktresumé: Den anbefalede dosis er 300 mg azacitidin oralt én gang daglig. Hver gentagne cyklus består af en behandlingsperiode på 14 dage efterfulgt af en behandlingsfri periode på 14 dage (28-dages behandlingscyklus). Dosis kan nedjusteres ved bivirkninger jf. produktresuméet. I tilfælde af tilbagefald med 5-15 % blaster i det perifere blod eller i knoglemarv, og efter samråd med en klinisk ekspert, kan en udvidelse af behandlingsperioden fra 14 til 21 dage overvejes. En behandlingscyklus på 28 dage bibeholdes [7].

Ansøger medtager ikke denne dosiseskalering i den sundhedsøkonomiske analyse, da de argumenterer for, at blastmålinger ikke foregår rutinemæssigt i praksis, og at man derfor sjældent opfanger patienter med blasttal mellem 5-15 %. I det kliniske studie har 21 % i interventionsarmen og 17 % i placeboarmen oplevet dosiseskalering med en median på 2 eskalerede cyklusser. I interventionsarmen fik 43 % (af de 21 %) mere end 3 eskalerede cyklusser.

Medicinrådets vurdering

Komparatoren placebo svarende til behandlingsfri observation svarer til dansk klinisk praksis.

Doseringen af interventionen i studiet afviger fra dansk klinisk praksis vedr. dosiseskalering. Medicinrådet er enige i, at man ikke rutinemæssigt tager knoglemarvsprøver for at screene for blasttal i knoglemarv, og at man derfor kun i sjældne tilfælde vil finde patienter, som er kandidater til dosiseskalering. Dosiseskaleringen er dog forekommet i udbredt grad i det kliniske studie grundet den hyppige monitorering, hvilket kan have haft en positiv indflydelse på overlevelsesestimatet fra studiet, som ikke vil være muligt at genfinde i klinisk praksis.

Medicinrådet har derfor efterspurgt analyser af overlevelsen for patienter, som ikke blev dosiseskaleret vs. patienter, som blev dosiseskaleret. Medicinrådet forventer ikke, at data for RFS er påvirket, da opskalering skete efter progression (5 % blaster).

Analysen viser, at resultatet fra patienter, som blev dosiseskaleret var tilsvarende ITT-populationen (median OS: oral azacitidin 22,8 måneder; placebo 14,6 måneder). Det er ikke muligt at estimere, hvordan disse patienters overlevelse ville have været, hvis de ikke var blevet dosiseskaleret. Medicinrådet vurderer, at det tilføjer en mindre usikkerhed til data. Dog forventes det ikke at have stor betydning, fordi der mediant kun blev givet to cykler med dosiseskalering, og fordi patienterne, som blev dosiseskaleret, ikke levede længere end de øvrige patienter.

2.6 Sammenligning af effekt

2.6.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

QUAZAR-001-studiet er en direkte sammenligning af azacitidin og placebo i et head-to-head-studie. Ansøger anvender ITT-populationen fra studiet til sammenligning af den kliniske effekt i studiet og ekstrapolering af denne. Sikkerhed blev vurderet i patienter, som har fået ≥ 1 dosis af azacitidin eller placebo.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer ansøgers analyser, men har efterspurgt analyser af relevante subgrupper til at belyse, om nogle patientgrupper vil have mere gavn af behandlingen end andre, se afsnit 2.6.5.

2.6.2 Overlevelse (OS)

Data fra QUAZAR AML-001

Overlevelse er estimeret for ITT-populationen. Ansøger beskriver data fra to data cut-offs. Det første data cut-off er fra 15. juli 2019 med 41,2 måneders median opfølgning. Dette data indgår i publikationen [9]. Det senere data cut-off er data-on-file og er fra september 2020 ved 51,7 måneders median opfølgning.

Efter 41,2 måneders median opfølgning var medianoverlevelsen længere med oral azacitidin sammenlignet med placebo (24,7 mdr. [18,7–30,5] vs. 14,8 måneder [11,7–17,6] ; forskel 9,9 måneder [4,6-15,3]); HR: 0,69 (0,55-0,86). 2-års overlevelsen var hhv. 51 % og 37 % med azacitidin og placebo (forskell: 14 %-point [5; 23]).

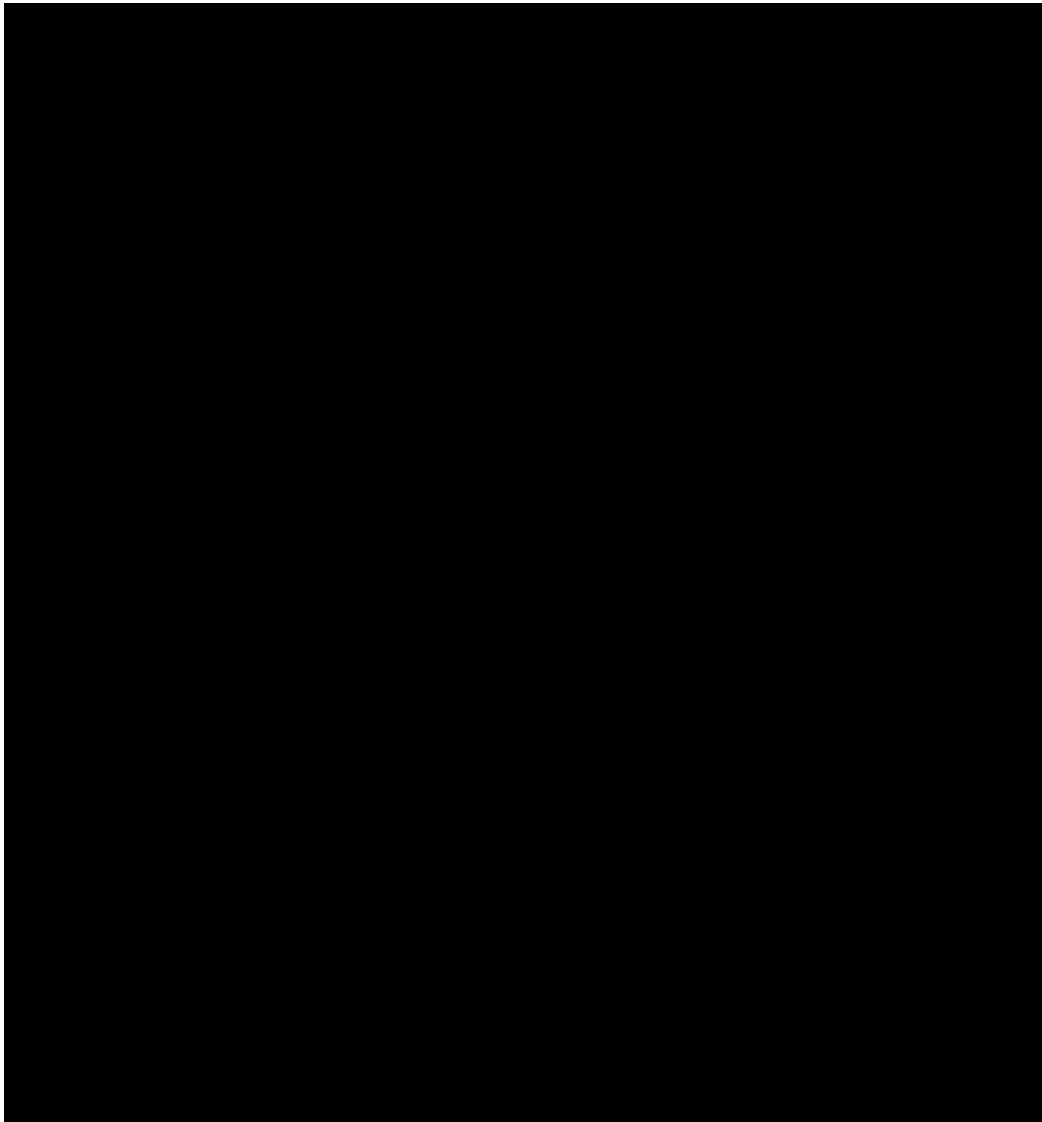
Nogle patienter (~10 %) fik HSCT efterfølgende, selvom dette var et eksklusionskriterium i studiet. Hvis man censurerer patienter ved HSCT fås et tilsvarende resultat (HR: 0,67 [0,53-0,84]).

Ved det senere data cut-off med en median opfølgning på 51,7 måneder var medianoverlevelsen og hazardratioen, samt 1 og 2-års overlevelseshastighederne, tilsvarende data ved det første data cut-off. 3-års overlevelsen blev estimeret [redacted] med azacitidin og placebo (se Tabel 4 og Figur 1 for overlevelsen ved september 2020 database cut-off, data-on-file).

Tabel 4. Samlet overlevelse (OS) i QUAZAR AML-001 ITT population (september 2020 database cut-off; median opfølgning, 51,7 mdr.)

Parameter	Oral azacitidin (n = 238)	Placebo (n = 234)	Forskel (95% CI)
-----------	------------------------------	----------------------	------------------

[redacted]			
------------	--	--	--



Figur 1. Kaplan-Meier plot over samlet overlevelse (OS) for oral azacitidin vs. placebo ved september 2020 database cut-off; median opfølgning, 51,7 mdr.

Medicinrådets vurdering

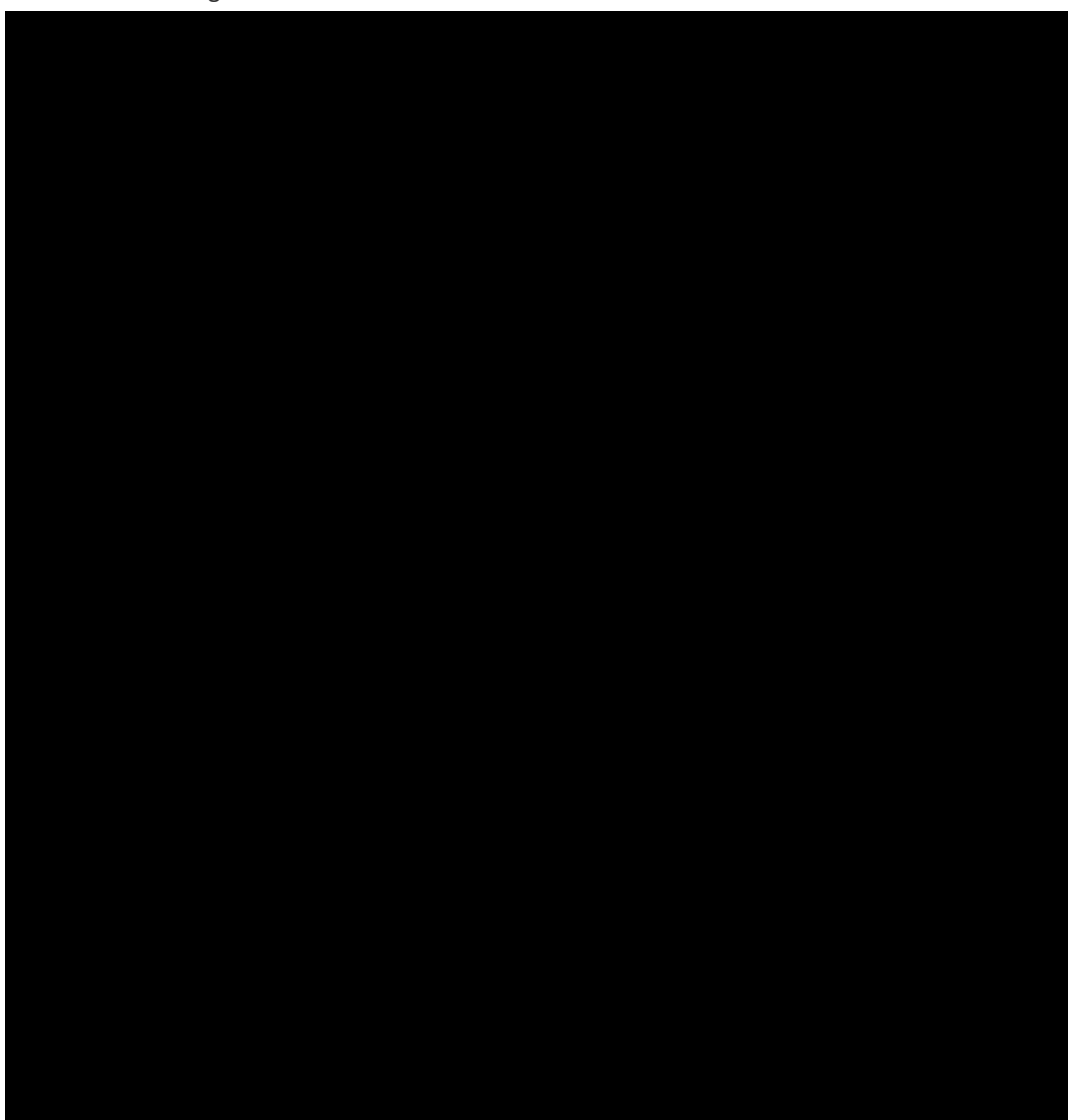
De kliniske data viser, at oral azacitidin medfører en samlet overlevelsesgevinst for patientgruppen sammenlignet med placebo. Data er modent for OS. Overlevelseskurven for komparator er repræsentativ i forhold til hvad man vil forvente i en tilsvarende dansk patientgruppe. Forskellen i overlevelsen mellem oral azacitidin og placebo er størst omkring medianen, hvorefter den falder henover tid.

Da patientgruppen er heterogen og udvalgte patientkarakteristika kan tænkes at påvirke patienternes effekt af behandling, har Medicinrådet efterspurgt subgruppeanalyser (se afsnit 2.6.5).

Ekstrapolering af data fra QUAZAR AML-001

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende oral azacitidin er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-

data, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorizont i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger vurderer, på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualerne, at hazardfunktionerne for OS for azacitidin og placebo alene ikke kan antages at være proportionale. Ansøger vælger på den baggrund at estimere og ekstrapolere OS med separate modeller for azacitidin og placebo. Ansøger har testet de 6 standard parametriske modeller samt spline-modeller med 1 og 2 knudepunkter til ekstrapolering af OS. Ansøger har valgt at anvende en spline-model med et knudepunkt på odds-skalaen til at ekstrapolere OS for både azacitidin og placebo, se den stiplede røde kurve i hhv. Figur 2 og Figur 3. Ansøger vurderer, at ekstrapolering af det observerede OS-data med en spline-model med et knudepunkt på odds-skalaen giver både et statistisk godt fit (jf. AIC/BIC), og samtidig repræsenterer et klinisk plausibelt billede af den forventede langtidsoverlevelse.

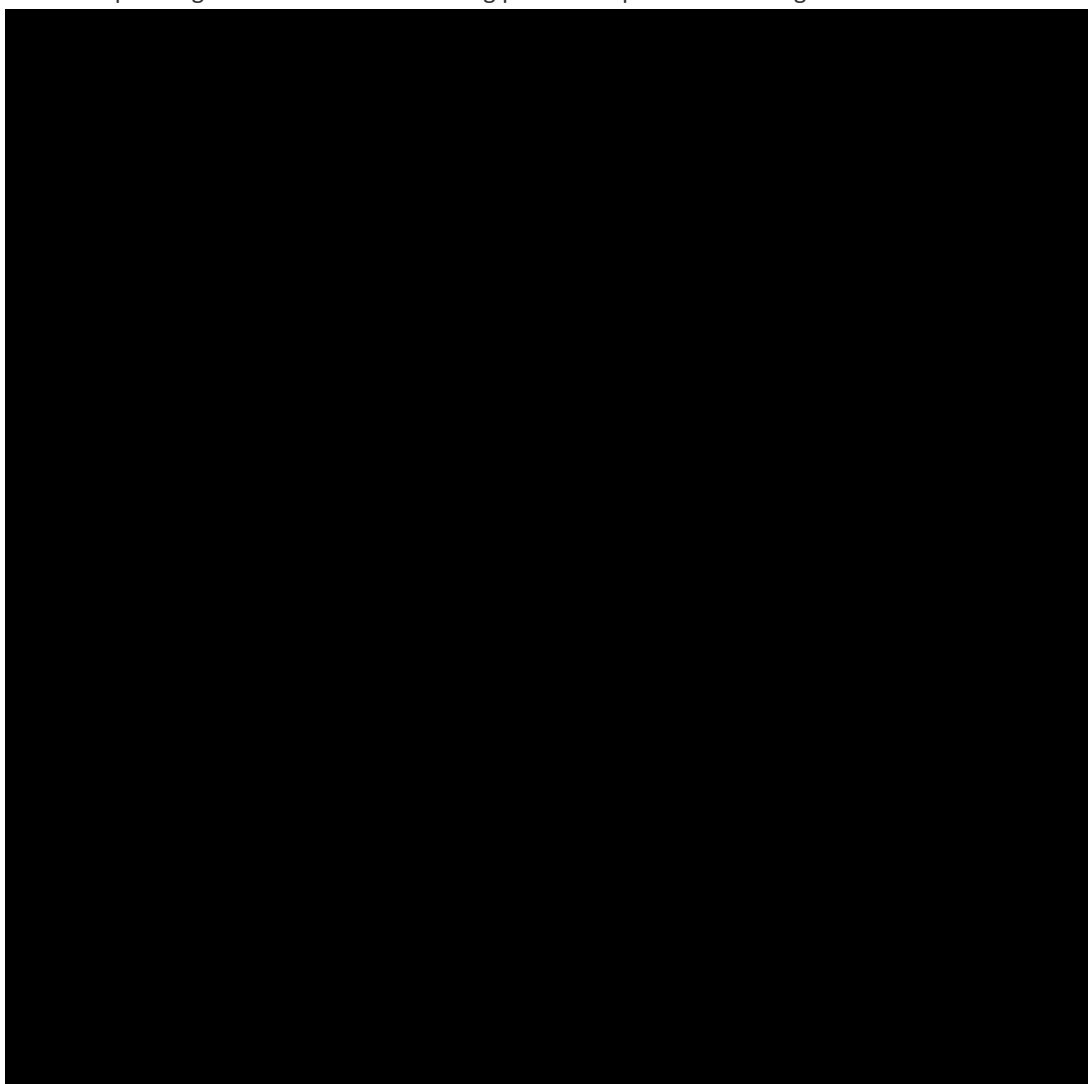


Figur 3. Ekstrapoleringer af samlet overlevelse for placebo

Ansøger bemærker, at den separate ekstrapolering med spline-modellen medfører, at de ekstrapolerede OS-kurver for azacitidin og placebo krydser hinanden omkring år 15.

Dette skyldes, at ekstrapoleringernes underliggende hazardfunktion modellerer, at patienter, der modtager azacitidin, har en højere hazard end patienter, der modtager placebo efter 2,5 år. Derfor vælger ansøger at justere hazardfunktionen for OS-kurven for azacitidin, så patienter på azacitidin ikke kan have en højere hazard end patienter, der modtager placebo. Derudover vælger ansøger at justere OS-kurverne for azacitidin og placebo for mortaliteten i baggrundsbefolkningen, så patienterne ikke kan have lavere mortalitet end baggrundsbefolkningen.

Figur 4 viser de observerede OS-kurver samt ansøgers bud på de justerede ekstrapolerede kurver for henholdsvis azacitidin og placebo. De underliggende hazardfunktioner for ekstrapoleringerne af OS for azacitidin og placebo er præsenteret i Figur 5.



Figur 5. Underliggende justerede hazardfunktioner for OS ved ekstrapolering med spline-model for azacitidin og placebo i ansøgers analyse

Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede og justerede kurver, er præsenteret i Tabel 5.

Tabel 5. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS i ansøgers model [måned]er]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [måned]er]	Median OS fra QUAZAR AML-001 [måned]er]
Oral azacitidin	██████████	██████████	██████████
Behandlingsfri observation (placebo)	██████████	██████████	██████████

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at ekstrapoleringen af OS-data er behæftet med væsentlig usikkerhed, da der ikke findes data, der kan sige noget om patienternes overlevelse efter 5 års opfølgning. Medicinerådet vurderer, ligesom ansøger, at det er hensigtsmæssigt at ekstrapolere kurverne for azacitidin og placebo separat, da det ikke er plausibelt at antage proportionale hazards.

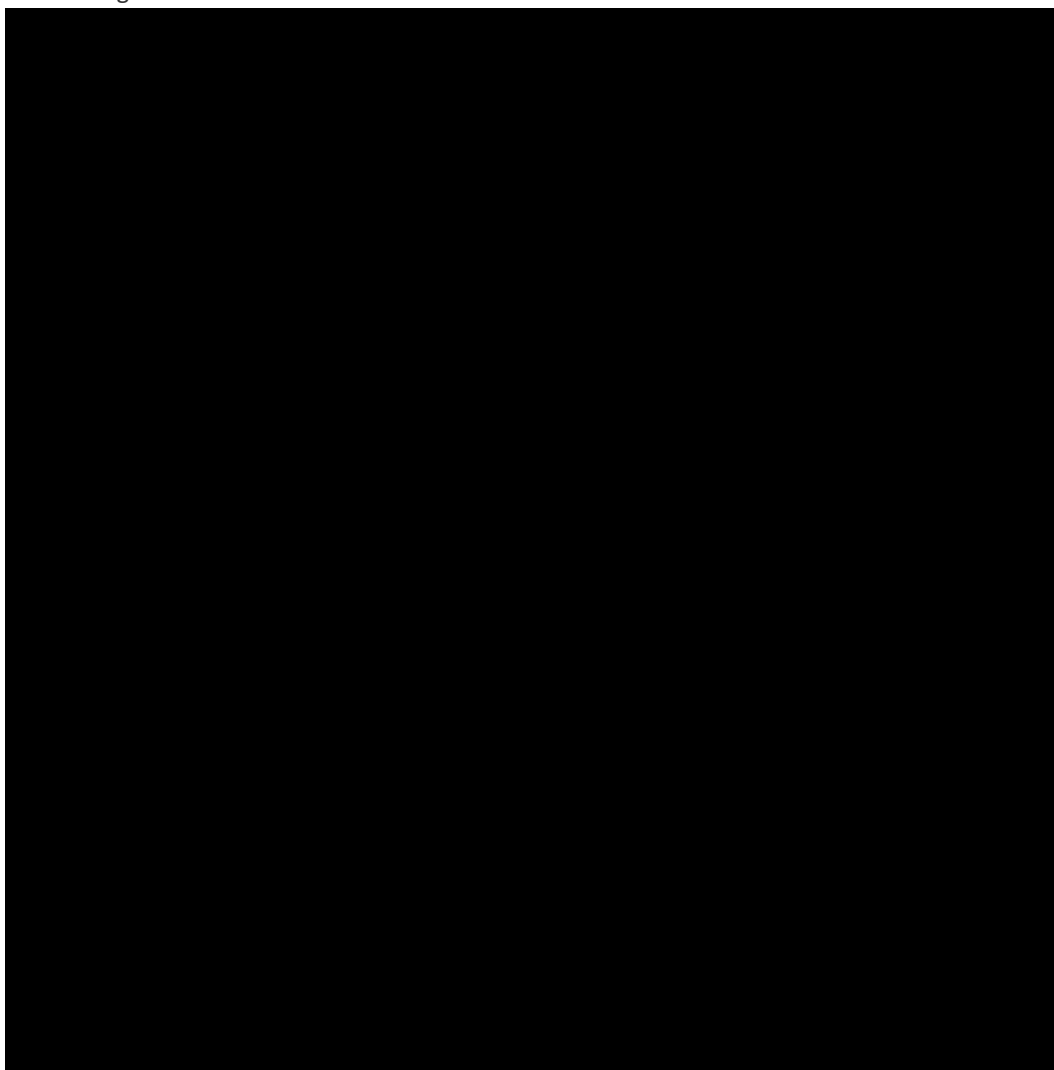
Medicinerådet vurderer, baseret på klinisk erfaring, at ansøgers valgte ekstrapolering for placebo er for optimistisk vedr. overlevelse efter studiets afslutning. Derfor ændrer Medicinerådet ekstrapolering af OS for placebo fra en spline-model til den generaliserede gammafunktion. For både azacitidin og placebo har generaliserede gammafunktion det bedste statistiske fit af de testede standard parametriske modeller (jf. AIC/BIC). Medicinerådet ekstrapolerer ligeledes OS for oral azacitidin med den generaliserede gammafunktion, da der ikke er kliniske argumenter for, at den parametriske funktion bør variere mellem de to behandlingsarme.

Andelen af langtidsoverlevende har stor betydning for den estimerede gennemsnitlige overlevelse. Medicinerådet er enig med ansøger i, at det ikke er klinisk plausibelt, at OS-kurverne for oral azacitidin og placebo krydser hinanden, således at der bliver færre langtidsoverlevende med oral azacitidin i forhold til placebo. Medicinerådet vurderer dog, at vedligeholdelsesbehandling med oral azacitidin ikke forventes at være kurativ behandling, og at der derfor ikke forventes en betydelig gevinst af vedligeholdelsesbehandlingen, udover den tid behandlingen pågår. Dermed vurderer Medicinerådet, at det ikke er forventeligt, at der er væsentligt flere langtidsoverlevende i azacitidin-armen udover tidsperioden, hvor der er patienter i behandling. Denne vurdering understøttes ligeledes af, at kurverne for RFS næsten konvergerer inden for den observerede tidsperiode. På baggrund af dette vurderer Medicinerådet, at ansøgers kurve, hvor der ses gevinst på overlevelse i op til 15 år, ikke er klinisk plausibel, og at det er mere plausibelt, at kurverne for azacitidin og placebo vil konvergere tidligere, end ansøger har estimeret. Vurderingen af, hvor tidligt kurverne vil konvergere, er behæftet med usikkerhed.

Medicinerådet vælger derfor ikke at justere OS-kurven for azacitidin baseret på hazard-funktionen, som ansøger har gjort, da den justerede kurve synes at overestimere langtidsoverlevelsen for azacitidin både indenfor og udover den observerede overlevelse i studiet. Medicinerådet vurderer, at det fortsat er relevant at justere overlevelseskurverne, så de ikke krydser hinanden, men tager i stedet højde for dette ved at justere overlevelseskurverne direkte, således at andelen af patienter i live, der modtager azacitidin, ikke

bliver lavere end andelen af patienter i live, der modtager placebo. Denne ændring har meget stor betydning for resultatet og giver et mere konservativt estimat for andelen af langtidsoverlevende udover den observerede periode.

Medicinerådet accepterer herudover ansøgers justering for dødeligheden i baggrundsbeholdningen. Medicinerådets foretrukne ekstrapolering af overlevelsen for azacitidin og placebo kan ses i Figur 6, mens de underliggende justerede hazardfunktioner er præsenteret i Figur 7.



Figur 7. Underliggende justerede hazardfunktion for OS ved ekstrapolering med generaliseret gamma for azacitidin og placebo

Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse baseret på de justerede ekstrapolerede kurver i Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 6.

Tabel 6. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS i modellen [måneder]	Gennemsnitlig OS i modellen [måneder]	Median fra QUAZAR AML-001 [måneder]
Oral azacitidin	████████	████████	████████
Behandlingsfri observation (placebo)	████████	████████	████████

På baggrund af stor usikkerhed vedrørende den valgte ekstrapolering, præsenterer Medicinrådet følsomhedsanalyser. I en følsomhedsanalyse anvendes ekstrapolering med spline-model med 1 knudepunkt på odds-skalaen. Denne funktion udviser ligeledes et godt statistisk fit på data. Medicinrådet vælger dog fortsat i denne følsomhedsanalyse at justere kurverne direkte fremfor at justere hazardfunktionen. Denne ændring har mindre betydning for analysens resultat (følsomhedsanalyse 1).

Hvis man tror på et scenario med en større andel langtidsoverlevende har det stor betydning for analysens resultat. På trods af at kurverne for RFS næsten konvergerer inden for den observerede tidsperiode, er der usikkerhed vedr. andelen af patienter, der kan antages at være langtidsoverlevende. Medicinrådet vælger derfor også at præsentrere en følsomhedsanalyse, hvor den ekstrapolerede OS-kurve (og RFS-kurve) for azacitidin justeres, så patienter på azacitidin ikke kan have en højere hazard end patienter, der modtager placebo, hvilket svarer til ansøgers foretrukne ekstrapoleringsmetode (følsomhedsanalyse 2).

2.6.3 Relapsfri overlevelse (RFS)

Data fra QUAZAR AML-001

Relapsfri overlevelse er estimeret for ITT-populationen. Relaps var defineret i henhold til respons kriterierne fra "International Working Group 2003" for AML [10].

Opgørelsen af relaps afviger i tidsperspektiv fra den traditionelle opgørelsesmetode. RFS måles normalt fra datoen for opnåelse af komplet remission (CR/CRi). I QUAZAR AML-001 er RFS målt fra randomiseringstidspunktet (ved opstart af oral azacitidin), hvilket mediant var 85 dage efter CR/CRi. Dette forventes ikke at påvirke de observerede forskelle i studiet, men kan betyde, at resultatet fra dette studie ikke kan sammenlignes direkte med effekter på RFS observeret i andre AML-studier, hvor relaps måles fra opnåelse af komplet remission.

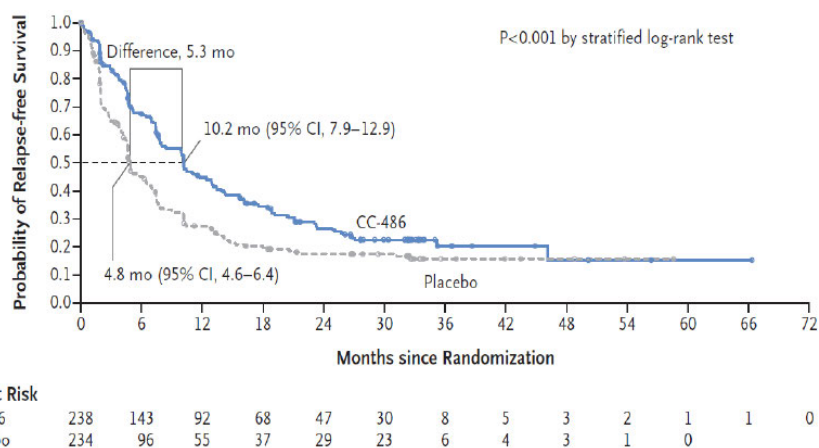
For relapsfri overlevelse anvender ansøger udelukkende data fra det første data cut-off fra 15. juli 2019 med 41,2 måneders median opfølgning, da relaps ikke er monitoreret lige så tæt i den efterfølgende del af studiet. Data indgår i hovedpublikationen [9].

Efter 41,2 måneders median opfølgning var den mediane relapsfri overlevelse længere med oral azacitidin end med placebo (10,2 måneder [7,9-12,9] vs. 4,8 måneder [4,6-6,4]; forskel 5,3 [3,1-7,5]). Der blev også observeret højere RFS-rater ved 1 år (44,9 % vs.

27,4 %) og 2 år (26,6 % vs. 17,4 %), se Tabel 7 og Figur 8 for RFS ved juli 2019 data cut-off.

Tabel 7. Relapsfri overlevelse (RFS) i QUAZAR AML-001 ITT population (juli 2019 database cut-off; median opfølgningstid 41,2 måneder)

Parameter	Onureg (n = 238)	Placebo (n = 234)	Forskel (95% CI)
Patienter med event (relaps eller død), n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)	—
Patienter censoreret, n (%)	74 (31,1)	53 (22,6)	—
Median RFS, måneder (95% CI)	10,2 (7,9-12,9)	4,8 (4,6-6,4)	5,3 (3,1-7,5)
Hazard ratio (Onureg:placebo) (95 % CI)	0,65 (0,52-0,81)		—
RFS estimator, rate (95 % CI)			
6 måneder	0,67 (0,61-0,73)	0,45 (0,39-0,52)	0,22 (0,13-0,31)
1 år	0,45 (0,38-0,51)	0,27 (0,22-0,34)	0,18 (0,09-0,26)
2 år	0,27 (0,21-0,33)	0,17 (0,13-0,23)	0,09 (0,01-0,17)



Figur 8. Kaplan-Meier plot over relapsfri overlevelse (RFS) for oral azacitidin (CC-486) vs. placebo ved juli 2019 database cut-off; median opfølgning, 41,2 mdr.

Medicinrådets vurdering

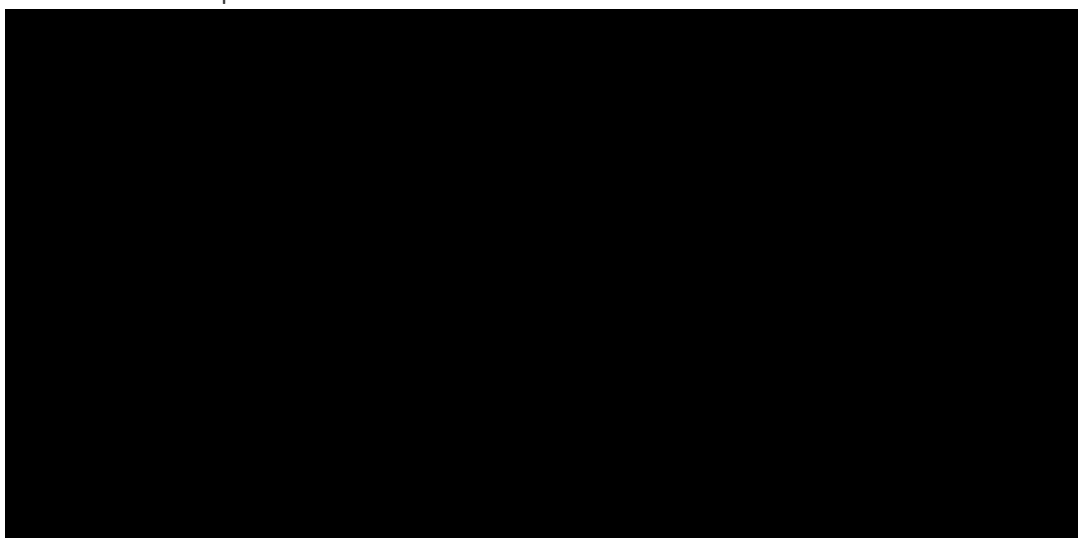
De kliniske data viser, at oral azacitidin medfører en samlet gevinst for relapsfri overlevelse for patientgruppen sammenlignet med placebo. Data er modent for RFS. RFS-

kurven for komparator er repræsentativ i forhold til en tilsvarende dansk patientgruppe. Forskellen i RFS er størst efter omkring 1 år, hvorefter den falder henover tid.

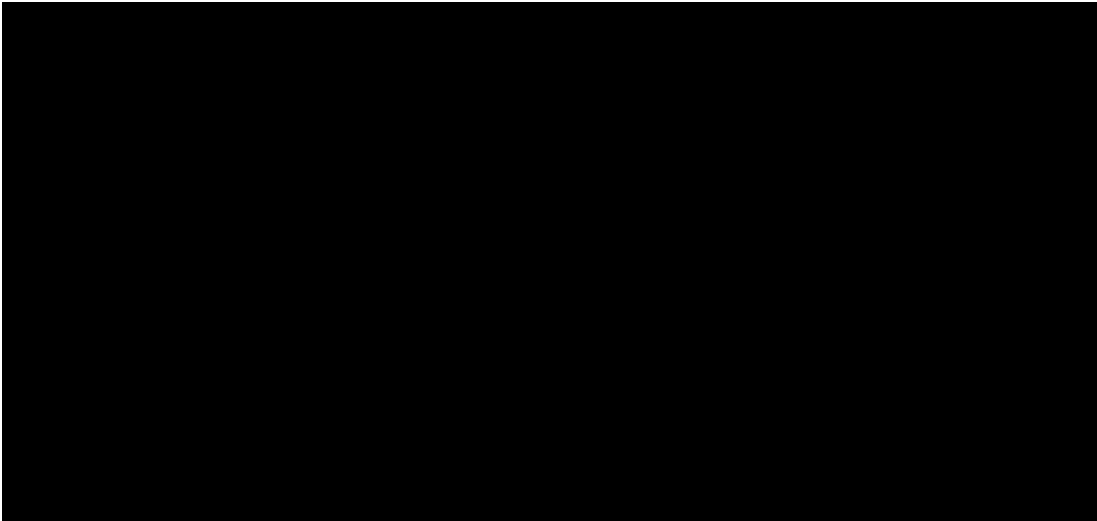
Da patientgruppen er heterogen og udvalgte patientkarakteristika kan tænkes at påvirke patienternes effekt af behandling, har Medicinrådet efterspurgt subgruppeanalyser (se afsnit 2.6.5).

Ekstrapolering af data fra QUAZAR AML-001

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende azacitidin er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede RFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots samt Schoenfeld-residualerne, at hazardfunktionerne for RFS for azacitidin og placebo ikke kan antages at være proportionale, og derfor vælger ansøger at estimere og ekstrapolere RFS med separate modeller for azacitidin og placebo. Ansøger har testet de 6 standard parametriske modeller og spline-modeller med 1 og 2 knudepunkter til ekstrapolering af RFS. Ansøger har anvendt en spline-model med 1 knudepunkt på odds-skalaen til at ekstrapolere RFS for både azacitidin, se den stiplede røde kurve i hhv. Figur 9 og Figur 10. Spline-modellerne med 2 knudepunkter har det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC) af alle de testede modeller, men ansøger vurderer, at halen for spline-modellerne med 2 knudepunkter overestimerer relapsfri overlevelse. Ansøger vurderer, at ekstrapolering af det observerede RFS-data, med en spline-model med 1 knudepunkt på odds-skalaen, giver både et statistisk godt fit og samtidig repræsenterer et klinisk plausibelt billede af den forventede relapsfri overlevelse.



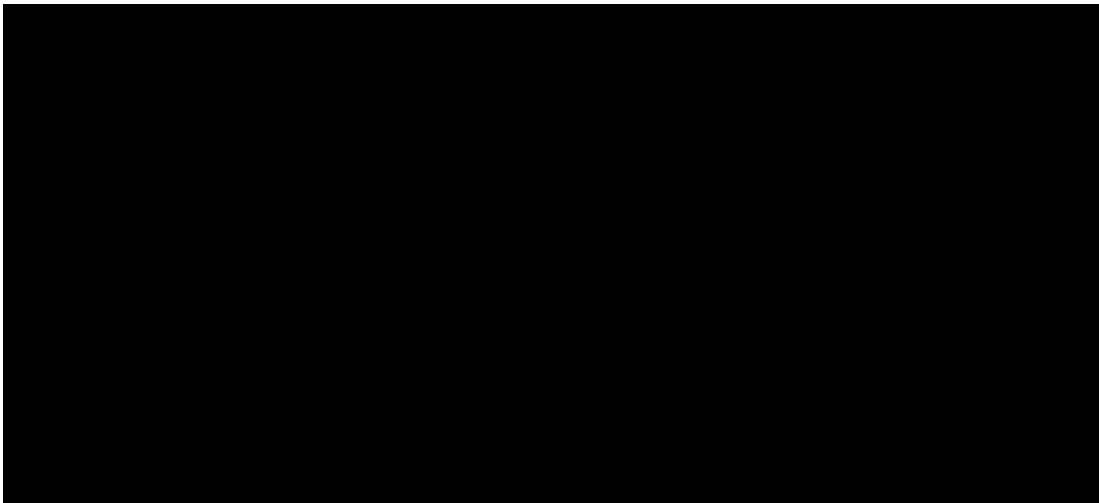
Figur 9. Ekstrapoleringer af relapsfri overlevelse for azacitidin



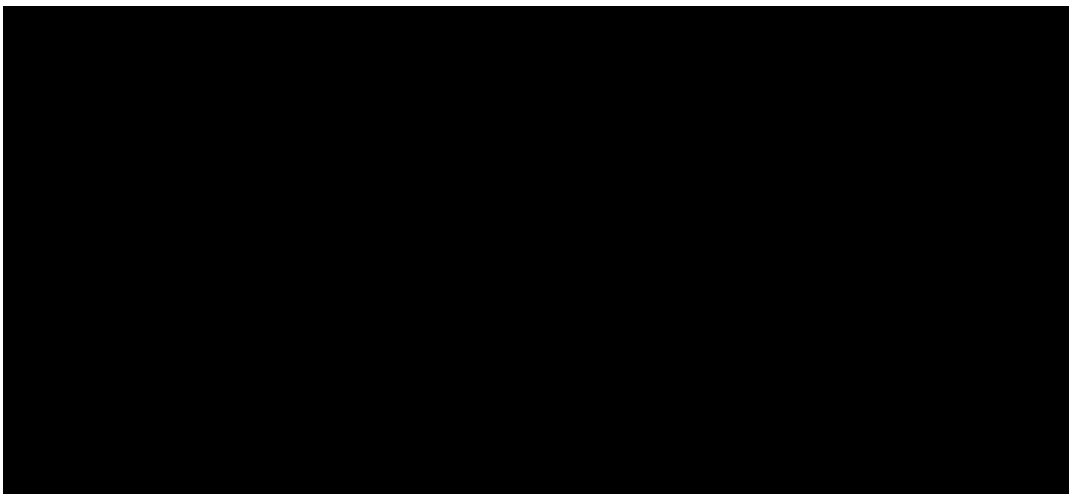
Figur 10. Ekstrapoleringer af relapsfri overlevelse for placebo

Ansøger bemærker, at den separate ekstrapolering med spline-modellen medfører, at de ekstrapolerede RFS-kurver for azacitidin og placebo krydser hinanden omkring år 8. Dette skyldes, at ekstrapoleringernes underliggende hazardfunktion modellerer, at patienter, der modtager azacitidin, har en højere hazard end patienter, der kun modtager placebo efter 1 år. Derfor vælger ansøger at justere hazardfunktionen for RFS-kurven for azacitidin, så patienter på azacitidin ikke kan have en højere hazard, end patienter der modtager placebo.

Figur 11 viser den observerede RFS-kurve for azacitidin samt ansøgers bud på de justerede ekstrapolerede kurver for azacitidin sammenholdt med den observerede RFS-kurve og den ekstrapolerede kurve for placebo. De underliggende justerede hazardfunktioner for ekstrapoleringerne af RFS for azacitidin og placebo er præsenteret i Figur 12.



Figur 11. Observerede RFS-kurve og justerede ekstrapolerede kurve for azacitidin samt observerede RFS-kurve og ekstrapolerede kurve for placebo i ansøgers model



Figur 12. Underliggende justerede hazardfunktion for RFS ved ekstrapolering med spline-model for azacitidin og placebo i ansøgers model

Den gennemsnitlige og mediane relapsfri overlevelse estimeret baseret på de justerede ekstrapolerede kurver er præsenteret Tabel 8.

Tabel 8. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige RFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median RFS i ansøgers model [måneder]	Gennemsnitlig RFS i ansøgers model [måneder]	Median fra QUAZAR AML-001 [måneder]
Oral azacitidin	■	■	10,2
Behandlingsfri observation (placebo)	■	■	4,8

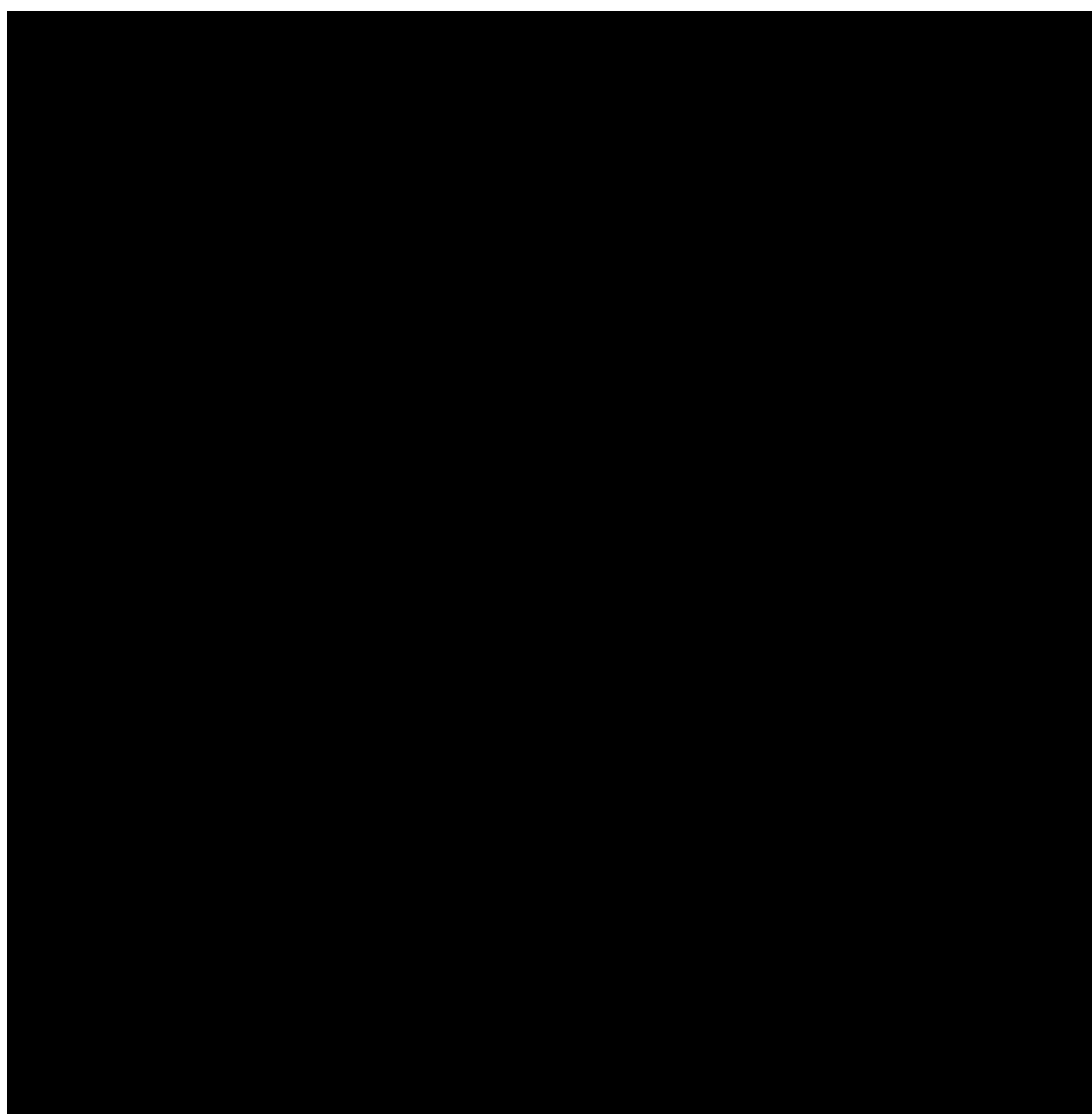
Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at ekstrapolering af RFS-data er behæftet med væsentlig usikkerhed. Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinerådet, at ansøgers valgte ekstrapoleringer er for optimistiske svarende til vurderingen for OS, hvorfor Medicinerådet vælger at ændre den parametriske funktion anvendt til ekstrapolering af relapsfri overlevelse til den generaliserede gammafunktion. Medicinerådet anvender den generaliserede gammafunktion, fordi denne har et plausibelt klinisk forløb. Når den sammenholdes med den valgte ekstrapolering for OS giver denne ekstrapolering efter justering samtidig det mest kliniske plausible patientforløb, således at patienter, som får azacitidin, vinder langt størstedelen af deres levetidsgevinst i det relapsfrie-stadie og ikke i relaps-stadiet sammenlignet med behandlingsfri observation.

Medicinerådet forventer, at oral azacitidin vil udskyde tidspunktet for relaps, men at der ikke kan forventes yderligere gevinst ved brugen af oral azacitidin, udover den tid behandlingen pågår. Denne vurdering understøttes af, at kurverne for RFS næsten konvergerer inden for den observerede tidsperiode. Derfor vurderer Medicinerådet, at kurverne for azacitidin og placebo vil konvergere, så andelen af langtids-relapsfri patienter vil være ens mellem de to behandlinger. Medicinerådet vælger derfor ikke at justere RFS-kurven

for azacitidin baseret på hazardfunktionen, som ansøger har gjort, da den justerede kurve synes at overestimere den relapsfri overlevelse og dermed andelen af patienter behandlet med azacitidin, der er langtids-relapsfri. Medicinrådet vælger i stedet at justere RFS-kurven direkte ved at tage højde for andelen af relapsfri patienter således, at andelen af relapsfri patienter, der modtager azacitidin ikke bliver lavere end relapsfri patienter, der modtager placebo. Denne ændring svarer til Medicinrådets vurdering af OS, og ændringen af ekstrapoleringen af RFS-data har sammen med ændringen af ekstrapolering af OS-data stor betydning for analysens resultat.

Medicinrådets foretrukne ekstrapolering af RFS for azacitidin og placebo kan ses i Figur 13, mens de underliggende hazardfunktioner er præsenteret i Figur 14.



Figur 14. Underliggende justerede hazardfunktion for RFS ved ekstrapolering med generaliseret gamma for azacitidin og placebo

Den gennemsnitlige og mediane relapsfri overlevelse baseret på de justerede ekstrapolerede kurver i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 9.

Tabel 9. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige RFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median RFS i modellen [måneder]	Gennemsnitlig RFS i modellen [måneder]	Median fra QUAZAR AML-001 [måneder]
Azacitidin	■	■	10,2
Behandlingsfri observation	■	■	4,8

På baggrund af stor usikkerhed vedrørende den valgte ekstrapolering, udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser som beskrevet under ekstrapolering af OS.

2.6.4 Livskvalitet

I QUAZAR AML-001 blev livskvalitet rapporteret for FACIT-Fatigue skalaen, EQ-5D-3L og EQ-VAS på dag 1 i hver cyklus.

The FACIT-Fatigue Scale er et spørgeskema med 13 items, der måler på patientens træthed (fatigue) i daglige aktiviteter henover den seneste uge. Højere score indikerer mindre træthed. Måleredskabet anvendes ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.

EQ-5D er et generisk spørgeskema, som måler livskvalitet inden for følgende 5 domæner; mobilitet, self-care, vanlig aktivitet, smerte/ubehag og angst/depression. Høj score indikerer bedre livskvalitet. I QUAZAR AML-001 er data rapporteret både som en index score med tre grader af alvorlighed (*none, moderate, severe*) (EQ-5D-3L) og som en visuel analog skala (EQ-VAS), som går fra 0 til 100.

EQ-VAS er et generisk livskvalitetsinstrument og viser patientens perspektiv for det overordnede helbred uanset sygdom. Måleredskabet anvendes ikke i den sundhedsøkonomiske analyse. Højere score betyder bedre livskvalitet.

Data for EQ-5D-3L-spørgeskemaet fra QUAZAR AML-001 er anvendt til at estimere helbredsrelateret livskvalitet i den sundhedsøkonomiske analyse, se 3.3.

Data for livskvalitet i det relapsfri stadie er rapporteret i Wei et al. og Roboz et al. [9,11]. Livskvalitet blev undersøgt fra baseline og til relaps, og der var således ingen måling af livskvalitet, når patienten fik relaps. I ITT-populationen var der 93-94 %, som blev inkluderet i analysen af livskvalitet. Svarprocenten var > 95 % ved baseline og > 85 % på tværs af målinger af livskvalitet efter baseline [11]. Den sidste måling af livskvalitet, som fandt sted ved behandlingsophør, havde en lavere svarprocent (~65 %).

Ved baseline sås ingen forskel i livskvalitet mellem de to grupper for alle 3 måleinstrumenter. Ansøger beskriver ligeledes, at livskvaliteten ved baseline i det relapsfri stadie var sammenlignelig med livskvaliteten i den generelle population i samme aldersgruppe. Der ses ikke betydelige ændringer over tid, dvs. at livskvaliteten ved baseline bevares både ved behandling med azacitidin og placebo. Den gennemsnitlige livskvalitet i

placeboarmen ligger numerisk højere end livskvaliteten i azacitidin-armen ved de fleste måletidspunkter, men der ses ingen klinisk betydende forskelle [9,11].

Den mindste klinisk relevante forskel for FACIT-Fatigue skemaet er 3 [12], mens den af ansøger er sat til 11 for EQ-VAS.

Medicinrådets vurdering

Livskvaliteten er målt i hver cyklus, og der er en høj andel af patienter, der har besvaret de anvendte spørgeskemaer. Medicinrådet vurderer derfor, at data er relativt robust, og at manglende data ikke udgør et betydende problem.

Dog vurderer Medicinrådet, at dataopsamling ved dag 1 ud af en 28-dages cyklus ikke er det mest anvendelige tidspunkt for at vurdere, hvordan livskvaliteten bliver påvirket af bivirkninger ved lægemidlet. Lægemidlet gives på dag 1-14 og ved at måle livskvalitet på dag 1, tillades 14 dages behandlingsfrie dage til bedring efter eventuelle behandlingsinducerede bivirkninger.

Data kan ikke påvise en klinisk relevant forskel i livskvalitet fra baseline til endt behandling mellem azacitidin og placebo. Henover behandlingstiden ligger niveauet af livskvalitet generelt lavere for azacitidin end for placeboarmen, omend forskellen ikke er statistisk signifikant eller klinisk relevant. Baseret på typen og mængden af bivirkninger, som forekommer under behandling med oral azacitidin (se afsnit 2.7), vurderer Medicinrådet, at det er sandsynligt, at behandlingen påvirker livskvaliteten for en del patienter. Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinrådet, at særligt de gastrointestinale bivirkninger kan være særligt generende for patienterne og påvirke deres livskvalitet. Dette kan muligvis ikke opfanges i tilstrækkelig grad af de anvendte spørgeskemaer i det aktuelle set-up, hvor der måles livskvalitet på dag 1 i hver cyklus.

Medicinrådet påpeger også, at patienter i begge arme i QUAZAR AML-001-studiet skal gennemgå rutinemæssige hospitalsbesøg og knoglemarvsundersøgelser, som kan påvirke deres livskvalitet negativt sammenlignet med dansk praksis, hvor komparatoren er behandlingsfri observation.

Samlet set kan disse forhold underestimerer den reelle forskel i livskvalitet mellem behandling med oral azacitidin og behandlingsfri observation.

2.6.5 Subgruppeanalyser

Ansøger har indsendt data for en række prædefinerede subgruppeanalyser, som også indgår i hovedpublikationen [9]. Disse er: alder, køn, CR/CRi ved randomisering, cytogenetisk risiko, konsoliderende behandling, ECOG PS score, tidligere MDS/CMML og MRD-status ved screening.

Ansøger konkluderer, at resultaterne for OS og RFS er konsistente på tværs af subgrupper, og at der for alle grupper ses, at punkttestimatet peger i retning af en overlevelsesevinst ved oral azacitidin vs. placebo, omend ikke alle opnår statistisk signifikant forskel.

Ansøger har indsendt HR for OS og RFS for de nævnte subgrupper, baseret på data cut-off juli 2019 med median opfølgningstid 41,2 måneder.

Medicinerådet er interesseret i at se nærmere på data for patientgrupperne hhv. med og uden målbar restsygdom (*measurable residual disease* (MRD-positive og MRD-negative)), samt patienter som samlet set kun har fået én behandling med kemoterapi vs. patienter som har fået flere behandlinger.

Medicinerådet har derfor efterspurgt Kaplan-Meier-data for disse subgrupper og data for det senere data cut-off baseret på 51,7 måneders opfølgning.

Data er fremsendt af ansøger og diskuteres i afsnittene herunder.

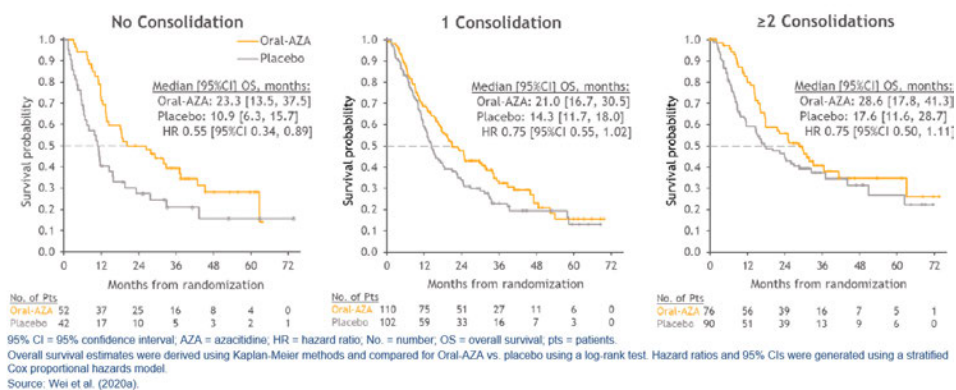
Subgruppeanalyse vedr. antal tidligere kemoterapibehandlinger

I QUAZAR-AML 001 har ca. 15 % af patienterne kun modtaget én tidligere kemoterapibehandling, svarende til en serie af induktionsbehandlinger uden efterfølgende konsolideringsbehandlinger. Én enkelt behandling med kemoterapi er mindre behandling, end hvad der anbefales i dansk klinisk praksis, hvor der anbefales 1-2 induktionskure efterfulgt af 1-2 konsoliderende behandlinger.

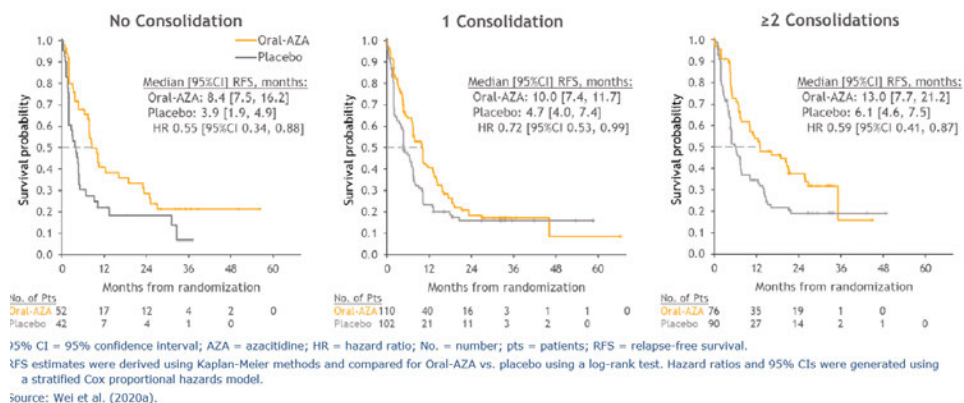
Medicinerådet vurderer, at der også i dansk klinisk praksis vil være et tilsvarende antal patienter, som samlet set kun får én kur med kemoterapi, enten pga. alvorlige bivirkninger eller fordi der opstår betydende komorbiditeter, som gør at yderligere kemoterapibehandling ikke anbefales. Denne gruppe af patienter udgør imidlertid en patientgruppe, som ikke er tilstrækkeligt behandlede, og som derfor kunne have mere gavn af yderligere behandling med fx oral azacitidin end den resterende gruppe af patienter, som er tilstrækkeligt behandlede med kemoterapi.

Medicinerådet har ønsket subgruppeanalyser af OS og RFS for både de ca. 15 % af patienter, som samlet set kun har modtaget én enkelt behandling med kemoterapi og for de resterende 85 %, som samlet set har modtaget to eller flere behandlinger med kemoterapi. Medicinerådet ønsker med dette data at undersøge, om der er forskel på effekten af behandling med azacitidin mellem disse grupper.

Ansøger har fremsendt Kaplan-Meier-kurver for OS og RFS for tre grupperinger, som ikke helt svarer til det efterspurgte, men som opdeler patientpopulationen ud fra antallet af tidligere konsoliderende behandlingscykler. Kurverne kan ses herunder (Figur 15 og Figur 16) og repræsenterer patienter, som hhv. har fået ingen konsoliderende behandlinger, 1 konsoliderende behandling eller > 1 konsoliderende behandling.



Figur 15. Samlet overlevelse opdelt i subgrupper afhængig af antallet af tidligere cykler med konsoliderende kemoterapi



Figur 16. Relaps-fri overlevelse opdelt i subgrupper afhængig af antallet af tidligere cykler med konsoliderende kemoterapi

Hazard-ratioen for OS er lavest (HR=0,55 vs. HR=0,75) i den patientgruppe, som ikke har fået tidligere konsoliderende behandling, hvilket tyder på en større relativ overlevelsesgevinst i denne gruppe, som også i forvejen lever kortere uden aktiv behandling (placebo). Punktestimatet viser en forskel til fordel for azacitidin i alle tre patientgrupper stratificeret på antal konsoliderende behandlinger, som opnår statistisk signifikans for RFS, men ikke for OS hos patienter som har fået konsoliderende behandling, hvilket formentlig skyldes manglende statistisk styrke.

Ansøger har medsendt data, der kigger yderligere ind i de forskellige kombinationer af antal tidligere induktionsbehandlinger og konsoliderende behandlinger, Tabel 10. Data viser, at punktestimatene peger i retning af, at der ses en gevinst ved behandling med azacitidin for alle subgrupper. Der ses ikke et entydigt mønster for, at azacitidin har bedre effekt jo færre tidligere behandlinger, patienten har modtaget, idet der ses en tilsvarende effekt i patienter, som samlet set kun har fået én tidligere behandling, og de patienter, som har fået mest mulig behandling (≥ 2 induktioner og ≥ 1 konsolideringer). Subgruppeanalyserne er også generelt begrænsede af, at der lav statistisk styrke for de enkelte analyser.

Tabel 10. Samlet overlevelse og relaps-fri overlevelse for forskellige kombinationer af antal tidlige induktionsbehandlinger og konsoliderende behandling

	Onureg N = 238		Placebo N = 234		Onureg vs. placebo HR [95% CI]
	n (%)	Median [95% CI]	n (%)	Median [95% CI]	
Relapse-free survival (RFS), months					
1 induction, no consolidation	38 (16%)	10.4 [7.7, 25.1]	35 (15%)	3.9 [1.9, 4.9]	0.47 [0.27, 0.82]
1 induction, 1 consolidation	84 (35%)	9.8 [7.0, 11.1]	81 (35%)	5.0 [4.0, 7.6]	0.82 [0.58, 1.17]
1 induction, ≥ 2 consolidations	59 (25%)	13.0 [7.7, 21.1]	78 (33%)	6.1 [4.6, 7.7]	0.56 [0.37, 0.85]
≥ 2 inductions, no consolidation	14 (6%)	4.2 [1.9, 8.4]	7 (3%)	2.7 [0.4, 9.2]	0.66 [0.24, 1.81]
≥ 2 inductions, ≥ 1 consolidation	43 (18%)	12.9 [6.1, 46.1]	33 (14%)	4.4 [2.0, 7.5]	0.58 [0.33, 1.01]
Overall survival (OS), months					
1 induction, no consolidation	38 (16%)	29.3 [13.4, 45.3]	35 (15%)	10.8 [6.2, 15.7]	0.48 [0.28, 0.82]
1 induction, 1 consolidation	84 (35%)	19.4 [14.3, 24.8]	81 (35%)	15.0 [12.2, 24.3]	0.91 [0.64, 1.29]
1 induction, ≥ 2 consolidations	59 (25%)	28.6 [17.6, 36.6]	78 (33%)	16.6 [11.6, 27.0]	0.76 [0.49, 1.17]
≥ 2 inductions, no consolidation	14 (6%)	16.2 [8.9, 37.2]	7 (3%)	11.6 [3.1, NR]	0.90 [0.31, 2.61]
≥ 2 inductions, ≥ 1 consolidation	43 (18%)	36.0 [17.9, 47.2]	33 (14%)	14.2 [8.5, 22.3]	0.49 [0.28, 0.86]

95% CI = 95% confidence interval; HR = hazard ratio; OS = overall survival; RFS = relapse-free survival.

OS and RFS estimates were derived using Kaplan-Meier methods and compared for Onureg vs. placebo using a log-rank test. Hazard ratios and 95% CIs were generated using a stratified Cox proportional hazards model.

Source: Wei et al. (2020a).]

Medicinerådets vurdering

Data tyder desuden på, at der kan opnås en gevinst ved behandling med oral azacitidin både hos patienter, som har fået konsoliderende behandling, og hos patienter, som ikke har. Medicinerådet vurderer, at data tyder på, at patienter, som ikke har fået konsoliderende behandling, kan have en større relativ overlevelsesgevinst ved at få azacitidin end patienter, som har fået konsoliderende behandling. Vurderingen er forbundet med betydelig usikkerhed, da analysen ikke har tilstrækkelig statistisk styrke til at finde en reel forskel.

Subgruppeanalyse vedr. målbar restsygdom (measurable residual disease)

Vedligeholdelsesbehandling med azacitidin gives til patienter, som har opnået komplet remission, og hvor en andel af patienterne ikke nødvendigvis har brug for mere behandling, idet at de, selv uden behandling, ikke vil få et relaps. Risikoen for tilbagefald antages at hænge sammen med, hvor dyb en remission patienterne opnår. Komplet remission opdeles i CR og CRi, men CR kan yderligere opdeles i komplet remission med eller uden målbar restsygdom hhv. MRD-positive og MRD-negative. Patienter, som er MRD-negative, har ingen målbar restsygdom tilbage og har dermed den bedste prognose med hensyn til relaps og overlevelse. I QUAZAR AML-001 blev MRD målt centralt ved flow cytometry med et panel bestående af 22 cellemarkører med en tærskelværdi ≥ 0.1 % for MRD-positivitet.

Subgruppe-analyser stratificeret på MRD-status ved screening var prædefineret, mens MRD-status i løbet af studiet var et eksplorativt endepunkt.

Baseret på en klinisk vurdering er der en bekymring for at behandle patienter, som måske ville have været i vedvarende komplet remission uden behandling med oral azacitidin, da behandlingen også medfører bivirkninger, patienten ellers kunne have været foruden. Dette er mest aktuelt for patienter uden målbar restsygdom, som dermed er MRD-negative efter endt kemoterapi. Medicinrådet ønsker derfor at undersøge, om der forskel i effekten af behandling med azacitidin for patienter, som er henholdsvis MRD-positive og MRD-negative ved baseline.

Ansøger har på Medicinrådets forespørgsel indsendt subgruppeanalyser, der belyser effekt af behandling med azacitidin hos patienter, som er hhv. MRD-positive eller MRD-negative ved screening. Resultater for subgrupperne er ligeledes rapporteret [13].

I alt 44 % (n = 103) og 51 % (n = 116) var MRD-positive ved screening i hhv. oral azacitidin- og placeboarmen. Der var ingen betydende forskelle i baseline karakteristika mellem patienter, som var MRD-positive og MRD-negative.

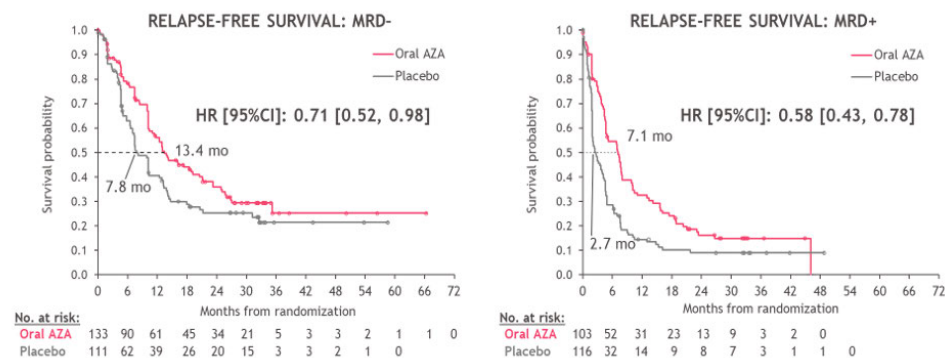
KM-kurver for OS og RFS i de to subgrupper kan ses herunder for det seneste data cut-off ved opfølgningstid på 51,7 måneder for OS og 42,1 måneder for RFS.



Figur 17. Kaplan-Meier kurver over samlet overlevelse (OS) for patienter som var hhv. MRD-negative og MRD-positive

Patienter, som var MRD-negative, havde en median OS på [redacted] måneder med oral azacitidin sammenlignet med [redacted] måneder ved placebo behandling [redacted]

Patienter, som var MRD-positive, havde en median OS på [redacted] måneder ved behandling med oral azacitidin sammenlignet en median OS på [redacted] måneder med placebobehandling [redacted]



AZA, azacitidine; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; mo = months; MRD = measurable residual disease; No = number.

Source: Roboz et al. (2020).

Figur 18. Kaplan-Meier kurver over relapsfri overlevelse (RFS) for patienter som var hhv. MRD-negative og MRD-positive

Patienter, som var MRD-negative, havde en median RFS på 13,4 måned med oral azacitidin sammenlignet med 7,8 måneder ved placebobehandling (HR, 0,71 [95 % CI, 0,52-0,98]).

Patienter, som var MRD-positive, havde en median RFS på 7,1 måneder ved behandling med oral azacitidin sammenlignet median RFS på 2,7 måneder med placebobehandling (HR: 0,58 [95 % CI, 0,43-0,78]).

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at data tyder på, at behandling med azacitidin giver en større relativ gevinst vurderet ved hazard ratioen for OS og RFS for patienter, som er MRD-positive ved baseline end for patienter, som er MRD-negative.

Data viser også, at af patienter, som er MRD-negative ved baseline, er der ca. 30 %, som overlever længere end 4 år i placebogruppen samtidig med, at der er ca. 25 %, som stadig er relapsfri med placebo behandling efter 2-3 år. Tilsvarende data for de MRD-positive viser, at mindre end 20 % lever længere end 4 år i placebogruppen, og at kun ca. 10 % stadig er relapsfri med placebobehandling efter 2-3 år.

Ved at indføre behandling med azacitidin til MRD-negative behandles en større andel af patienter, som ikke havde brug for behandlingen, end hvad der er tilfældet i den MRD-positive gruppe.

Der kan ikke påvises en statistisk signifikant effekt på overlevelse for patienter, der er MRD-negative ved baseline. Dette skyldes formentlig en lav statistisk styrke til at finde en effekt, som er af mindre størrelsesorden. For både MRD-positive og MRD-negative ses en signifikant effekt på RFS, omend effektestimatet på HR er lavere for de MRD-negative.

Som man også kan se, er der betydelig forskel i patienternes prognose afhængig af, om de er MRD-positive eller MRD-negative ved baseline. Patienter, som er MRD-positive, har en kort restlevetid på median ca. 14 måneder med placebobehandling, mens MRD-

negative lever ca. dobbelt så længe med placebobehandling. Samtidig er de MRD-positive kun relapsfri i median 2,7 måneder med placebo behandling sammenlignet med 7,1 måneder for de MRD-negative.

Medicinerådet kan ikke med sikkerhed vurdere, om der er forskel i effekt baseret på MRD-status, og ej heller hvor stor denne forskel evt. måtte være, da studiet ikke har været designet til at undersøge dette. Baseret på data og klinisk erfaring er det Medicinerådets vurdering, at der forventeligt vil være større gavn af azacitidinbehandlingen for de MRD-positive, samt at man for denne gruppe ikke i samme grad risikerer at overbehandle en større del af patienter, som selv uden aktiv behandling ville have overlevet i mere end 5 år.

2.7 Sammenligning af sikkerhed

Uønskede hændelser er opgjort som TEAE, dvs. enhver uønsket hændelse, som opstår under behandling uafhængigt af, om den vurderes relateret til lægemidlet ej.

Flere patienter oplevede uønskede hændelser med azacitidin, herunder også uønskede hændelser grad 3-4 (azacitidin 72 % vs. placebo 63 %) og alvorlige uønskede hændelser (33,5 % vs. 25,3 %) [14].

Uønskede hændelser af grad 3-4, som var relateret til behandling, sås hos hhv. 47,9 % og 23,2 % med azacitidin og placebo, og uønskede hændelser, relateret til behandlingen af alle grader, sås hos henholdsvis 89,8 % vs. 50,5 %.

De mest hyppige hændelser ved behandling med azacitidin var gastrointestinale hændelser (kvalme, opkast og diarré) som hhv. 65 %, 60 % og 50 % oplevede i en eller anden grad. Tilsvarende tal for placebo var 24 %, 10 % og 21 %. Hæmatologiske hændelser som neutropeni, trombocytopeni og anæmi blev oplevet af hhv. 44 %, 33 % og 20 % ved behandling med azacitidin. Tilsvarende tal for placebo var 26 %, 27 % og 18 % [14].

Den mest hyppige alvorlige hændelse var infektioner.

Uønskede hændelser førte til dosisreduktion og ophør med behandling i flere patienter, som blev behandlet med azacitidin vs. placebo (dosisreduktion: 15,7 % vs. 2,6 %; behandlingsophør 13,1 % vs. 4,3 %) [14].

Behandlingstiden med azacitidin var mediant dobbelt så lang som med placebo (median 12 cykler vs. 6 cykler), og data for uønskede hændelser bør vurderes ud fra denne betragtning.

Se bilag 9.1 for en oversigt over bivirkningsfrekvenser og typer.

Medicinerådets vurdering

Der er flere betydende bivirkninger ved oral azacitidin sammenlignet med placebo. De gastrointestinale bivirkninger kan være meget generende for patienterne, men er sjældent alvorlige. De hæmatologiske bivirkninger kan potentielt være alvorlige og indlæggelseskrævende. Da der er tale om vedligeholdelsesbehandling efter opnået remission,

vil man komme til at behandle nogle patienter, som ikke ville have fået sygdomstilbagefald uanset behandling med azacitidin. I denne situation vil man være mindre tilbøjelig til at acceptere en stor bivirkningsbyrde sammenlignet med fx remissionsinducerende behandling.

2.8 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Studiet QUAZAR AML-001 har overordnet set lav risiko for bias, hvad angår de objektive effektmål; relapsfri overlevelse og overlevelse. Blindingen kan være udfordret af, at over halvdelen af patienterne oplever kvalme, opkast og diarré, hvilket ikke ses i samme grad for komparator. Dette kan have en indflydelse på patienternes opfattelse af egen livskvalitet og oplevede bivirkninger, hvis de tror, at de får aktiv behandling. Da datagrundlaget kun består af et enkelt studie, er det behæftet med usikkerhed. Medicinrådet finder det bemærkelsesværdigt, at dataindsamlingen er foregået på 148 sites i 23 lande. Dette betyder, at enkelte sites kun vil have haft meget få patienter igennem. Det er uvist, om det har en betydning for studieresultatet.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse, der sammenligner azacitidin med behandlingsfri observation (placebo). Behandlingen gives som vedligeholdelsesbehandling til patienter med AML, som har opnået komplet remission (CR eller CRi) og ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Dette svarer overens med den forventede kliniske anvendelse og komparator i den kliniske vurdering og det pivotale fase 3-studie QUAZAR AML-001 (placebo + BSC).

I den sundhedsøkonomiske model tages der ikke højde for at nogle subgrupper af patienter kan have større gavn af behandling end andre, da der ikke foreligger sikker evidens for, at effekten er klinisk relevant forskellig mellem de enkelte subgrupper. Medicinrådet vurderer derfor, at ITT-populationen, svarende til EMAs indikation, er mest anvendelig i den sundhedsøkonomiske model.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en livslang tidshorisont på 30 år, da patienterne i gennemsnit var 68 år ved studiestart.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

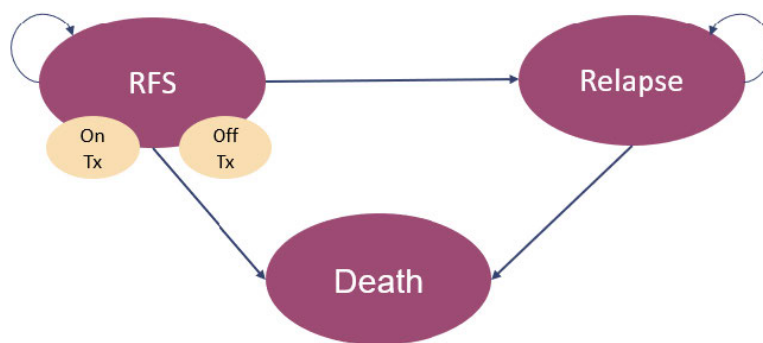
Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer ansøgers valgte tidshorizont, da analysens tidshorizont er så lang, at alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem azacitidin og behandlingsfri observation er opfanget. Dette indebærer, at forlængelse af tidshorizonten ikke vil påvirke resultaterne i betydelig grad. Medicinerådet accepterer desuden ansøgers valgt. analyseperspektiv og diskontering.

3.2 Metode, model og antagelser

Ansøger har benyttet en *partitioned survival* model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALY forbundet med behandling med azacitidin sammenlignet med behandlingsfri observation. Ansøgers model består af tre stadier: relapsfri, relaps og død. Se Figur 19 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet relapsfri, som er opdelt i med eller uden behandling for patienterne, som modtager azacitidin. Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patientens tid i det relapsfri stadium bestemmes ud fra RFS-data fra QUAZAR AML-001. Fra det relapsfri stadium kan patienten bevæge sig videre til relapsstadiet og til stadiet død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i relapsstadiet, estimeres ud fra RFS- og OS-data fra QUAZAR AML-001, som den andel af patienter, der hverken befinder sig i det relapsfri stadium eller stadiet død. Fra relapsstadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadium død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra QUAZAR AML-001.

Modellen har en cykluslængde på 28 dage, hvilket svarer til cykluslængden for behandling med oral azacitidin. Ansøger benytter *half-cycle correction*.



RFS = relapse-free survival; Tx = treatment.

Figur 19. Beskrivelse af modelstrukturen

Idet opfølgningen i QUAZAR AML-001-studiet er kortere end den anvendte tidshorizont i modellen, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata, hvilket er beskrevet i afsnit 2.6.

Udover effektmålene, OS og RFS, er det også nødvendigt med et estimat for behandlingsvarigheden (*time on treatment*). Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for azacitidin på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør fra QUAZAR AML-001 ved data cut-

off fra september 2020 ved 51,7 måneders median opfølgning. Kaplan-Meier-data for behandlingslængden er tilstrækkeligt modent, hvorfor data kan anvendes direkte uden ekstrapolering. Kaplan-Meier-kurven for behandlingslængden er præsenteret i Figur 20. Det resulterer i en gennemsnitlig behandlingslængde på [REDACTED] for azacitidin. I komparatorarmen gives ingen aktiv behandling.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende valg af model og estimering af behandlingsvarigheden. Tabel 11 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, RFS og OS, som benyttes i Medicinerådets hovedanalyse.

Tabel 11. Gennemsnitlig varighed af behandling, RFS og OS i modellen, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	RFS [måneder]	OS [måneder]
Oral azacitidin	[REDACTED]	25,6 (2,1 år)	[REDACTED]
Behandlingsfri observation (placebo)	Ingen aktiv behandling	19,6 (1,6 år)	[REDACTED]

Note: Relapsfri overlevelse (RFS), samlet overlevelse (OS).

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I QUAZAR AML-001 blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet for azacitidin og placebo med det generiske instrument EQ-5D-3L. HRQoL blev indsamlet for 225 patienter (94,5 %) i azacitidin-gruppen og 217 (92,7 %) i placebogruppen fra baseline og indtil relaps. Der er derfor ikke indsamlet HRQoL data efter relaps.

Ansøger vælger at anvende behandlingsspecifikke værdier for helbredsrelateret livskvalitet. I henhold til Medicinerådets metodevejledning har ansøger konverteret data fra EQ-5D-3L til EQ-5D-5L, hvorefter HRQoL er bestemt baseret på de danske præferencevægte [15]. De anvendte værdier er ligeledes aldersjusteret jf. Medicinerådets metodevejledning for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder. De estimerede gennemsnitlige HRQoL for azacitidin og

placebo for patienter, der er i RFS, er præsenteret i Tabel 12. Ansøger har ikke inkluderet reduktion i patientens livskvalitet i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+, da ansøger antager, at disse er inkluderet i de behandlingsspecifikke værdier.

Da der ikke blev indsamlet HRQoL efter behandlingsophør i QUAZAR AML-001, benytter ansøger litteraturbaseret værdier til at informere om HRQoL i sygdomsstadiet relaps. Ansøger anvender et studie, der estimerer HRQoL i patienter med AML fra 210 individer i den generelle britiske befolkning via metoden Time-Trade Off (TTO) [16]. TTO-metoden anvendes til at udlede HRQoL, som afspejler længden af den resterende forventede levetid, som en person kan være klar til at opgive for at undgå at forblive i en dårligere sundhedstilstand. De gennemsnitlige værdier for azacitidin og placebo for patienter, der er i relaps, er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. Estimeret helbredsrelateret livskvalitet for azacitidin og behandlingsfri observation

Sygdomsstadie	Azacitidin	Behandlingsfri observation	Kilde
Relapsfri	0,889	0,899	QUAZAR AML-001
Relaps	0,510	0,510	Joshi et al. (2019) [16]

I forbindelse med stamcelletransplantation inkluderer ansøger et estimat for fald i livskvalitet for at tage højde for den midlertidige reduktion i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med en stamcelletransplantation. Hertil anvender ansøger et studie af Matza et al. (2019) [17], der undersøger faldet i livskvalitet hos patienter med AML. Matza et al. fandt at en stamcelletransplantation medførte et fald i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet på 0,21, hvortil ansøger antager, at patienternes livskvalitet vil være reduceret i 28 dage.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. estimering af HRQoL for patienter, der er relapsfri, baseret på EQ-5D-5L med danske præferencevægte. Medicinrådet bemærker dog, at de anvendte værdier for både azacitidin og placebo fra QUAZAR AML-001 er på niveau med livskvaliteten for den generelle befolkning i samme aldersgruppe. Medicinrådet bemærker, at patienternes livskvalitet generelt ikke vil forventes at være helt på niveau med den generelle befolkning, da patienterne forventes at være påvirket af deres sygdoms- og tidligere behandlingsforløb med kemoterapi i den efterfølgende tid. En overestimering af livskvaliteten vil givet den længere tid i det relapsfri stadie for patienter, der modtager azacitidin, medføre en overestimering af de inkrementelle QALY forbundet med azacitidin-behandling. Usikkerheden vedr. livskvalitet i det relapsfri stadie har derfor betydning for analysens resultat.

Medicinrådet vælger at præsentere en følsomhedsanalyse, hvor livskvaliteten for det relapsfri stadie nedjusteres for at illustrere usikkerhedernes betydning for analysens resultat. I mangel på anvendelige referenceværdier vælger Medicinrådet at nedjustere

værdierne med en arbitrær værdi på 10 % for både azacitidin og behandlingsfri observation (følsomhedsanalyse 3) .

Fald i livskvalitet vedr. uønskede hændelser blev ikke inkluderet separat i den sundhedsøkonomiske analyse, da ansøger anvender behandlingsspecifikke HRQoL baseret på studiedata. Dermed antages det, at bivirkningernes påvirkning af livskvalitet er opfanget af de anvendte spørgeskemaer, som er udfyldt af patienter dag 1 i hver cyklus. Medicinrådet forventer dog, at livskvaliteten i azacitidin-armen vil være lavere, når der er taget højde for bivirkninger. Medicinrådet bemærker, jf. afsnit 2.7, at der er flere betydende bivirkninger ved azacitidin sammenlignet med placebo, hvoraf specielt gastrointestinale bivirkninger kan være meget generende for patienterne. Dette synes ikke at være opfanget i QUAZAR AML-001, da forskellen på livskvalitet mellem azacitidin og placebo kun er på 0,01. Som beskrevet i afsnit 2.6.4 er livskvalitet målt på dag 1 i hver cyklus, hvilket kan underestimere bivirkningernes indflydelse på livskvaliteten, fordi azacitidin gives på dag 1-14 efterfulgt af behandlingspause dag 14-28. Medicinrådet vælger derfor at præsentere en følsomhedsanalyse, hvor kun værdien for azacitidin i det relapsfri stadie nedjusteres med en arbitrær værdi på 5 % i den tid, hvor patienter modtager behandling (følsomhedsanalyse 4).

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af HRQoL i relapsstadiet. Medicinrådet vurderer ligeledes, at der er usikkerhed vedr. livskvaliteten i relapsstadiet, da ansøger anvender værdier fundet i litteraturen. Den anvendte HRQoL i relaps-stadiet er ikke baseret på EQ-5D, hvorfor sammenligningen mellem stadierne RFS og relaps er vanskelig. Samtidig er studiet af Joshi et al et vignette-studie, hvor raske individer bedes forholde sig til beskrivelser af sygdomsstadier og efterfølgende vurdere livskvaliteten for patienter i de forskellige sygdomsstadier. Derfor er værdierne anvendt i RFS og værdierne anvendt i relapsstadiet svære at sammenligne, da livskvaliteten ikke er opgjort på samme måde. Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinrådet dog, at patienterne oplever et stort fald i deres livskvalitet i forbindelse med relaps, da patienter oplever udtalt træthed, risiko for infektioner samt angst for den øgede risiko for at dø.

Usikkerheden ved livskvaliteten i relapsstadiet er af mindre betydning for analysens resultat, da patienternes tid i relapsstadiet ikke forventes at være påvirket betydeligt af behandling med oral azacitidin. For at illustrere betydningen af livskvaliteten i relapsstadiet, vælger Medicinrådet at præsentere en følsomhedsanalyse, hvor estimatet varieres med +/- 10 % for både azacitidin og behandlingsfri observation (følsomhedsanalyse 5).

Ansøger inkluderer fald i livskvalitet i forbindelse med stamcelletransplantation. Jf. afsnit 2.2.1 vurderer Medicinrådet, at andelen af patienter, der vil blive tilbudt stamcelletransplantation, vil være uafhængigt af, om der tidligere er givet vedligeholdelsesbehandling med azacitidin. Medicinrådet ekskluderer derfor fald i HRQoL for patienter, der modtager stamcelletransplantation, i Medicinrådets hovedanalyse, da andelen af patienter, der vil få stamcelletransplantation tilbudt, forventes at være ens mellem azacitidin og behandlingsfri observation.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved azacitidin sammenlignet med behandlingsfri observation. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, efterfølgende behandling og patient- og transportomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger og omkostninger til BSC

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doseringen for azacitidin anvendt i ansøgers analyse er beskrevet i afsnit 2.5, og derudover antager ansøger en relativ dosisintensitet (RDI) på [REDACTED] for azacitidin baseret på QUAZAR AML-001. Ansøger antager, at alle patienter på azacitidin vil modtage præmedicinering med et kvalmestillende middel gennem hele behandlingsforløbet. Ansøger antager derfor, at patienterne præmedicineres med 8 mg ondansetron oralt hver 12. time på dag 1-5 hver 4. uge.

Derudover antager ansøger, at alle patienter, der får relaps, modtager best supportive care (BSC), hvoraf ansøger antager, at 40 % får hydroxycarbamid, 30 % får ciprofloxacin, 5 % får posaconazol, 10 % får fluconazol og 30 % får tranexamsyre. Ansøger antager ikke, at der er forskel i BSC mellem patienter, der modtager azacitidin og patienter uden aktiv behandling. Patienterne modtager også blodtransfusioner, hvor andelen af patienter, der modtager røde blodlegemer og blodpladetransfusioner i relapsstadiet er baseret data fra QUAZAR AML-001.

Dosering hver 4. uge:

- Hydroxycarbamid: 40 mg/kg peroralt dagligt i 7 dage
- Ciprofloxacin: 500 mg peroralt to gange dagligt i 7 dage
- Posaconazol: 200 mg peroralt dagligt i 21 dage
- Fluconazol: 400 mg peroralt som enkelt dosis
- Tranexamsyre: 1000 mg intravenøst dagligt i 21 dage.

For lægemidler doseret efter kropsvægt antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 74,4 kg baseret på QUAZAR AML-001.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger og dosisintensitet for azacitidin, da Medicinerådet forventer at se en lignende praksis i Danmark. Alle patienter i relapsstadiet forventes, uanset tidligere behandling med azacitidin, at modtage BSC i form af svampemiddel, antibiotika, cytostatika og oral antifibrinolytika. Medicinerådet vurderer ligeledes, at der ikke vil være forskel i andelen af patienter, der modtager blodtransfusioner, og at ca. 80 % af alle patienter vil have behov for blodtransfusioner i relapsstadiet. Det er dog individuelt, hvor ofte patienterne modtager blodtransfusioner.

Da der ikke antages at være forskel i behandlingspraksis mellem azacitidin og behandlingsfri observation, ekskluderer Medicinrådet omkostningerne til BSC og blodtransfusioner i Medicinrådets hovedanalyse. Medicinrådet er i denne forbindelse opmærksom på, at den gennemsnitlige tid i relapsstadiet i Medicinrådets hovedanalyse er ca. halvanden måned længere for patienter, der behandles med azacitidin, sammenlignet med patienter i behandlingsfri observation. Samtidig varierer tidspunktet for relaps med ca. et halvt år i gennemsnit, hvorfor diskontering af omkostninger vil have en marginal betydning. Medicinrådet vurderer dog, at dette har minimal betydning for analysens resultat.

Ansøger antager, at alle patienter, der modtager azacitidin, har en behandlingsperiode på 14 dage efterfulgt af en behandlingsfri periode på 14 dage. I QUAZAR AML-001 kunne patienter dosiseskaleres til en behandlingsperiode på 28 dage, hvis de havde tilbagefald med 5-15 % blaster i det periferale blod eller knoglemarv. Som beskrevet i afsnit 2.5 vurderer Medicinrådet, at patienter, som er kandidater til dosiseskalering, kun i sjældne tilfælde vil blive opdaget, da man ikke rutinemæssigt screener for blast % i knoglemarv i dansk klinisk praksis. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers antagelse vedr. en behandlingsperiode på 14 dage for alle patienter, der modtager azacitidin.

Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 13.

Tabel 13. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (januar 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Azacitidin	300 mg	7 stk.	████████	Amgro
	200 mg	7 stk.	████████	Amgro
Ondansetron	8 mg	30 stk.	██████	Amgro

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til monitorering af patienterne, stamcelle transplantation og terminale omkostninger. Da azacitidin og ondansetron administreres oralt, har ansøger ikke inkluderet administrationsomkostninger.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering bestående af lægekonsultationer og knoglemarvsbiopsier i form af 2021-DRG-takster. Baseret på input fra klinikerne antager ansøger, at patienter, uanset behandling eller sygdomsstadie, vil have én lægekonsultation pr. cyklus (28 dage). Samtidig antager ansøger, at patienter, der er i behandling med azacitidin, vil få en knoglemarvsbiopsi ca. hver 4. måned, mens patienter, der er relapsfri og ikke i behandling med azacitidin, vil få foretaget en knoglemarvsbiopsi ca. hver 6. måned.

Omkostninger til stamcelletransplantation

Ansøger inkluderer omkostning til stamcelletransplantation til den andel af patienter, der modtog stamcelletransplantation i QUAZAR AML-001. På baggrund af data fra

QUAZAR AML-001 antager ansøger, at 6,3 % modtager stamcelletransplantation ved relaps efter behandling med azacitidin, og at 13,7 % modtager stamcelletransplantation efter behandlingsfri observation.

Enhedsomkostningen for en stamcelletransplantation er baseret på 2021 DRG-taksten for allogene stamcelletransplantation på 659.974 DKK (26MP22: Allogene stamcelletransplantation).

Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer terminale omkostninger for alle patienter for at tage højde for de øgede omkostninger til pleje, som patienterne modtager i forbindelse med de sidste måneder inden død. Den terminale omkostning er baseret på 2021 DRG-taksten for malign hæmatologisk sygdom på 43.901 DKK (17MA01: Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år).

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. monitorering af patienter, der behandles med azacitidin. Patienterne forventes at have ét rutinemæssigt besøg hver 4. uge for at monitorere for udviklingen af neutropeni og knoglemarvsbiopsi ca. hver 4. måned. Medicinrådet vurderer, at patienter i behandlingsfri observation kun vil have ét rutinemæssigt besøg på hospitalet hver 3. måned frem for ansøgers vurdering, som var en månedlig konsultation.

Der findes ingen retningslinjer for, hvor ofte patienterne skal have foretaget en knoglemarvsbiopsi. Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. knoglemarvsbiopsi for patienter, der er relapsfri. Dog vurderes patienterne kun at modtage knoglemarvsbiopsi rutinemæssigt i maksimalt to år, hvorefter patienter kun får foretaget knoglemarvsbiopsi ved mistanke om relaps. Ligesom behandling med BSC for patienter, der er i relapsstadiet, vælger Medicinrådet ligeledes at ekskludere omkostninger til rutinemæssig monitorering inkl. knoglemarvsbiopsi for patienter med relaps. Disse omkostninger vil være ens uanset tidligere behandling med azacitidin og har derfor minimal betydning for analysens resultat.

Anvendte ressourceforbrug for monitorering kan ses i Tabel 14, og enhedsomkostningerne kan ses i Tabel 15. Medicinrådet opdaterer alle 2021 DRG-takster til 2022 DRG-takster.

Tabel 14. Ressourceforbrug til monitorering pr. cyklus (28 dage)

	Azacitidin		Behandlingsfri observation
	RFS: På behandling	RFS: Ingen behandling	RFS
Lægekonsultation	1,00	0,33	0,33
Knoglemarvsbiopsi	0,25	0,17	0,17

Tabel 15. Enhedsomkostninger til monitorering

	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-2022
Lægekonsultation	3.225	17MA98
Knoglemarvsbiopsi	12.984	17PR01

Ligesom for fald i livskvalitet i forbindelse med stamcelletransplantation, vælger Medicinrådet at ekskludere omkostninger til stamcelletransplantation i Medicinrådets hovedanalyse, da Medicinrådet antager, at andelen af patienter, der vil få stamcelletransplantation tilbudt, vil være uafhængig af tidligere behandling med azacitidin.

Medicinrådet ekskluderer ligeledes terminale omkostninger i Medicinrådets hovedanalyse, da omkostninger til terminal pleje vurderes at være inkluderet i omkostninger til rutinemæssig monitorering, BSC og blodtransfusion, som er ens i begge arme.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling relateret til alle bivirkninger af grad 3-4, som forekom i minimum 5 % af patienterne i QUAZAR AML-001. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandlingen af bivirkningerne, hvortil ansøger differentierer mellem, om patienterne kræver indlæggelse og ambulant behandling. De inkluderede bivirkninger kan ses i Tabel 16.

Tabel 16. Rapporterede bivirkningsfrekvenser fra QUAZAR AML-001

	Azacitidin	Behandlingsfri observation
Neutropeni	41,1 %	23,6 %
Trombocytopeni	22,5 %	21,5 %
Anæmi	14,0 %	12,9 %
Febril neutropeni	11,4 %	7,7 %
Diarre	5,1 %	1,3 %
Opkastning	3,0 %	0,0 %
Kvalme	2,5 %	0,4 %
Udmattelse	3,0 %	0,9 %

Medicinrådets vurdering

Ansøger antager, at kun 5 % af patienterne, der oplever diarré og opkast, kræver indlæggelse. Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinrådet, at langt de fleste af patienterne,

der oplever diarré og opkast af grad 3+, kræver indlæggelse, idet de har behov for akut behandling. Medicinrådet ændrer derfor andelen af patienter, der kræver indlæggelse, til 95 % for bivirkningerne diarré og opkast i Medicinrådets hovedanalyse.

Som enhedsomkostning for indlæggelser anvender ansøger flere DRG-takster, der dækker over kortere besøg, hvor patienterne maksimalt er på hospitalet i under 12 timer. Medicinrådet vælger derfor at ændre disse DRG-takster, så DRG-taksterne for indlæggelser som minimum har et trimpunkt på over 1 døgn, se Tabel 17. Samtidig anvender ansøger en DRG-takst for ambulante besøg på 285 DKK, hvilket Medicinrådet vurderer er en meget lav enhedsomkostning for et ambulante besøg. Medicinrådet udskifter derfor enhedsomkostningen til 2022 DRG-taksterne 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) og 06MA98 (MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til hhv. 3.225 DKK og 2.358 DKK. Medicinrådet opdaterer alle 2021 DRG-takster til 2022 DRG-takster.

Anvendte fordeling mellem indlæggelser eller ambulante besøg og enhedsomkostninger dertil kan ses i Tabel 17.

Tabel 17. Anvendte enhedsomkostninger til bivirkninger

	Indlæggelse	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-2022	Ambulant behandling	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-2021
Neutropeni	0 %	42.568	17MA01	100 %	3.225	17MA98
Trombocytopeni	5 %	42.568	17MA01	95 %	3.225	17MA98
Anæmi	0 %	42.568	17MA01	100 %	3.225	17MA98
Febril neutropeni	95 %	42.568	17MA01	5 %	3.225	17MA98
Diarré	95 %	6.756	06MA11	5 %	2.358	06MA98
Opkastning	95 %	6.756	06MA11	5 %	2.358	06MA98
Kvalme	0 %	6.756	06MA11	100 %	2.358	06MA98
Udmattelse	5 %	6.756	06MA11	95 %	2.358	06MA98

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager på baggrund af data fra QUAZAR AML-001, at 53,4 % modtager efterfølgende behandling ved relaps efter behandling med azacitidin, og at 66,7 % modtager efterfølgende behandling efter behandlingsfri observation. Ansøger antager her, at

patienter vil modtage behandling med enten lav-dosis cytarabin, s.c azacitidin, decitabin eller daunorubicin + cytarabin.

Dosering hver 4. uge:

- Lav-dosis cytarabin: 20 mg subkutant hver 12. time på dag 1-10 samt præmedicinering med 300 mg allopurinol peroralt dagligt
- Azacitidin: 75 mg/m² dagligt subkutant på dag 1-7 samt præmedicinering med 8 mg ondansetron oralt hver 12. time på dag 1-7 og 300 mg allopurinol peroralt dagligt
- Decitabin: 20 mg/m² dagligt intravenøst på dag 1-5 samt præmedicinering med 8 mg ondansetron oralt hver 12. time på dag 1-5 og 300 mg allopurinol peroralt dagligt
- Daunorubicin + cytarabin: 60 mg/m² daunorubicin intravenøst på dag 1-3 dage i kombination med 200 mg/m² cytarabin intravenøst på dag 1-7. Hertil præmedicinering med 8 mg ondansetron oralt hver 12. time på dag 1-7, 0,5 mg dexamethason oralt hver 12. time på dag 1-7 og 300 mg allopurinol peroralt dagligt.

For lægemidler doseret efter legemsoverfladearealet (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig BSA på 1,85 m² baseret på QUAZAR AML-001.

Ansøger baserer behandlingens længde for de efterfølgende behandlinger på minimum eller maksimum antal cyklusser som præsenteret i produktresuméet for hvert lægemiddel. For lav-dosis cytarabin, hvor der ikke er listet en behandlingsvarighed i lægemidlets produktresumé, anvender ansøger data fra ekstern litteratur. Andele af patienter, der modtager de forskellige efterfølgende behandlinger, og behandlingsvarighed er præsenteret i Tabel 18.

Tabel 18. Ansøgers antagelse vedr. andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling og behandlingsvarighed

	Azacitidin	Behandlingsfri observation	Gennemsnitlig behandlingslængde	Kilde
Lav-dosis cytarabin	14,3 %	10,7 %	4 cyklusser af 28 dage	[18]
Azacitidin (s.c.)	8,4 %	15,4 %	6 cyklusser af 28 dage	[19]
Decitabin	4,6 %	6,8 %	4 cyklusser af 28 dage	[20]
Daunorubicin + cytarabin	26,1 %	33,8 %	2 cyklusser af 28 dage	[21]

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til efterfølgende behandling. Hertil antager ansøger, at alle behandlinger, der administreres intravenøst eller subkutant, kræver et administrationsbesøg på hospitalet. Ansøger anvender 2021 DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, DRG-takster 2021), svarende til 3.203 DKK som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet forventer, at andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling, vil være ens, uanset om patienterne har modtaget oral azacitidin eller behandlingsfri observation. Medicinrådet vurderer, at ca. 80 % af relaps-patienterne modtager efterfølgende behandling. De resterende *patienter*, der ikke tilbydes efterfølgende behandling, vil modtage palliativ behandling i form af behandling med BSC og blodtransfusion.

Størstedelen af patienterne, der er progredieret på azacitidin, vil modtage højdosis kemoterapi (40 %), mens en mindre gruppe vil modtage lav-dosis cytarabin. Enkelte patienterne kan også modtage azacitidin s.c, men det vil ikke være et oplagt valg ved relaps på en oral formulering af samme aktive stof. For patienter, der ikke har modtaget oral azacitidin, vil størstedelen af patienterne (40 %) også modtage højdosis kemoterapi, mens de resterende vil modtage azacitidin s.c. og lavdosis cytarabin . Medicinrådets antagelser om fordelingen af efterfølgende behandling kan ses i Tabel 19.

Højdosis kemoterapi består af flere behandlingsmuligheder, hvoraf en kombination af fludarabin, cytarabin, human granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) og idarubicin, kaldet FLAG-Ida, primært anvendes. FLAG-Ida anvendes til at estimere omkostningerne til højdosis kemoterapi i efterfølgende behandlingslinje. FLAG-Ida doseres hver 4. uge som 300 µg filgrastim dagligt som s.c. på dag 0-6, 2000 mg/m² cytarabin dagligt som i.v. på dag 1-5, 30 mg/m² fludarabin dagligt som i.v. på dag 1-5 og 8 mg/m² idarubicin dagligt som i.v. på dag 3-5. Hertil antages en behandlingsvarighed på 2 cyklusser af 28 dage.

Tabel 19. Medicinrådets antagelse vedr. andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling

	Azacitidin	Behandlingsfri observation
Lavdosis cytarabin	35 %	25 %
Azacitidin (s.c.)	5 %	15 %
FLAG-Ida	40 %	40 %

Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne til efterfølgende behandling fra AIP til SAIP, se Tabel 20.

Table 20. Applied drug prices for subsequent treatment, SAIP (January 2022)

Drug	Strength	Packaging size	Price [DKK]	Source
Cytarabine	100 mg/ml	10 ml	████	Amgro
Azacitidine (s.c.)	25 mg/ml	4 ml	████	Amgro
Fludarabine	25 mg/ml	2 ml	████	Amgro
Filgrastim	30 ME/0,5 ml	2,5 ml	████	Amgro
Idarubicin	10 mg	1 stk.	████	Amgro
Allopurinol	300 mg	100 stk.	████	Amgro
Ondansetron	8 mg	30 stk.	████	Amgro

3.4.5 Patient costs

Patient costs are estimated on the basis of administration- and monitoring visits at the hospital and include the patient's effective time at the hospital, waiting time and transport time.

The applicant uses a unit cost for patient time at 179 DKK per hour and transport costs at 100 DKK per visit, cf. the Medical Board's valuation of unit costs.

Medical Board's assessment

The Medical Board accepts the applicant's assumptions regarding patient costs.

3.5 Summary of changes from applicant's analysis to the Medical Board's main analysis

The Medical Board has made changes to the applicant's main analysis. The changes are listed in Table 21.

Table 21. Differences between applicant's analysis and the Medical Board's main analysis

Assumptions	Applicant	Medical Board	Justification
Included costs	Drug costs	Drug costs	Section 3.4.2
	Hospital costs	Hospital costs	
	Side effect costs	Side effect costs	
	Costs of subsequent treatment	Costs of subsequent treatment	

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
	Patient- og transport-omkostninger Terminalomkostninger	Patient- og transport-omkostninger	
Parametriske funktioner for RFS	Spline-model med 1 knudepunkt på odds skalaen	Generaliseret gamma	Afsnit 2.6.2
Parametriske funktioner for OS	Spline-model med 1 knudepunkt på odds skalaen	Generaliseret gamma	Afsnit 2.6.2
Justering af OS og RFS for azacitidin	Ved hazardfunktionen	Ved andel af patienter i RFS/live	Afsnit 2.6.2
Andel af patienter, der modtager efterfølgende behandling			Afsnit 3.4.4
Intervention:	53,4 %	80,0 %	
Komparator:	66,7 %	80,0 %	
Omkostninger og helbredsrelateret livskvalitet forbundet med stamcelletransplantation	Inkluderet	Ikke inkluderet	Afsnit 3.4.2
Omkostninger til rutinemæssig monitorering, BSC og blodtransfusion for patienter i relapsstadiet	Inkluderet	Ikke inkluderet	Afsnit 3.4.1 og afsnit 3.4.2

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af azacitidin til 0,45 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1,8 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 4,1 mio. DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med behandlingsfri observation, diskonterede tal

	Azacitidin	Behandlingsfri observation	Forskel
Lægemiddelomkostninger	████████	█	████████
Hospitalsomkostninger	121.828	46.333	75.495
Efterfølgende behandling	████████	████████	████████
Patientomkostninger	6.665	2.561	4.104
Totale omkostninger	████████	████████	████████
Totale leveår	3,61	3,04	0,57
Totale QALY	2,50	2,04	0,45

Inkrementelle omkostninger per vundet leveår	Beregnet med SAIP: ██████████ DKKX Beregnet med AIP: 3.252.700 DKK
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: ██████████ DKKX Beregnet med AIP: 4.067.494 DKK

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Desuden udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor den parametriske fordeling, anvendt til ekstrapolering af RFS og OS, varieres, og hvor livskvaliteten i RFS-stadiet og relapsstadiet varieres. Følsomhedsanalyserne omfatter de parametre, som Medicinrådet vurderer er mest usikre eller som har stor indflydelse på resultatet. De konkrete usikkerheder er beskrevet nærmere i hhv. afsnit 2.6.2, 2.6.3 og 3.3. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 23.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		0,45	[REDACTED]	[REDACTED]
1. Ekstrapolering af RFS og OS	RFS og OS for både azacitidin og behandlingsfri observation ekstrapoleres med en spline-model med 1 knudepunkter på odds skalaen	0,46	[REDACTED]	[REDACTED]
2. Justering af RFS- og OS-kurven for azacitidin	RFS og OS for azacitidin justeres, så risikoen for død eller relaps ikke kan overstige behandlingsfri observation	0,68	[REDACTED]	[REDACTED]
3. HRQoL i det relapsfri stadie	HRQoL i det relapsfri stadie for azacitidin og behandlingsfri observation reduceres med 10 %	0,41	[REDACTED]	[REDACTED]
4. HRQoL i det relapsfri stadie for azacitidin	HRQoL i det relapsfri stadie for azacitidin reduceres med 5 %	0,39	[REDACTED]	[REDACTED]
5. HRQoL i relapsstadiet	HRQoL i relapsstadiet varieres med +/-10 %	+10 %: 0,46 -10 %: 0,45	+10 %: [REDACTED] -10 %: [REDACTED]	+10 %: [REDACTED] -10 %: [REDACTED]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
				-10 %: ██████████ ██████████

Da lægemiddelprisen på azacitidin er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for azacitidin i Figur 21.



Figur 21. ICER ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på azacitidin beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

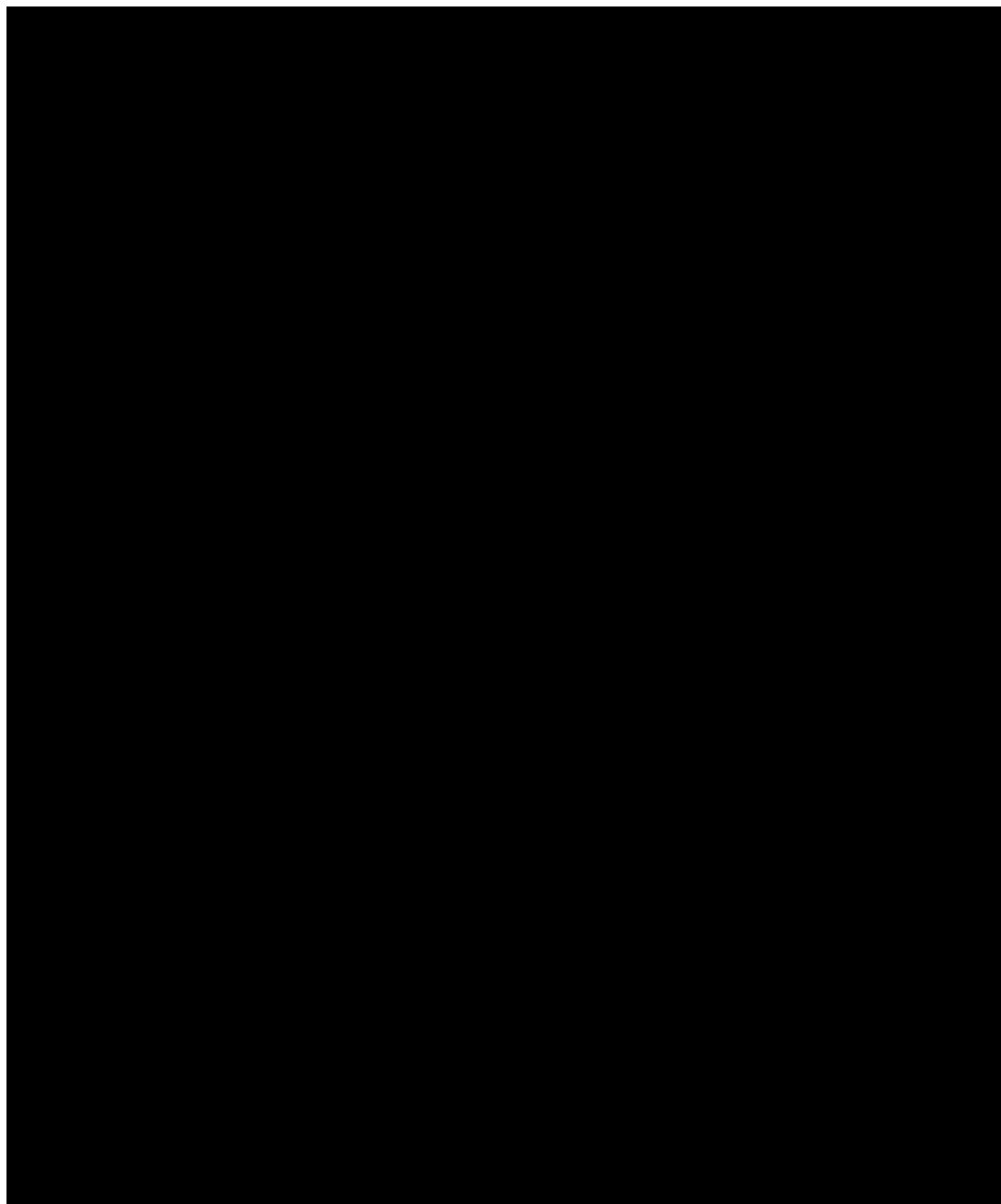
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes plausible sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte konkrete punkt-estimer. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre OS, RFS og HRQoL. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Bilag 9.2.

En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i Figur 22. Figur 23 præsenterer sandsynligheden for, at azacitidin vil være omkostningseffektivt givet forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY, baseret på resultaterne præsenteret i Figur 22.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder såsom valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering af samlet overlevelse og relapsfri overlevelse. Da antagelser omkring ekstrapolering har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af

PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser, hvor disse usikkerheder belyses.



Figur 23. Cost-effectiveness acceptability curve for azacitidin

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 40 patienter om året vil være kandidater til behandling med azacitidin. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at azacitidin vil have et markedsoptag på 50 % i år 1 stigende til 70 % i år 2 og 80 % fra år 3.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalget er blevet konsulteret i forhold til patientantal, hvis azacitidin anbefales som mulig standardbehandling, og hvis azacitidin ikke anbefales. Fagudvalget estimerer, at ca. 40 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med azacitidin til den pågældende indikation. Da patienterne på nuværende tidspunkt ikke har en aktiv vedligeholdelsesbehandling, forventer Medicinerådet, at langt størstedelen af patienterne vil starte på behandling med azacitidin, hvis azacitidin anbefales. Medicinerådet øger derfor markedsoptaget til 90 % fra år 1.

Se patientantallet og markedsoptaget for azacitidin i Tabel 24.

Tabel 24. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Azacitidin	36	36	36	36	36
Behandlingsfri observation	4	4	4	4	4
Anbefales ikke					
Azacitidin	0	0	0	0	0
Behandlingsfri observation	40	40	40	40	40

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af azacitidin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 25. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 49,5 mio. DKK i år 5.

Tabel 25. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5. Diskussion

Vurderingen er baseret på et head-to-head studie hvor oral azacitidin sammenlignes med placebo. Behandling med oral azacitidin giver en median overlevelsesgevinst på ■■■■■ sammenlignet med placebo. Den største forskel i overlevelsen ses omkring medianen. Efter 3 år er der ■■■■■ flere i live med azacitidin behandling sammenlignet med placebo. Behandling med azacitidin forbedrer den relapsfri overlevelse med median 5,3 måneder (3,1-7,5), og efter 2 år er der 9 %-point (1-17) flere patienter, som er relapsfri ved behandling med azacitidin sammenlignet med placebo.

Subgruppeanalyser af patienter med og uden målbar restsygdom ved baseline viser, at den største gevinst af vedligeholdelsesbehandling med oral azacitidin på RFS og OS ses hos de MRD-positive patienter. Da patienter, som er MRD-negative, har en bedre prognose uden behandling, vil man i denne patientgruppe risikere at behandle flere som kunne have undværet vedligeholdelsesbehandling.

Medicinerådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med azacitidin i forhold til behandlingfri observation. I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinerådet finder mest sandsynlig, estimerer Medicinerådet, at behandling med azacitidin giver en QALY-gevinst på 0,45 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. ■■■■■ DKK. Dette resulterer i en ICER på ca. ■■■■■ DKK.

De inkrementelle omkostninger drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til oral azacitidin, som gives indtil relaps, samtidig med at QALY-gevinsten (0,45 QALY) næsten udelukkende skyldes, at azacitidin forsinket tiden til relaps. QALY-gevinsten består derfor næsten udelukkende af ekstra tid i det relapsfri stadie, hvor livskvaliteten er målt til at være tilsvarende livskvaliteten i den generelle befolkning.

Estimaterne for QALY-gevinsten er dog behæftet med stor usikkerhed, særligt i forhold til fremskrivning af overlevelsesdata udover studiets opfølgningstid for patienter behandlet med azacitidin. Medicinerådets hovedanalyse estimerer, baseret på en klinisk vurdering, et mere konservativt estimat for andelen af langtidsoverlevende med azacitidin end ansøgers tilgang. Hvis ansøgers tilgang til fremskrivning af overlevelsesdata anvendes, således at patienter, der modtager azacitidin, ikke kan have en højere hazard end patienter, der er i behandlingfri observation, resulterer det i en større QALY gevinst og en ICER på ca. ■■■■■ DKK.

Den estimerede livskvalitet i det relapsfri stadie virker høj, da patienterne forventes at være påvirket af deres sygdoms- og tidligere behandlingsforløb med kemoterapi i den efterfølgende tid, samtidig med at behandling med azacitidin også medfører bivirkninger. En nedjustering på 10 % af den estimerede værdi for livskvaliteten i det relapsfri stadie vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK. Da Medicinrådet benytter EQ-5D-5L og danske præferencevægte, er der meget begrænsede muligheder for at perspektivere de observerede tal for livskvalitet. Det skyldes, at denne kombination er relativ ny, og at der derfor ikke findes publicerede normalt for sygdomspopulationen.

Vurderingen af livskvalitet er usikker, fordi det stammer fra forskellige kilder i stadierne relapsfri og relaps. Data stammer hhv. fra det kliniske studie QUAZAR AML-001 i det relapsfri stadie og et vignette-studie af Joshi et al., der opgør livskvaliteten for patienter med AML i relapsstadiet [16]. Hvis den estimerede værdi for livskvalitet i relapsstadiet varieres med +/- 10 %, varieres de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY med hhv. ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK. Dette har en mindre betydning for analysens resultat, fordi patienternes tid i relapsstadiet ikke er meget forskellig.

De observerede bivirkninger kan være generende for patienter, herunder særligt de gastrointestinale bivirkninger. Dette giver dog ikke tydeligt udslag i livskvaliteten for patienterne ved de anvendte spørgeskemaer i studiet, hvor der ikke sås nogen forskel mellem studiearmene. Dette kan tyde på, at bivirkningernes betydning muligvis ikke er opfanget tilstrækkeligt i spørgeskemaerne, da livskvalitet blev målt på dag 1 i hver cyklus, mens azacitidin gives på dag 1-14, efterfulgt af behandlingspause på dag 14-28. En nedjustering på 5 % af den estimerede værdi for livskvalitet i relapsfri-stadiet for azacitidin vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK.

6. Referencer

1. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2017;31(1):63–76.
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):934–46.
3. Cancer.dk. Cancer.dk. 2021.
4. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram www.rkkp.dk. Dansk Akut Leukæmi Database & Myelodysplastisk Syndrom Database National årsrapport 2017. 2018.
5. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukemi (AML). 2015.
6. RKKP's Videncenter. Dansk Akut Leukæmi Database & Myelodysplastisk Syndrom Database Årsrapport 2020. 2021.
7. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Onureg. 2021.
8. Kliniske Retningslinjer Kræft A leukæmi gruppen. Behandling af patienter der lider af akut myeloid leukæmi (AML). 2022.
9. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2526–37.
10. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4642–9.
11. Roboz GJ, Döhner H, Pocock C, Dombret H, Ravandi F, Jang JH, et al. Oral azacitidine preserves favorable level of fatigue and health-related quality of life for patients with acute myeloid leukemia in remission: results from the phase 3, placebo-controlled QUAZAR AML-001 trial. *Haematologica.* 2021;106(12):3240–4.
12. Cella D, Eton DT, Lai J-S, Peterman AH, Merkel DE. Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(6):547–61.
13. Roboz GJ, Ravandi F, Wei AH, Dombret H, Thol F, Voso MT, et al. Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independent of measurable residual disease status. *Blood.* 2022;
14. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report - Onureg. 2021;

15. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Heal Econ Heal Policy* 2021 194. 2021;19(4):579–91.
16. Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia : A Time Trade - off Study. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(1):85–92.
17. Matza LS, Deger KA, Howell TA, Koetter K, Yeager AM, Hogge D, et al. Health state utilities associated with treatment options for acute myeloid leukemia (AML). *J Med Econ*. 2019;22(6):567–76.
18. Alberta Health Services (2019). Clinical Practice Guideline: Acute Myeloid Leukemia. LYHE-006 Version 6.
19. Fonseca de Souza Rolim MH. Vidaza - Summary of product characteristics. *Int Law Ballast Water*. 2009;183–226.
20. Fonseca de Souza Rolim MH. Dacogen - Summary of product characteristics. *Int Law Ballast Water*. 2009;183–226.
21. Fonseca de Souza Rolim MH. Vyxeos liposomal - Summary of product characteristics. *Int Law Ballast Water*. 2009;183–226.

7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard <i>Overlæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Marianne Tang Severinsen <i>Professor, Overlæge, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Jan Maxwell Nørgaard <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mönch <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kim Dalhoff <i>Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Ikke deltaget i denne vurdering</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
<i>Ikke deltaget i denne vurdering</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
<i>Kan ikke udpege</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af

Sammensætning af fagudvalg

Mette Kudsk Brink
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3.sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	15. juni 2022	Godkendt af Medicinrådet.

9. Bilag

9.1 Overblik over sikkerhedsdata

Table 2. Adverse Events That Occurred in at Least 10% of Patients in Either Group.*

Event	CC-486 (N = 236)		Placebo (N = 233)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	231 (98)	169 (72)	225 (97)	147 (63)
Nausea	153 (65)	6 (3)	55 (24)	1 (<1)
Vomiting	141 (60)	7 (3)	23 (10)	0
Diarrhea	119 (50)	12 (5)	50 (21)	3 (1)
Neutropenia	105 (44)	97 (41)	61 (26)	55 (24)
Constipation	91 (39)	3 (1)	56 (24)	0
Thrombocytopenia	79 (33)	53 (22)	63 (27)	50 (21)
Fatigue	70 (30)	7 (3)	45 (19)	2 (1)
Anemia	48 (20)	33 (14)	42 (18)	30 (13)
Asthenia	44 (19)	2 (1)	13 (6)	1 (<1)
Pyrexia	36 (15)	4 (2)	44 (19)	1 (<1)
Arthralgia	32 (14)	2 (1)	24 (10)	1 (<1)
Abdominal pain	31 (13)	2 (1)	16 (7)	0
Upper respiratory tract infection	31 (13)	1 (<1)	32 (14)	0
Decreased appetite	30 (13)	2 (1)	15 (6)	2 (1)
Cough	29 (12)	0	39 (17)	0
Febrile neutropenia	28 (12)	27 (11)	18 (8)	18 (8)
Back pain	28 (12)	3 (1)	23 (10)	2 (1)
Leukopenia	25 (11)	18 (8)	19 (8)	14 (6)
Pain in extremity	25 (11)	1 (<1)	12 (5)	0
Dizziness	25 (11)	0	21 (9)	0
Headache	23 (10)	0	26 (11)	1 (<1)
Peripheral edema	21 (9)	0	24 (10)	1 (<1)

* Adverse events were evaluated from the date of the first dose of CC-486 or placebo through 28 days after the last dose. Events were coded according to preferred terms from the *Medical Dictionary of Regulatory Activities*, version 22, and were graded with the use of the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Patients are counted only once for multiple events within each preferred term.

Table 18. QUAZAR AML-001: summary of treatment-emergent adverse events (safety population)

TEAE category	Onureg (n = 236)	Placebo (n = 233)
≥ 1 TEAE, n (%)	231 (97.9)	225 (96.6)
≥ 1 Serious TEAE, n (%)	79 (33.5)	59 (25.3)
≥ 1 treatment-related serious TEAE, n (%)	22 (9.3)	5 (2.1)
≥ 1 Grade 3 or 4 TEAEa, n (%)	169 (71.6)	147 (63.1)
≥ 1 Treatment-related grade 3 or 4 TEAE, ^a n (%)	113 (47.9)	54 (23.2)
≥ 1 TEAE leading to death, n (%)	9 (3.8)	4 (1.7)
≥ 1 TEAE leading to dose reduction, n (%)	37 (15.7)	6 (2.6)
≥ 1 TEAE leading to dose interruption, n (%)	102 (43.2)	40 (17.2)
≥ 1 TEAE leading to dose reduction and interruption, n (%)	24 (10.2)	3 (1.3)
≥ 1 TEAE leading to study treatment discontinuation, n (%)	31 (13.1)	10 (4.3)

AML = acute myeloid leukaemia; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

^a Graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.

Notes: AML relapse, as defined by MedDRA high-level group term leukaemias, is excluded. TEAEs include adverse events that started between the first dose date and up to 28 days after the last dose date of study treatment.

Source: Wei et al. (2020)¹⁸; Celgene data on file (2020)⁸⁹

Table S5. Serious treatment-emergent adverse events reported in ≥1% of patients in either treatment arm

Preferred term	CC-486	Placebo
	N = 236	N = 233
≥1 serious TEAE, n (%)	79 (33)	59 (25)
Febrile neutropenia	16 (7)	9 (4)
Pneumonia	9 (4)	7 (3)
Pyrexia	5 (2)	1 (0.4)
Cellulitis	4 (2)	1 (0.4)
Sepsis	4 (2)	5 (2)
Influenza	3 (1)	0
Diarrhea	3 (1)	0
Back pain	3 (1)	0
Atrial fibrillation	3 (1)	0
Cholecystitis	3 (1)	2 (1)
Anemia	2 (1)	3 (1)
Thrombocytopenia	2 (1)	3 (1)

TEAEs coded using MedDRA version 22.0. A patient is counted only once for multiple events within preferred term/system organ class.
MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event.

9.2 Oversigt over variable inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Body surface area	Normal
Cost to treat AEs - No Active Therapy	Gamma
Cost to treat AEs - Onureg	Gamma

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Cost of end of life care (one-time cost)	Gamma
Disease management costs - Relapse - No Active Therapy	Gamma
Disease management costs - Relapse - Onureg	Gamma
Subsequent therapy costs - No Active Therapy	Gamma
Subsequent therapy costs - Onureg	Gamma
Disease management costs - RFS off treatment - No Active Therapy	Gamma
Disease management costs - RFS off treatment - Onureg	Gamma
Disease management costs - RFS on treatment - No Active Therapy	Gamma
Disease management costs - RFS on treatment - Onureg	Gamma
Cost of stem cell transplant (SCT) procedure	Gamma
Per cycle treatment administration cost - No Active Therapy	Gamma
Per cycle treatment administration cost - Onureg	Gamma
% of Patients Receiving SCT - No Active Therapy	Beta
% of Patients Receiving SCT - Onureg	Beta
AE disutility - No Active Therapy	Normal
AE disutility - Onureg	Normal
Health state utility - Relapse	Beta
Health state utility - RFS off treatment	Beta
Health state utility - RFS on treatment	Beta
Total disutility per transplant procedure	Normal
Weight	Normal

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
% of patients receiving only one dose reduction of Onureg	Beta
% of patients receiving two dose reductions of Onureg	Beta
Onureg compliance (%)	Beta
Spline-Model Parameters	Cholesky Decomposition
Spline 1 Parameter 1	Cholesky Decomposition
Spline 1 Parameter 2	Cholesky Decomposition
Spline 1 Parameter 3	Cholesky Decomposition
Spline 1 Parameter 4	Cholesky Decomposition
Spline 1 Parameter 5	Cholesky Decomposition
Spline 1 Parameter 6	Cholesky Decomposition
Spline 2 Parameter 1	Cholesky Decomposition
Spline 2 Parameter 2	Cholesky Decomposition
Spline 2 Parameter 3	Cholesky Decomposition
Spline 2 Parameter 4	Cholesky Decomposition
Spline 2 Parameter 5	Cholesky Decomposition
Spline 2 Parameter 6	Cholesky Decomposition
Spline 3 Parameter 1	Cholesky Decomposition
Spline 3 Parameter 2	Cholesky Decomposition
Spline 3 Parameter 3	Cholesky Decomposition
Spline 3 Parameter 4	Cholesky Decomposition
Spline 3 Parameter 5	Cholesky Decomposition
Spline 3 Parameter 6	Cholesky Decomposition
Spline 4 Parameter 1	Cholesky Decomposition
Spline 4 Parameter 2	Cholesky Decomposition

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Spline 4 Parameter 3	Cholesky Decomposition
Spline 4 Parameter 4	Cholesky Decomposition
Spline 4 Parameter 5	Cholesky Decomposition
Spline 4 Parameter 6	Cholesky Decomposition
Spline 4 Parameter 7	Cholesky Decomposition
Spline 4 Parameter 8	Cholesky Decomposition
Spline 5 Parameter 1	Cholesky Decomposition
Spline 5 Parameter 2	Cholesky Decomposition
Spline 5 Parameter 3	Cholesky Decomposition
Spline 5 Parameter 4	Cholesky Decomposition
Spline 5 Parameter 5	Cholesky Decomposition
Spline 5 Parameter 6	Cholesky Decomposition
Spline 5 Parameter 7	Cholesky Decomposition
Spline 5 Parameter 8	Cholesky Decomposition
Spline 6 Parameter 1	Cholesky Decomposition
Spline 6 Parameter 2	Cholesky Decomposition
Spline 6 Parameter 3	Cholesky Decomposition
Spline 6 Parameter 4	Cholesky Decomposition
Spline 6 Parameter 5	Cholesky Decomposition
Spline 6 Parameter 6	Cholesky Decomposition
Spline 6 Parameter 7	Cholesky Decomposition
Spline 6 Parameter 8	Cholesky Decomposition