

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin til akut myeloid leukæmi (AML)

Handelsnavn	Mylotarg
Generisk navn	Gemtuzumab ozogamicin
Firma	Pfizer
ATC-kode	L01XC05
Virkningsmekanisme	Gemtuzumab ozogamicin er et antistoflægemiddelkonjugat, der binder til CD33-antigen på kræftcellen, herefter absorberes konjugatet, og calicheamicin frigøres og fører til celledød.
Administration/dosis	Intravenøs behandling. Induktion: 3 mg/m ² på dag 1, 4 og 7. Konsolidering: 3 mg/m ² på dag 1.
Forventet EMA-indikation	Mylotarg is indicated for combination therapy with daunorubicin (DNR) and cytarabine (AraC) for the treatment of patients age 15 years and above with previously untreated, de novo CD33-positive acute myeloid leukaemia (AML), except acute promyelocytic leukaemia (APL).
Godkendelsesdato	25. april 2018
Offentliggørelsesdato	26. april 2018
Dokumentnummer	18378
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Gemtuzumab ozogamicin.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2	7
3.3	Valg af effektmål.....	8
	Kritiske effektmål.....	9
	Vigtige effektmål	9
	Mindre vigtige effektmål	10
4	Litteratursøgning	11
5	Databehandling/analyse.....	12
6	Andre overvejelser	13
7	Referencer	14
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15

Forkortelser

AE:	<i>Adverse Event/Uønsket hændelse</i>
AML:	Akut myeloid leukæmi
AraC:	Cytarabin
ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval
CR:	<i>Complete Response</i> /komplet remission
CR _p	<i>Complete Response</i> /Komplet remission med residual thrombocytopeni
DNR	Daunorubicin
EFS:	<i>Event Free Survival</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
FLT3:	<i>Fms-Like Tyrosine Kinase 3</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITD:	<i>Internal Tandem Duplication</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
RR:	Relativ risiko
RFS:	<i>Relapse free survival</i>
SAE:	<i>Serious Adverse Event</i> /Alvorlig uønsket hændelse
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
TKD:	<i>Tyrosine Kinase Domain</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af gemtuzumab ozogamicin som mulig standardbehandling af patienter med akut myeloid leukæmi (AML). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende gemtuzumab ozogamicin modtaget den 23. marts 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning til at vurdere den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem gemtuzumab ozogamicin og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

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

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i udvalgte gener [2]. Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [3].

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

2.1 Nuværende behandling

Førstelingebehandling af voksne med AML kan opdeles i tre kategorier: 1) kurativ; 2) livsforlængende/palliativ; 3) understøttende behandling, hvoraf kun den kurative behandling vil blive omtalt yderligere. Kurativ behandling, som inkluderer intensiv kombinationskemoterapi, tilbydes godt halvdelen af alle nydiagnosticerede patienter baseret på alder, risici samt performancestatus [7]. I praksis betyder det, at ca. 90 % af alle AML-patienter < 60 år tilbydes intensiv kurativt intenderet kemoterapi, mens kun få patienter > 60 år behandles kurativt, da det helbredende sigte falder brat over dekaderne.

Den kurative behandling opdeles i to faser: Induktionsfasen og konsolideringsfasen. I induktionsfasen gives der i Danmark 2 serier induktionskemoterapi for at genoprette normal bloddannelse og opnå komplet

remission (CR og CRp)¹. Første serie remissionsinduktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (3 + 10). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie induktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (3 + 8).

Hvis der opnås komplet remission (CR) evt. med ufuldstændig blodplade-recovery (CRp), indledes konsolideringsfasen, som indeholder forskellige behandlingstilbud:

Patienter, der tilbydes allogene transplantation, får som hovedregel yderligere mindst én serie kemoterapi, efter komplet remission er opnået, men ofte flere afhængigt af ventetid på stamcelletransplantation m.m. Som ved induktionsbehandlingen er der 3-4 ugers behandlingspause mellem kemoterapierne.

Patienter under 60 år, der ikke tilbydes allogene transplantation, konsolideres med 2 serier med højdosis cytarabin 3 g/m², hvor hver serie består af 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.

Patienter over 60 år, der ikke tilbydes allogene transplantation konsolideres med én behandlingsserie med højdosis cytarabin 2 g/m², 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.

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

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

2.2 Gemtuzumab ozogamicin

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

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

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

¹ CR defineret < 5 % knoglemarvsblaster og absolut neutrofil (ANC) > 1 x 10⁹ pr. L, trombocytter > 100 x 10⁹ pr. L. CR_p defineret som CR, men med residual trombocytopeni, dvs. trombocytter < 100 x 10⁹ pr. L.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Nydiagnosticerede patienter 15 år eller ældre med CD33-positiv AML som kan behandles med kurativt regime, og som ikke er FLT3-muterede.

Fagudvalget vil i vurderingen af gemtuzumab ozogamicin tage stilling til effekten baseret på den kromosomale og genetiske risikoprofil. Se i øvrigt afsnit 6 *Andre overvejelser*.

Intervention

Gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativt regime:

- Første serie induktionsbehandling: Cytarabin 200 mg/m²/dag, dag 1-7 + daunorubicin 60 mg/m², dag 1-3 + gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² på dag 1, 4 og 7.
- Evt. anden serie induktionsbehandling: Cytarabin 2 g/m², dag 1-3 + daunorubicin 60 mg/m², dag 1-2.

Herefter ved CR (evt. med ufuldstændig blodplade-recovery):

- Konsolideringsbehandling:
2 cyklusser: Cytarabin 2 g/m², dag 1-4 + daunorubicin 60 mg/m², dag 1 (1. konsolidering) eller dag 1 + 2 (2. konsolidering) + gemtuzumab (3 mg/m² på dag 1 i begge konsolideringscyklusser).

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

Komparator

Kurativt regime i Danmark.

Det kurative regime består af:

- Første serie induktionsbehandling består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (3 + 10).
- Evt. anden serie induktionsbehandling består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (3 + 8).

Herefter ved CR (evt. med CRp):

- Konsolideringsbehandling:
< 60 år (2 cyklusser): Højdosering cytarabin (3 g/m², dag 1, 3, og 5).
> 60 år (1 cyklus): Højdosering cytarabin (2 g/m², dag 1, 3, og 5).

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

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

2. *Hvad er den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin sammenlignet med standardbehandling til nydiagnosticerede patienter på 15 år eller ældre med CD33-positiv AML, som kan behandles indenfor kurativt regime, og som er FLT3-muterede?*

Population

Nydiagnosticerede patienter 15 år eller ældre med CD33-positiv AML, som kan behandles med kurativt regime, og som er FLT3-muterede.

Intervention

Gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativt regime:

- 1. Induktionsbehandling: Cytarabin 200 mg/m², dag 1-7 + daunorubicin 60 mg/m², dag 1-3 + gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² på dag 1, 4 og 7.

Evt. 2. induktionsbehandling: Cytarabin 2 g/m², dag 1-3 + daunorubicin 60 mg/m², dag 1-2.

Herefter ved CR (evt. med CRp):

- Konsolideringsbehandling (2 cyklusser): Cytarabine 2 g/m², dag 1-4 + daunorubicin 60 mg/m², dag 1 (1. konsolidering) eller dag 1 + 2 (2. konsolidering) + gemtuzumab (3 mg/m² på dag 1 i begge konsolideringscyklusser).

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

Komparator

Midostaurin² i tillæg til kurativt regime i Danmark.

² Anvendelsen af midostaurin i Danmark afventer på nuværende tidspunkt, at de kliniske retningslinjer opdateres med rekommandationer for anvendelse. Det bør derfor bemærkes, at administrationen af midostaurin, som beskrevet i protokollen, ikke er baseret på gældende praksis, men er et muligt scenarie for fremtidig brug baseret på dansk kurativt regime og brug af midostaurin i det pivotale studie [11].

Dette består af:

- Induktionsfase 2 cyklusser. Første serie induktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (3 + 10) + midostaurin (50 mg 2 x, dag 11-24). Anden serie induktion består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² ("3 + 8) + midostaurin (50 mg 2 x, dag 9-22).

Herefter ved CR:

- Konsolideringsbehandling:
< 60 år (2 cyklusser): Højddosis cytarabin (3 g/m², dag 1, 3, og 5) + midostaurin (50 mg 2 x, dag 6-19).
> 60 år (1 cyklus): Højddosis cytarabin (2 g/m², dag 1, 3, og 5) + midostaurin (50 mg 2 x, dag 6-19).

Herefter som monovedligeholdelse i 12 måneder:

- Midostaurin (50 mg 2 x, dag 1-28).

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

Effektmål

Se tabel 1.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse (mdr.)	En forskel i median på 4 måneder
			Andel patienter der overlever i 3 år	En forskel på 10 procentpoint
Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser	En forskel på 10 procentpoint
			Antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient	En forskel på 20 alvorlige uønskede hændelser pr. 100 patienter
Relapse free survival (RFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median RFS	En median forskel på 4 måneder

			Andel patienter uden relaps eller død efter 3 år	En forskel på 10 procentpoint
Komplet remission (CR)	<i>Vigtig</i>	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår CR	En forskel på 5 procentpoint
Livskvalitet	<i>Vigtig</i>	Helbredsrelateret livskvalitet	En forskel i EORTC-QLQ C-30: -Målt fra baseline til 3 måneder efter endt behandling	En forskel på 5 point
Transplantationsrelateret mortalitet	<i>Vigtig</i>	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der er døde opgjort ved dag 365 efter transplantation	En forskel på 10 procentpoint

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Alle effektmål, der er opgivet i tabel 1, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem gemtuzumab ozogamicin og komparator af både absolutte og relative værdier og vil blive vurderet i henhold til de mindste klinisk relevante forskelle og væsentlighedskriterierne som angivet i Medicinrådets metodehåndbog.

Data er ønsket for overlevelse op til 3 år. Ud fra den foreløbige ansøgning og publikationen af data er der overlevelse op til 2 år. Derfor vurderes det, at den samlede kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin baseres på en tidshorisont på 3 år, men hvis virksomheden kun kan levere data op til 2 år, er det den tidshorisont, fagudvalget baserer den kliniske merværdi på. Med mindre andet er angivet ovenfor, er de mindste klinisk relevante forskelle fastsat ud fra en forventet tidshorisont på 3 år, men fagudvalget ønsker at anvende de samme mindste klinisk relevante forskelle, såfremt vurdering bliver baseret på en opfølgningstid på 2 år.

Kritiske effektmål

Overlevelse (overall survival): Tid fra randomisering til død uanset årsag.

Overall survival er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i onkologiske studier, herunder akut myeloid leukæmi. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Fagudvalget finder det relevant at se på overlevelse udtrykt både som median overlevelse og som overlevelse efter 3 år. Tidshorisonten på 3 år er valgt, da man kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig indenfor dette tidsrum, samt at man indenfor dette tidsrum ved, om et evt. stamcelletransplantation har været succesfuld. Fagudvalget vurderer ikke, at en længere opfølgningstid vil bidrage med yderligere information. Såfremt data for 3 år ikke forefindes, kan ansøger indlevere data for 2 år.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-års overlevelse, mens 4 måneder er en klinisk relevant forskel i median overlevelse for denne patientgruppe.

Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4):

Alvorlige uønskede hændelser (SAE's), hvilket inkluderer bivirkninger, har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling. Gemtuzumab ozogamicin skal gives i tillæg til højdosis kemoterapi med høj toksicitet, hvorfor yderligere toksicitet som følge af gemtuzumab ozogamicin ikke er ønskelig. Fagudvalget vurderer derfor, at antal alvorlige uønskede hændelser inkluderes som et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker alvorlige uønskede hændelser opgjort som andel af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, og en forskel mellem grupperne på 10 %-point anses som klinisk relevant. Da patienternes sygdom og behandling er forbundet med mange uønskede hændelser, ønsker fagudvalget en opgørelse over antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes til en forskel mellem grupperne på 0,20 alvorlige uønskede hændelser pr. patient.

Da der ikke foreligger kliniske studier, der direkte sammenligner effekten af gemtuzumab ozogamicin og midostaurin, bør ansøger lave en vurdering af, om sammenligning af hændelsesfrekvenser og antal hændelser pr. patient kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, median opfølgningstid og dataindsamling. Overvejelser omkring dette skal indgå i den endelige ansøgning.

Vigtige effektmål

Relapse free survival (RFS):

Tid fra remission til relaps eller død uanset årsag. RFS er et mål for tid til tilbagefald af sygdom eller død for de patienter, der har opnået komplet remission. RFS udtrykker, hvor længe patienten er sygdomsfri efter en komplet remission og er derfor et vigtigt endepunkt, idet evt. transplantation er mulig i denne periode. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-års RFS, mens 4 måneder er en klinisk relevant forskel i median RFS for denne patientgruppe. Såfremt data for 3 år ikke forefindes, kan data for 2-års RFS anvendes. Den valgte tidshorisont på 3 år er valgt, da man kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig inden da, samt at man på dette tidspunkt ved, om et evt. stamcelletransplantation har været succesfuld

Komplet remission (CR og CR_p):

Komplet remission (CR) og komplet remission med residual thrombocytopeni (CR_p) giver mulighed for, at den enkelte patient kan blive kureret for sin sygdom, evt. kan tilbydes stamcelletransplantation. Derfor er dette vurderet som et vigtigt effektmål. CR defineres som en normalisering af blodværdier, samt at der er mindre end 5 % blaster i knoglemarven. CR_p defineres som CR, men med residual thrombocytopeni ($< 100 \times 10^9$ pr. L). Ved nuværende dansk praksis opnår 70-75 procentpoint af denne patientpopulation CR. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår CR.

Livskvalitet:

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient. Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort 3 måneder efter endt behandling.

I vurdering af livskvalitet vil følgende instrumenter ligge til grund for vurderingen i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [10] eller EuroQol-5 Dimension [11]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, da vil vurderingen blive baseret på det instrument med højest prioritet (EORTC-QLQ C-30). EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global"

livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al., hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [10]. Den mindste klinisk relevante forskel er defineret som en forskel på 5 point mellem grupperne.

Transplantationsrelateret mortalitet:

Dette effektmål defineres som død efter stamcelletransplantation uden forudgående recidiv. Effektmålet vurderes at være vigtigt, da det belyser, om behandlingen forud for transplantationen har indflydelse på prognosen efter transplantation. Tidshorizonten på 365 dage er valgt, da alvorlige transplantationskomplikationer såsom veno-okklusiv sygdom og *graft-versus-host* sygdom vil være indtruffet på dette tidspunkt. Ved nuværende behandling dør ca. 20 % efter transplantation. En forskel på 10 procentpoint vurderes at være klinisk relevant.

Mindre vigtige effektmål

Event free survival (EFS): Tid fra randomisering til tidspunktet hvor sidste induktionsbehandling ikke giver anledning til CR (*induction failure*), relaps eller død, uanset årsag.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Gemtuzumab Ozogamicin, Mylotarg Midostaurin, Rydapt	Acute myeloid leukemia

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor

eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Studier med andre populationer end de her beskrevne ekskluderes, studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes. Studier, der har anvendt en anden dosering end den EMA-godkendte, ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt

syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Kurative kemoterapiregimer

Effekten af gemtuzumab ozogamicin undersøges i det pivotale fase 3 ALFA-0701-studie [9]. Fagudvalget vurderer, at det kurative regime anvendt i ALFA-studiet er sammenligneligt med det kurative regime anvendt i Danmark, og at data fra ALFA-studiet derfor kan anvendes til at besvare de respektive kliniske spørgsmål. Derudover har fagudvalget tidligere vurderet, at det kurative regime anvendt sammen med midostaurin er sammenligneligt med det kurative regime anvendt i Danmark [11]. Dette åbner op for muligheden for at udføre en indirekte sammenligning.

Behandlingseffekt baseret på risikostratificering

Fagudvalget ønsker i deres vurdering af den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin at kommentere på den kliniske effekt på baggrund af en inddeling af patienterne, baseret på deres cytogenetiske risikoprofil. Fagudvalget ønsker, at ansøger leverer data, der tillader en vurdering af, hvorvidt den cytogenetiske profil inddelt i stadierne: *favorable*, *intermediate* og *adverse* påvirker den kliniske effekt af gemtuzumab ozogamicin. Konkret ønskes data for CR, overall survival og relaps free survival, som angivet i afsnit 3.3. *Valg af effektmål*.

Patientgruppen 15-50 år

Fagudvalget har noteret sig, at ALFA-studiet kun inkluderer patienter mellem 50-70 år [9]. Da gemtuzumab ozogamicin imidlertid er godkendt til brug fra 15 år, ønsker fagudvalget indblik i det datagrundlag, som ligger til grund for, at godkendelsen også gælder populationen 15-50 år. Ansøger bedes bidrage med information omkring datagrundlaget for patienter 15-50 år i deres endelige ansøgning.

Transplantationsrate for de FLT3-muterede i ALFA-studiet

Fagudvalget ønsker en opgørelse over, hvor mange af de FLT3-muterede patienter i ALFA-studiet, som blev stamcelletransplanterede, fordelt på de to behandlingsgrupper (med og uden gemtuzumab ozogamicin).

Dosering

Gemtuzumab ozogamicin har haft et langt udviklingsforløb og *benefit-risk*-profilen anses af fagudvalget som værende følsom overfor den valgte dosering. Fagudvalget ønsker derfor kun at forholde sig til effekten baseret på kliniske studier, der undersøger netop den EMA-godkendte dosering, som angivet i de kliniske spørgsmål 1 og 2.

7 Referencer

1. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukemi (AML). 2015.
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):934–46.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Statistik om akut myeloid leukemi [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/akut-leukaemi-all-aml/statistik-akut-leukaemi/statistik-akut-myeloid-leukaemi/>.
4. Society. L and L. 2005-2011, Blood cancer 5-year survival rate [internet]. Tilgængelig fra: <http://www.lls.org/http%3A//llsorg.prod.acquia-sites.com/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics#Leukemia>
5. Akut Leukæmi Gruppen. Dansk Akut Leukæmi Database - Årsrapport 2016. 2016.
6. Juhl-Christensen C, Ommen HB, Aggerholm A, Lausen B, Kjeldsen E, Hasle H, et al. Genetic and epigenetic similarities and differences between childhood and adult AML. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(4):525–31.
7. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*. 2015;29(3):548–55.
8. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Ebert BL, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel Hartmut. *Blood*. 2017;129(4):424–48.
9. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508–16.
10. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
11. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454–64.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Thomas Linemann og Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlige) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)