

Baggrund for Medicinrådets  
anbefaling vedrørende  
gemtuzumab ozogamicin som  
mulig standardbehandling til  
akut myeloid leukæmi

Handelsnavn	Mylotarg
Generisk navn	Gemtuzumab ozogamicin
Firma	Pfizer
ATC-kode	L01XC05
Virkningsmekanisme	Gemtuzumab ozogamicin er et antistoflægemiddelkonjugat, der binder til CD33-antigen på kræftcellen, herefter absorberes konjugatet, og calicheamicin frigøres intracellulært og medfører celledød.
Administration/dosis	Gemtuzumab ozogamicin gives som intravenøs infusion over 30 minutter i tillæg til kurativt kemoterapiregime. I induktionsbehandling gives 3 mg/m <sup>2</sup> på dag 1, 4 og 7. I konsolideringsbehandling gives 3 mg/m <sup>2</sup> på dag 1.
EMA-indikation	Gemtuzumab ozogamicin er indiceret til kombinationsbehandling med daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC) til behandling af patienter på 15 år og derover med ubehandlet CD33-positiv akut myeloid leukæmi (AML), bortset fra akut promyelocyt leukæmi (APL)
Godkendelsesdato	30. januar 2019
Offentliggørelsesdato	30. januar 2019
Dokumentnummer	38338
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 8

#### **Om Medicinrådet:**

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

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

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

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

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 30. januar 2019.

## Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	3
2	Introduktion .....	3
2.1	Om indikationen .....	3
3	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering .....	3
4	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi .....	4
5	Høring .....	4
6	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	4
7	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed .....	4
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	5
9	Bilag.....	6

## 1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi som mulig standardbehandling til nydiagnosticerede patienter på mindst 15 år, der har CD33-positiv akut myeloid leukæmi og en favorabel eller intermediær cytogenetisk risikoprofil.

Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder for denne population.

Medicinrådet **anbefaler ikke** gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi som mulig standardbehandling til patienter med akut myeloid leukæmi, der har en ufavorabel cytogenetisk risikoprofil, da de ikke vurderes at have gavn af behandlingen.

Medicinrådet anbefaler, at man undersøger muligheden for hurtig cytogenetisk diagnostik, sådan at behandling med gemtuzumab ozogamicin undgås for patienter med ufavorabel cytogenetisk risikoprofil.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er, som følger:

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

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

## 2 Introduktion

### 2.1 Om indikationen

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, hvor symptomerne er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens. AML har et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af blodkræft. Patienter med AML har forskellig prognose baseret på kromosomændringer (cytogenetik) og dels mutationer i udvalgte gener. AML rammer oftest ældre personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år. Alder på diagnostetidspunktet er af afgørende betydning for prognosen.

## 3 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 23. marts 2018, og protokollen blev sendt til Pfizer den 25. april 2018.

Den endelige ansøgning blev modtaget den 14. november 2018, og Medicinrådet har gennemført vurderingen af gemtuzumab ozogamicin på 11 uger og 1 dag.

## 4 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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

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

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

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

Dog vurderes det, at der ikke er anledning til at tro, at gemtuzumab ozogamicin i tillæg til kurativ kemoterapi virker ringere overfor kurativ kemoterapi i den FLT3-positive population end i den samlede population.

## 5 Høring

Ansøger meddelte den 13. december 2018, at de ikke har kommentarer til kategoriseringen.

## 6 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med gemtuzumab ozogamicin er forbundet med meromkostninger per patient sammenlignet med standardbehandling. Den estimerede gennemsnitlige meromkostning per patient i AIP er på 280.042 DKK. Med den nuværende hastighed for diagnostik vil den cytogenetiske risikoprofil være kendt for ca. 20 % af patienterne ved opstart af behandling. Estimatet på 280.042 DKK er baseret på at patienter med kendt ufavorabel cytogenetik ikke opstartes i behandling med gemtuzumab ozogamicin, og at de øvrige patienter med ufavorabel cytogenetik ophører med behandlingen, så snart deres cytogenetik er kendt.

Amgros vurderer, at anbefaling af tisagenlecleucel som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 25-35 mio. DKK per år.

## 7 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

## 8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## 9 Bilag

### Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag for gemtuzumab ozogamicin
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for gemtuzumab ozogamicin
- 3) Høringssvar gemtuzumab ozogamicin
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin
- 5) Endelige ansøgning gemtuzumab ozogamicin
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med daunorubicin og cytarabin som mulig standardbehandling til patienter på 15 år eller ældre med tidligere ubehandlet, de novo CD33-positiv akut myeloid leukæmi. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	31-01-2019
Firma	Pfizer (ansøger)
Lægemiddel	Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)
Indikation	Kombinationsbehandling med daunorubicin og cytarabin til behandling af patienter på 15 år eller ældre med tidligere ubehandlet, de novo CD33-positiv akut myeloid leukæmi (AML, undtagen akut promyelocytisk leukæmi)

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med daunorubicin og cytarabin som mulig standardbehandling til nydiagnosticerede patienter 15 år eller ældre med CD33-positiv AML uden FLT3-mutation, som kan behandles med kurativt regime (P1)
- Amgros **kan ikke vurdere** forholdet mellem meromkostninger og den klinisk merværdi for gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med daunorubicin og cytarabin som mulig standardbehandling til nydiagnosticerede patienter 15 år eller ældre med CD33-positiv AML med FLT3-mutation, som kan behandles med kurativt regime (P2)



## Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) sammenlignet med de mulige komparatorer giver:

- **Lille klinisk merværdi** til patientpopulationen P1
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** til patientpopulation P2

Behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med daunorubicin og cytarabin til behandling af P1 er forbundet med meromkostninger sammenlignet med daunorubicin og cytarabin alene. Amgros vurderer, at forholdet mellem klinisk merværdi og omkostning **ikke** er acceptabelt.

Behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med daunorubicin og cytarabin sammenlignet med daunorubicin og cytarabin i kombination med midostaurin for P2 **kan ikke vurderes**, da Pfizer ikke har indsendt dokumentation for denne population.

Amgros har indgået en aftale med Pfizer om indkøb af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg).

## Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
<b>P1:</b> Nydiagnosticerede patienter 15 år eller ældre med CD33-positiv AML uden FLT3-mutation, som kan behandles med kurativt regime.	Daunorubicin og cytarabin i kombination	Lille klinisk merværdi	Lav evidens kvalitet	Ikke acceptabelt
<b>P2:</b> Nydiagnosticerede patienter 15 år eller ældre med CD33-positiv AML med FLT3-mutation, som kan behandles med kurativt regime.	Daunorubicin, cytarabin og midostaurin i kombination	Ikkedokumenterbar klinisk merværdi	Vurderer ikke evidens kvalitet	Kan ikke vurderes

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg). Fortages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

### Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med daunorubicin og cytarabin er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med daunorubicin og cytarabin alene for P1.

- Nydiagnosticerede patienter 15 år eller ældre med CD33-positiv AML uden FLT3-mutation, som kan behandles med kurativt regime

I tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) og komparatorer for de to patientpopulationer for en tidshorisont på 40 år.

Tabel 2: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger for P1, DKK, AIP.

	Mylotarg, DNR og AraC	DNR og AraC	Inkrementelle
Lægemiddelomkostninger	434.075 DKK	196.212 DKK	237.863 DKK
Hospitalsomkostninger	657.964 DKK	664.489 DKK	-6.525 DKK
Patientomkostninger	422.306 DKK	373.602 DKK	48.704 DKK
<b>Totale omkostninger</b>	<b>1.514.344 DKK</b>	<b>1.234.302 DKK</b>	<b>280.042 DKK</b>

### Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 27-35 mio. DKK for P1 per år.

### Kontrakt- og markedsforhold

Amgros har indgået en aftale med Pfizer, om køb af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg). Aftalen er gældende indtil 31. maj 2019. For P2 hvor komparator er midostaurin i tillæg til daunorubicin og cytarabin, vil det give en øget konkurrence, hvis gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) anbefales som mulig standardbehandling.

---

# GEMTUZUMAB OZOGAMICIN (MYLOTARG)

---

AKUT MYELOID LEUKÆMI

# OPSUMMERING

## Baggrund

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) er indiceret som kombinationsbehandling i tillæg til daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC) for (P1) ikke-FLT3-muterede patienter og i tillæg til DNR, AraC og midostaurin for (P2) FLT3-muterede, til behandling af patienter på 15 år eller ældre med tidligere ubehandlet, de novo CD33-positiv akut myeloid leukæmi. Ca. 125 patienter vil være kandidater til behandlingen af den ansøgte indikation per år, hvoraf ca. 30% vil have en FLT3-mutation. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Pfizer.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med kurativbehandlingsregime med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med daunorubicin og cytarabin for ikke-FLT3-muterede patienter.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med DNR og AraC sammenlignet med DNR og AraC alene.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) ca. 280.000 DKK per patient for patienter uden FLT3-mutation.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne per år for regionerne vil være ca. 35 mio. DKK første år og ca. 27 mio. DKK i år fem.

## Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med DNR og AraC er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandlingen med DNR og AraC alene. Meromkostningerne drives primært af prisen på gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg).

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
APL	Akut promyelocytisk leukæmi
AraC	Cytarabin
BSC	Bedste supportive care
CR	Komplet remission
CRp	Ufuldstændig blodplade-recovery
DKK	Danske kroner
DNR	Daunorubicin
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
FLT3-genet	FMS-rekateret tyrokinase 3
GVHD	Graft versus host disease
HSCT	Hæmatopoietisk stamcelletransplantation
OS	Overall survival
RFS	Relaps free survival
SPC	Summary of Product Characteristics

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	6
1.3.1 Komparator	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	11
2.1.3 Omkostninger	11
2.2 Følsomhedsanalyser	15

---

<b>3 Resultater</b>	<b>16</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	16
3.2 Amgros' hovedanalyse	16
3.2.1 Antagelser i Amgros' hovedanalyse	17
3.2.2 Resultat af Amgros' hovedanalyse	17
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	17

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>18</b>
4.1 Ansøgers estimater	18
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	18
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	19

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>20</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>21</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Pfizer
Handelsnavn:	Mylotarg
Generisk navn:	Gemtuzumab ozogamicin
Indikation:	Indiceret som kombinationsbehandling med daunorubicin og cytarabin til behandling af patienter på 15 år eller ældre med tidligere ubehandlet, de novo CD33-positiv akut myeloid leukæmi (AML, undtagen akut promyelocytisk leukæmi)
ATC-kode:	L01XC05

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	14-11-2018
Endelig rapport færdig:	08-01-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	55 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Pernille Winther Johansen</b> Line Brøns Jensen Lianna Christensen Louise Greve Dal Mark Friborg

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

# 1 BAGGRUND

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) er indiceret til kombinationsbehandling med daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC) til behandling af patienter på 15 år med tidligere ubehandlet, de novo CD33-positiv akut myeloid leukæmi (AML), bortset fra akut promyelocyt leukæmi (APL). Pfizer (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) og har den 14.11.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af AML for patienter på  $\geq 15$  år, som ikke tidligere er behandlet, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) som standard behandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analysen sammenlignes behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med DNR og AraC med kurativt regime som består af DNR og AraC alene for patienter uden FLT3-mutation og med midostaurin i tillæg til kurativt regime for patienter med FLT3-mutation.

## 1.2 Patientpopulation

AML er en akut livstruende form for blodkræft. Det er en heterogen sygdom med forskellige molekulærgenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i udvalgte gener(1). AML rammer oftest ældre personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit per år(2). Den nuværende behandling i kurativt regi inkluderer intensiv kombinationskemoterapi og tilbydes til ca. halvdelen af alle nydiagnosticerede patienter, baseret på alder, risici samt performancestatus. Målet med behandlingen er, at patienterne skal opnå komplet remission (CR). Patienter kan tilbydes alloge transplantation, hvorved de udgår af kombinationskemoterapien.

Patienter som har en mutation i et gen kaldet FMS-rekateret tyrokinase 3 (FLT3-genet) kan i tillæg til kurativt regime tilbydes den multitargeterede proteinkinasehæmmer midostaurin.

## 1.3 Behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)

### Indikation

Indiceret som kombinationsbehandling med daunorubicin og cytarabin til behandling af patienter på 15 år eller ældre med tidligere ubehandlet, de novo CD33-positiv AML, undtagen APL(3).

### Virkningsmekanisme

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) er et anti-CD33 monoklonalt antistof, som er konjugeret til det toksiske molekyle calicheamicin. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) virker terapeutisk ved at binde til leukæmiske celler, som udtrykker CD33 på celleoverfladen ( $> 80\%$  i patienter med AML), hvorefter det optages i cellen, hvor calicheamicin udøver sin toksiske effekt(4).

### Dosering

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) administreres intravenøst og anvendes i en dosis på  $3 \text{ mg/m}^2$  på dag 1, 4 og 7 i forbindelse med induktionsbehandling og  $3 \text{ mg/m}^2$  på dag 1 ved konsolideringsbehandling.

### 1.3.1 Komparator

**P1:** Medicinrådet har defineret komparator som kurativt regime for patienter uden FLT3-mutation.

**P2:** Medicinrådet har defineret komparator som midostaurin i tillæg til kurativt regime for patienter med FLT3-mutation.



## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i tillæg til kurativt regime (AraC og DNR) sammenlignet med kurativt regime alene, for følgende population:

- P1: Nydiagnosticerede patienter 15 år eller ældre med CD33-positiv AML uden FLT3-mutation, som kan behandles med kurativt regime

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i tillæg til kurativt regime (AraC og DNR) sammenlignet med kurativt regime i kombination med midostaurin, for følgende population:

- P2: Nydiagnosticerede patienter 15 år eller ældre med CD33-positiv AML med FLT3-mutation, som kan behandles med kurativt regime

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige inkrementelle behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med AraC og DNR (P1) med AraC og DNR og (P2) med AraC, DNR og midostaurin til nydiagnosticerede AML-patienter ( $\geq 15$  år) som kan behandles med kurativt regime.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har valgt ikke at lave en analyse mellem gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med AraC og DNR sammenlignet med AraC og DNR i kombination med midostaurin (P2). Deres begrundelse er, at det ikke findes kliniske studier, hvor der laves direkte sammenligning mellem de to behandlingsforløb og det heller ikke er muligt at lave indirekte sammenligning grundet manglende adgang til data fra kliniske studier omhandlende behandling med AraC og DNR i kombination med midostaurin. Ansøger har på baggrund heraf udelukkende sammenlignet lægemiddelpriserne ved de to behandlinger.

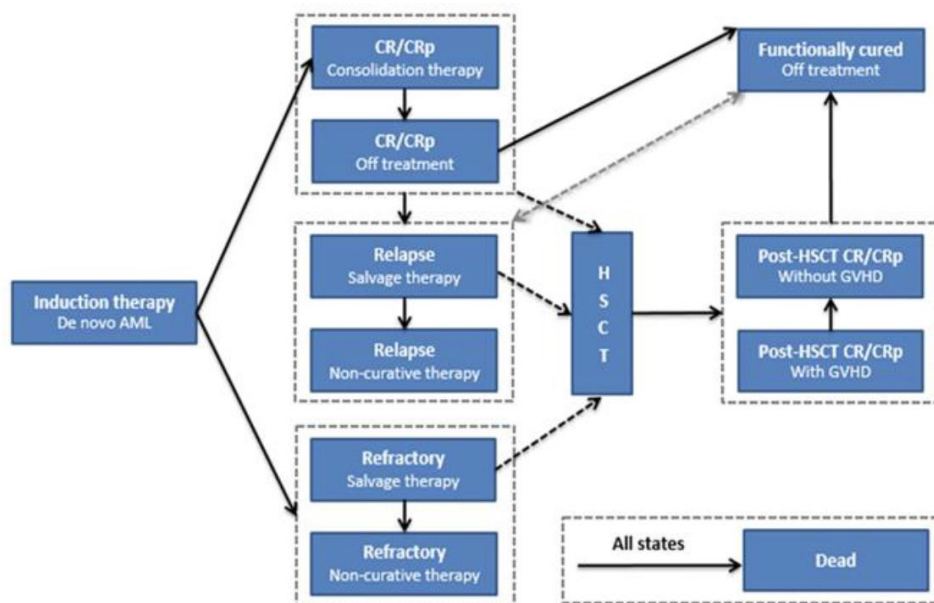
Modellen der bliver gennemgået i det følgende afsnit samt resultaterne heraf er derfor udelukkende gældende for P1.

Ansøger har indsendt en state-transition model, der har til formål at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af patienter med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med AraC og DNR eller AraC og DNR alene.

Modellen baseres på data fra det kliniske studie ALFA-0701(4), som ikke inkluderer sub-gruppe analyse, hvorfor ansøger ikke har inddelt patienterne efter FLT3-mutationsstatus eller cytogenetik i deres ansøgning. I ansøgers model er det dog muligt at fravælge patienter med adverse cytogenetik, som ikke forventes at blive behandlet med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) ifølge ansøger selv.

Modellen består af otte stadier og andelen af patienter i de forskellige stadier bestemmes ud fra overlevelseskurver; overall survival (OS) og relaps free survival (RFS).

Ansøger har valgt en cykluslængde på en måned, da de finder dette relevant i forhold til behandlingsveje og kliniske vurderinger. Efter en cyklus kan patienterne flytte sig til et andet stadie, eller forblive i samme stadie endnu en cyklus. Den indsendte analyse inddrager omkostninger forbundet med behandling fra behandlingsstart til død. I figur 1 er modellens struktur vist.



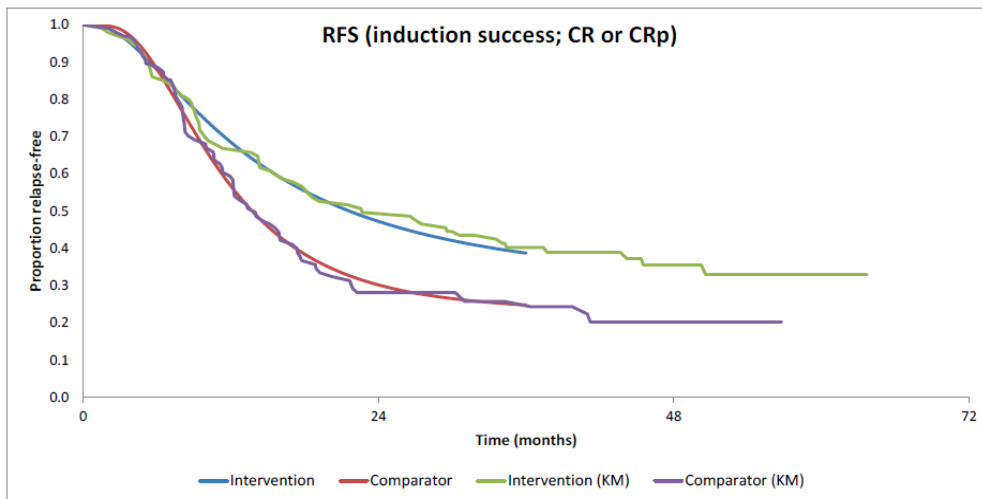
Figur 1: Modelstruktur.

- **Induktionsbehandling:** De novo AML-patienter kommer ind i modellen, når den systemiske behandling påbegyndes (enten gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) + AraC og DNR eller AraC og DNR alene). Patienterne modtager en eller to induktionsbehandlinger afhængig af deres respons på behandlingen. Efter afsluttet induktionsbehandling opnår patienterne enten CR, CRp eller mislykkedes induktionsbehandling (dvs. patienten er refraktær). Alle patienter forlader induktionsbehandlingsstadiet senest efter to cyklusser
- **CR/CRp:** Patienter der har opnået CR/CRp fortsætter med op til to cyklusser konsolideringsbehandling. Patienter der har færdiggjort konsolideringsbehandlingen, vil forblive i et specifikt CR/CRp uden behandlingsstadie, indtil de enten bevæger sig videre til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), funktionelt kureret eller relaps.
- **Relaps:** Patienter der har opnået CR/CRp, men har et tilbagefald enten efter induktionsbehandlingen eller at have været funktionelt kureret
- **Refraktær:** Patienter der ikke responderer på induktionsterapien og derved ikke opnår CR eller CRp vil blive klassificeret som refraktære og bevæger sig til 2. linje behandling (salvage behandling eller ikke-kurativ behandling). Patienter der vurderes passende, kan modtage salvage behandling med mål om at opnå CR eller CRp og efterfølgende en HSCT med formålet funktionelt at kurere patienten. Nogle patienter der opnår CR/CRp efter 2. linje behandling vil ikke modtage HSCT men have forlænget overlevelse. Disse patienter anses for at være funktionelt kureret
- **HSCT:** Patienter der opnår CR/CRp enten efterfølgende konsolideringsbehandling eller salvage behandling kan i nogle tilfælde vurderes at være kandidat til HSCT. Patienterne vil befinde sig i dette stadie i en enkelt cyklus, hvorefter de kan bevæge sig til post-HSCT CR/CRp enten med eller uden graft versus host disease (GVHD)
- **Post-HSCT CR/CRp:** En andel af patienter, der modtager en HSCT vil opleve GVHD i forbindelse hermed og bevæger sig derfor til et post-HSCT med GVHD-stadie. De patienter, der ikke oplever GVHD bevæger sig til et post-HSCT uden GVHD-stadie, hvilket GVHD-patienterne også vil gøre efter at være blevet behandlet
- **Funktionelt kureret:** Patienter kan bevæge sig til dette stadie, efter at have opnået CR/CRp i en længere periode (3-5 år).
- **Død:** Det absorberende stadie i modellen, hvor patienter kan bevæge sig til, fra alle andre stadier i modellen

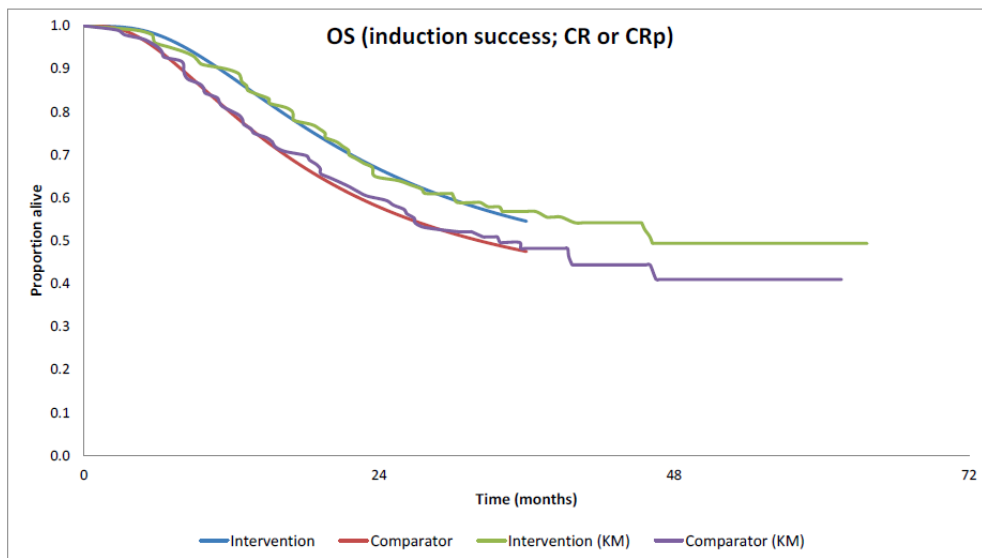
Patienter i CR/CRp- relaps- og refraktærstadierne gennemgår yderligere transitioner for at opfange de forskellige behandlingsveje alt efter respons på behandlingen. Patienter i CR/CRp modtager en eller to konsolideringscyklusser baseret på hvor stor en andel der modtog det i ALFA-0701 studiet(4) og bevæger sig derefter af behandling. Udover OS-data er der også benyttet generelle danske aldersspecifikke mortalitetsrater til at estimere antallet af patienter, der bevæger sig til mortalitetsstadiet.

Ansøger har valgt at ekstrapolere forløbsdata fra ALFA-0701 studiet(4), for at kunne lave en analyse med en tidshorisont længere end studiets opfølgningstid på 60 måneder. Ekstrapoleringerne muliggør at sætte analysens tidshorisont til 40 år.

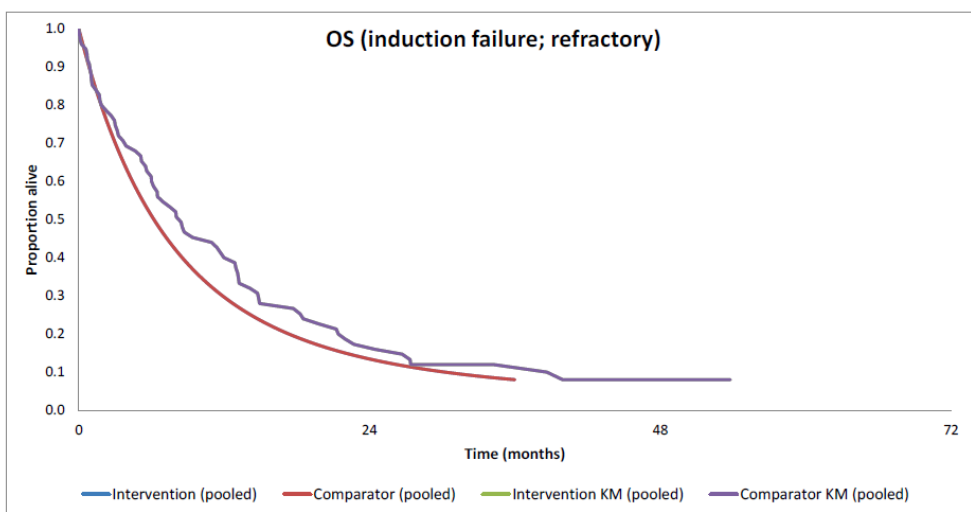
I figur 2, figur 3 og figur 4 er de valgte funktioner og Kaplan-Meyer OS- og RFS-kurve vist.



Figur 2: Ekstrapolering af RFS-data ved brug af MCM log-normal funktion. Komparator er DNR og AraC alene.



Figur 3: Ekstrapolering af OS-data ved brug af MCM log-normal funktion. Komparator er DNR og AraC alene.



Figur 4: Ekstrapolering af OS-data ved brug af Gompertz funktion. Komparator er DNR og AraC alene.

## **Amgros' vurdering**

Modellen baseres på data fra det kliniske ALFA-0701 studie(4), som ikke inkluderer sub-gruppe analyse. Derved er populationen ikke inddelt i subgrupper som efterspørges i Medicinrådets protokol (5). Ansøgers analyse af P1 bliver derfor for både FLT3-muterede og ikke-muterede patienter. Både intervention og komparator er for den samlede population, hvorfor analysen accepteres.

Amgros er blevet oplyst af Medicinrådets fagudvalg at det forventes at kun 15-20% af patienterne har en kendt cytogenetik før behandlingsstart. Ansøgers model muliggør at vælge hvor stor en andel af patienterne, der opstarter i behandling trods adverse cytogenetik da denne endnu ikke er bestemt ved behandlingsstart.

Ansøgers sammenligning for P2, der begrænser sig udelukkende til lægemiddelprisen, findes ikke retvisende, da omkostningen per patient vil være meget afhængig af variation blandt andet i behandlingens længde mellem de to behandlinger. På baggrund heraf har Amgros ikke mulighed for at præsentere resultater for P2 og der vil ikke være yderligere benævnelser af denne population i nærværende afrapportering.

Ansøger har indsendt en global model tilpasset til danske forhold. Amgros har konsulteret kliniske eksperter for at få valideret modellen. Her er det blevet påpeget, at der formentlig vil være en overestimering af patienternes levetid for patienter, der ikke opnår CR/CRp efter induktionsbehandling da disse patienter vil være døde efter 24-30 måneder.

*Amgros vurderer, at de estimerede omkostninger forbundet med behandling af patienter, der ikke opnår CR/CRp efter induktionsbehandling formentlig er overestimeret, grundet en overestimeret overlevelse for disse patienter, men accepterer modellen. Da ansøger selv beskriver, at det ikke forventes, at patienter med adverse cytogenetik vil modtage gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg), vælger Amgros at ekskludere disse patienter fra analysen. 80% af patienterne vil dog påbegynde behandling før cytogenetikken er kendt og modtage induktionsbehandling trods en adverse cytogenetik, men efterfølgende udgå fra behandlingsregimet med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg).*

### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor direkte og indirekte omkostninger er inkluderet med undtagelse af produktivitetstab. Ansøger har valgt at præsentere resultaterne af analysen over en tidshorisont på tre år, og argumenterer at dette findes relevant, da størstedelen af omkostningerne forbundet med behandlingen vil forekomme inden for denne periode. I ansøgers model er det dog muligt at vælge en tidshorisont på op til 40 år.

Omkostninger der forekommer efter et år, diskonteres med en faktor på 4%.

## **Amgros' vurdering**

Ansøgers valg af begrænset samfundsperspektiv og diskontering med en faktor er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Ansøgers har valgt at afgrænse tidshorisonten for analysen til tre år, hvilket fører til en underestimering af de reelle omkostninger forbundet med de pågældende behandlinger. Dette bekræftes af en følsomhedsanalyse udført af ansøger selv, hvor en længere tidshorisont, end de tre år, er blevet valgt.

*Amgros vurderer, at tidshorisonten ikke er acceptabel og udarbejder derfor egen hovedanalyse med en tidshorisont på 40 år.*

### **2.1.3 Omkostninger**

Det følgende afsnit redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

#### **Lægemiddelomkostninger**

Ansøger inddeler lægemiddelomkostningerne i fire kategorier; intervention/kemoterapi, ikke-kurativ behandling, salvage behandlinger, og venøs okklusiv sygdoms (VOD)-behandling.

Ansøger har udover omkostninger til intervention og komparator, også inkluderet omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, samt medicinsk behandling af VOD.

I tabel 1 er alle lægemidler ansøger har inkluderet i analysen angivet.

Tabel 1: Lægemiddelpriser angivet i AIP, DKK. Priser fra 8. oktober 2018.

Lægemiddel	Styrke	AIP [DKK]	Kilde
Gemtuzumab ozogamicin	5 mg	53.253	Medicinpriser.dk (Mylotarg)
Daunorubicin	20 mg	690	Medicinpriser.dk (Daunorubicin)
Cytarabin	500 mg	322	Medicinpriser.dk (Cytarabin)
	1.000 mg	52	
	2.000 mg	150	
Fludarabin	50 mg	1.310	Medicinpriser.dk (Fludarabin)
Filgrastim	30 µg	300	Medicinpriser.dk (Filgrastim)
	48 µg	380	
Idarubicin	5 mg	520	Medicinpriser.dk (Idarubicin)
	10 mg	810	

### Amgros' vurdering

Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.

### Hospitalsomkostninger

Ansøger har under hospitalsomkostninger inkluderet omkostninger til administration af lægemidler, ekstra dages indlæggelse, blodprodukter, sygdomsmonitorering i form af test hertil samt omkostninger til HSCT.

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til administration af lægemidler, da de pågældende behandlinger indgives på hospitalet.

Tabel 2: Lægemiddeladministrationsomkostninger, hospitalsomkostninger, DKK.

Kategori	Procedure	Pris [DKK]
Hospital	Første infusion	3.928
	Efterfølgende infusioner	1.128
Ambulant	Kemoterapi	1.128
	Første infusion (første dag i cyklus)	3.889
	Efterfølgende infusioner	1.128

Ansøger har inkluderet omkostninger til hospitalisering udover de dage hvor lægemidlerne administreres. De begrundet dette valg med, at AML-patienter normalvis er indlagt på hospitalet i flere dage end kun de dage hvor lægemidlerne administreres. Ansøger har konsulteret en dansk kliniker for at estimere det antal dage patienterne er indlagt i forbindelse med de forskellige stadier i modellen. Estimaterne præsenteres i tabel 3.

Tabel 3: Ansøgers estimater af antal indlæggelsesdage under modellens forskellige behandlingsstadier.

Stadie	Antal indlæggelsesdage
Første induktion	14
Anden induktion	7
Første konsolidering	7
Anden konsolidering	7
Relaps/refraktær salvage behandling (per cyklus)	25
Relaps/refraktær ikke-kurativ behandling (livstid)	7

Ansøger har inkluderet omkostninger til HSCT i form af en DRG-takst (DRG: 26MP24). Til omkostninger efterfølgende transplantation har ansøger benyttet estimerede omkostninger fra en engelsk rapport(6).

### Amgros' vurdering

Doseringen af behandling med DNR og AraC afviger fra anbefalingen i lægemidlernes SPC, men er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

De anvendte estimater for omkostninger post-transplantation er baseret på en engelsk rapport. Amgros metodevejledning foreskriver, at enhedsomkostninger altid skal erstattes med danske data. Amgros har været i kontakt med ansøger og efterspurgt estimater der er baseret på danske data. Ansøger har ikke ønsket at ændre estimaterne, men har oplyst Amgros, at estimaterne kan tages ud af analysen, hvis dette ønskes.

*Amgros vælger på baggrund heraf at ekskludere post-transplantationsomkostninger fra egen hovedanalyse.*

### Bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med behandlingsrelaterede bivirkninger i form af DRG-takster. Bivirkninger der forekommer for mindst 1% af patienterne i ALFA-0701 studiet(4) er blevet inkluderet, se tabel 4. Udover den valgte DRG-takst, der korresponderer til en bestemt bivirkning, har ansøger også valgt at inkludere en DRG-takst for AML (DC920) i tillæg til alle bivirkninger. Dette fører til at enhedsomkostningen forbundet med alle bivirkninger estimeres at være ca. 48.000 DKK.

### Amgros' vurdering

Inklusion af bivirkninger i modellen, der forekom for mindst 1% af patienterne i ALFA-0701 studiet(4) findes relevant.

At anvende DRG-takster til at estimere omkostningerne forbundet med bivirkninger er tråd med Amgros' metodevejledning, men at inkludere en takst for AML for alle bivirkningsforekomster fører til en stor overestimering af omkostningerne. DRG-taksten for AML, vil også inkludere omkostninger til kemobehandling og mange flere behandlingsrelaterede omkostninger, som ansøger har inkluderet separat i analysen.

*Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor ansøgers estimerede bivirkningsfrekvens anvendes. Omkostningerne til de forskellige typer af bivirkninger estimeres i form af de DRG-takster, som ansøger selv har inkluderet i analysen til at afspejle den pågældende bivirkning, mens DRG-taksten for AML ekskluderes.*

Tabel 4: Bivirkningsfrekvens for behandlingsrelaterede bivirkninger inkluderet i ansøgers analyse.

Behandlingsrelateret bivirkning	Mylotarg, DNR og AraC [%]	DNR og AraC [%]
Dermal toksicitet	10,7	16,8
Mucosal toksicitet	16,0	6,6
Smerte	14,5	3,6
Kvalme, opkast og diarree	16,8	10,2
Pulmonal toksicitet	13,0	13,9
Hjerterytmeforstyrrelser	3,8	2,9
Anden kardiotoxicitet	4,6	3,6
Central neurologisk toksicitet	6,1	2,9
Perifer neurologisk toksicitet	3,1	1,5
Infektion	77,9	77,4
Blødning	22,9	9,5
Veno-okklusiv sygdom	3,8	1,5

### Palliativ behandling

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger forbundet med palliativ behandling, med argumentet at dette skal reflektere den sidste tid patienten er indlagt på hospitalet. Ansøger har inkluderet dette i form af 14 dages indlæggelse (DRG: 17MP02) og 14 konsultationer hos en onkolog (DRG: MA98). Ansøger påtaler selv en usikkerhed ved denne omkostning, men argumenterer, at omkostningen er lav set i relation til analysens overordnede resultat.

### Amgros' vurdering

At inkludere flere DRG-takster til at estimere omkostningerne forbundet med den palliative behandling vil formodentlig føre til en overestimering af det samlede resultat, da det må antages at lægebesøg under indlæggelse er medregnet i DRG-taksen, der dækker over de 14 dages indlæggelse. Yderligere har Amgros spurgt ind til ansøgers valg af de pågældende takster, da der var undren over, at der ikke var valgt en DRG-takst til palliativ behandling specifikt. Ansøger ønskede ikke at uddybe sit valg, men oplyste, at Amgros var velkommen til at ekskludere omkostningerne fra analysen.

*Grundet manglende redegørelse og med ansøgers samtykke vælger Amgros at ekskludere palliativ behandling fra egen hovedanalyse.*

### Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i form af den tid patienter bruger på behandlingsdage. Ansøger har antaget, at patienter i gennemsnit bruger 6 timer per behandlingsdag og på baggrund af Amgros' katalog over enhedsomkostninger antages en timepris at være 183 DKK.

Det giver en omkostning på 1.096 DKK for per patient per behandlingsdag.

### Amgros' vurdering

*Amgros vurderer, at antagelserne om patientomkostninger virker rimelige, men at der er stor usikkerhed omkring de estimerede 6 timer per behandlingsdag.*



## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Ansøger har undersøgt følgende parametre:

- *Antal hætteglas anvendt af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)*
- *Tidshorizonten*
- *Eksklusion af patienter med adverse cytogenetik i budgetkonsekvensanalysen*
- *Antal patienter i budgetkonsekvensanalysen*

### ***Amgros' vurdering***

Sensitivitetsanalyse af antal hætteglas anvendt af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) findes relevant.

Sensitivitetsanalysen der undersøger en tidshorizont for en længere periode findes meget relevant, dog var det fundet mere relevant også at inkludere patientomkostninger i denne analyse, hvilket ansøger ikke har valgt at gøre.

Eksklusion af patienter med adverse cytogenetik findes mindre relevant, da dette udelukkende er en justering af patientantal i budgetkonsekvensanalysen. Det må forventes at antallet af patienter får budgetkonsekvenserne til at stige lineært proportionalt med antal patienter.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med DNR og AraC på ca. 145.000 DKK sammenlignet med DNR og AraC alene.

Tabel 5: Resultat af ansøgers analyse, gennemsnitlige omkostninger per patient, DKK, AIP.

	Mylotarg, DNR og AraC [DKK]	DNR og AraC [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemedelomkostninger	408.951	196.795	212.156
Hospitalsomkostninger	766.317	836.751	-70.434
Patientomkostninger	192.372	189.432	2.940
<b>Totale omkostninger</b>	<b>1.367.640</b>	<b>1.222.978</b>	<b>144.663</b>

#### 3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger undersøger i en følsomhedsanalyse effekten af reduktion af antal hætteglas anvendt ved behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg). De har valgt dette, da de argumenterer at dansk klinisk praksis i forbindelse med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) behandling afviger fra den EMA godkendte dosering.

Ansøger har undersøgt de inkrementelle omkostninger ved en tidshorisont på 5 år og på 10 år.

Tabel 6: Ansøgers følsomhedsanalyser, DKK.

Parameter	Inkrementelle omkostning [DKK]
3 års tidshorisont	141.722
5 år tidshorisont	15.726
10 år tidshorisont	-37.527
5 hætteglas Mylotarg	141.722
2 hætteglas Mylotarg	153.138
1 hætteglas Mylotarg	153.805

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- *Analysen har en tidshorisont på 40 år.*
- *Omkostninger til palliativ behandling ekskluderes.*
- *Kun én bivirkningsrelateret DRG-takst anvendes for hver bivirkningsforekomst.*
- *Omkostninger til post-transplantation ekskluderes.*
- *80% af patienter med adverse cytogenetik opstarter behandling grundet ukendt cytogenetik*
- *Kun patienter med favorabel og intermediær cytogenetik behandles når cytogenetikken er kendt.*

### 3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med DNR og AraC på ca. 280.000 DKK sammenlignet med DNR og AraC alene.

Tabel 7: Resultat af Amgros' analyse, gennemsnitlige omkostninger per patient, DKK, AIP.

	Mylotarg, DNR og AraC [DKK]	DNR og AraC [DKK]	Inkrementelle [DKK]
Lægemedielomkostninger	434.075	196.212	237.863
Hospitalsomkostninger	657.964	664.489	-6.525
Patientomkostninger	422.306	373.602	48.704
<b>Totale omkostninger</b>	<b>1.514.344</b>	<b>1.234.302</b>	<b>280.042</b>

### 3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændringer i centrale antagelser i hovedanalysen. Amgros har udarbejdet tre følsomhedsanalyser.

- *én hvor alle patienters cytogenetik er kendt før behandlingsopstart og ingen patienter med adverse cytogenetik derfor modtager gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)*
- *én hvor der er inkluderet omkostninger til palliativ behandling og post-transplantation*
- *én hvor alle patienter med adverse cytogenetik modtager gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)*
- *Én hvor tidshorisonten for analysen er 10 år*

Resultat af analyserne kan ses i tabel 8.

Tabel 8: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyser, gennemsnitlige omkostninger per patient, DKK, AIP.

	Mylotarg, DNR og AraC [DKK]	DNR og AraC [DKK]	Inkrementelle [DKK]
Ingen adverse cytogenetik patienter modtager Mylotarg	1.459.547	1.234.302	<b>225.245</b>
Palliativ behandling og post-transplantation inkluderet	1.653.605	1.412.692	<b>240.913</b>
Alle patienter med adverse cytogenetik modtager Mylotarg	1.380.362	1.167.609	<b>212.753</b>
Tidshorisont på 10 år	1.409.895	1.158.142	<b>251.753</b>

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelser om, at gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor to scenarier:

- Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger tager udgangspunkt i Medicinrådets estimat af antal nydiagnosticerede AML-patienter årligt, der vil være kvalificeret til kurativ behandling. Medicinrådets estimat angivet i protokollen er på 125 nydiagnosticerede AML-patienter om året, der vil være kvalificeret til kurativ behandling og af disse vil ca. 30% have en FLT3-mutation. Ansøger antager, at 80% af patienterne vil indgå i kliniske studier og ikke modtage gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) trods en anbefaling fra Medicinrådet.

Tabel 9: Ansøgers estimat af antal nye patienter årligt uden FLT3 mutation.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Gemtuzumab ozogamicin + kemoterapi	17	17	17	17	17	0	0	0	0	0
Kemoterapi	0	0	0	0	0	17	17	17	17	17

#### Amgros' vurdering

Ansøgers estimering af, at 80% af nydiagnosticerede AML-patienter vil indgå i kliniske studier og ikke modtage gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) trods anbefaling fra Medicinrådet, bliver ikke underbygget af kliniker udsagn eller anden valid kilde.

På baggrund heraf vil Amgros udarbejde egen budgetkonsekvensanalyse hvor ingen patienter vil indgå i kliniske studier.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Tabel 10: Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser for patienter uden FLT3 mutation, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	18	20	20	21	21
Anbefales ikke	14	17	18	18	18
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>

## Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse underestimerer antallet af patienter i behandling, og at budgetkonsekvenserne bliver betydeligt underestimerede ved ansøgers tilgang. Amgros udarbejder derfor en ny korrigeret analyse.

### 4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Ansøger har undersøgt betydningen af ikke at behandle patienter der har adverse cytogenetik i forhold til budgetkonsekvenserne samt en følsomhedsanalyse der undersøger budgetkonsekvenserne ved færre patienter inkluderet i kliniske studier.

## Amgros' vurdering

Ved variation i antallet af patienter i budgetkonsekvensanalysen vil disse stige eller falde med samme faktor som patientantal.

Derfor findes det ikke relevant at præsentere resultaterne af de to følsomhedsanalyser på patientantal.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros budgetkonsekvensanalyse tager udgangspunkt i Amgros hovedanalyse.

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- 68 AML-patienter uden FLT3 mutation og med favorabel eller intermedier cytotenetik vil årligt blive behandlet
- 21 AML-patienter uden FLT3 mutation og med ufavorabel cytotenetik vil opstarte behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg), men ophøre behandling når cytotenetik er bestemt

Med den indlagte antagelse estimerer Amgros, at anvendelse af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 25-35 mio. DKK per år for patienter uden FLT3 mutation, se tabel 11.

Tabel 11: Amgros' estimat af budgetkonsekvenser for patienter uden FLT3 mutation, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	115	126	128	131	132
Anbefales ikke	80	100	103	104	105
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>35</b>	<b>26</b>	<b>25</b>	<b>27</b>	<b>27</b>

### 4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Amgros følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenserne er baseret på ansøgers udsagn om, at 80% af patienterne der kvalificerer sig til Mylotarg behandling, vil blive inkluderet i kliniske studier.

Med den indlagte antagelse estimerer Amgros at anvendelse af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 5-7 mio. DKK per år for patienter uden FLT3 mutation, se tabel 12.

Tabel 12: Amgros' følsomhedsanalyse af estimerede budgetkonsekvenser for patienter uden FLT3 mutation, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	23	25	26	26	26
Anbefales ikke	16	20	21	21	21
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

## 5 DISKUSSION

Amgros kan konkludere, at behandling med gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombination med DNR og AraC er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandlingen med DNR og AraC alene.

Meromkostningerne drives primært af prisen på gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg), men også omkostninger forbundet med sekundære behandlingslinjer, der dog er højere for komparator. Også HSCT er forbundet med store omkostninger, som flere patienter i DNR og AraC modtager i ALFA-0701 modtager. Variation i andelen af patienter, der modtager HSCT vil derfor have indvirkning på de inkrementelle omkostninger.

Amgros har valgt en tidshorisont på 40 år, da denne menes at afspejle alle de behandlingsrelaterede omkostninger forbundet med patienternes resterende levetid. Derfor er der også forholdsvis stor forskel mellem Amgros' analyse og ansøgers, der kun inkluderer en tidshorisont på tre år. Da Amgros' hovedanalyse har en lang tidshorisont, har den gennemsnitlige alder for patienterne indflydelse på de inkrementelle omkostninger. Ansøger har antaget den gennemsnitlige levealder til at være 61,5 år, hvilket er den gennemsnitlige alder for patienterne i ALFA-0701 studiet(4). Ved en enten højere eller lavere gennemsnitsalder for patienterne i Danmark, kan de inkrementelle omkostninger forventes hhv. at være lavere eller højere.

## 6 REFERENCER

1. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2018 Dec 19];35(9):934–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28297624>
2. Facts and Statistics | Leukemia and Lymphoma Society [Internet]. [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://www.lls.org/http%3A//llsorg.prod.acquia-sites.com/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics#Leukemia>
3. CHMP. Mylotarg: EPAR - Product Information [Internet]. [cited 2018 Dec 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_en.pdf)
4. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, 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* [Internet]. 2012 Apr 21 [cited 2018 Dec 20];379(9825):1508–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22482940>
5. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af gemtuzumab ozogamicin til akut myeloid leukæmi (AML).
6. NHS Blood and Transplant. Unrelated Donor Stem Cell Transplantation in the UK. 2014;





**Fra:** [Pilgaard, Trine](#)  
**Til:** [Thomas Linemann](#)  
**Cc:** [Gedske Thomsen](#)  
**Emne:** RE: Høring over godkendt vurdering af klinisk merværdi for gemtuzumab ozogamicin  
**Dato:** 13. december 2018 12:40:26  
**Vedhæftede filer:** [image001.png](#)

---

Kære Thomas

Igen tak for din hurtige respons i går og for jeres vurdering.

Vi har ingen kommentarer til jeres vurdering og ser frem til den endelige anbefaling.

På vejne af Pfizer.

Bedste hilsner,  
Trine

---

**From:** Thomas Linemann [mailto:[TLI@medicinraadet.dk](mailto:TLI@medicinraadet.dk)]  
**Sent:** 12. december 2018 18:32  
**To:** Hagelund, Lise; Pilgaard, Trine  
**Cc:** Gedske Thomsen; Thomas Linemann  
**Subject:** [EXTERNAL] Høring over godkendt vurdering af klinisk merværdi for gemtuzumab ozogamicin

Kære Lise og Trine,

Sekretariatet fremsender hermed den endelige vurdering af klinisk merværdi for gemtuzumab ozogamicin, som Medicinrådet godkendte på rådsmødet i dag (12. december 2018).

Der er **ikke** sket ændringer i kategoriseringen af den kliniske merværdi som følge af dagens rådsmøde.

Vi ser frem til at modtage jeres eventuelle høringssvar inden den 19. december 2018.

vh

**Thomas Linemann**

Sundhedsvidenskabelig Konsulent, Cand.scient.med.

+45 30 34 46 49

[tli@medicinraadet.dk](mailto:tli@medicinraadet.dk)

**Medicinrådet**

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)



Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

---

**Fra:** Hagelund, Lise <Lise.Hagelund@pfizer.com>  
**Sendt:** 5. december 2018 12:51  
**Til:** Thomas Linemann <TLI@medicinraadet.dk>  
**Cc:** Gedske Thomsen <GTH@medicinraadet.dk>; Pilgaard, Trine <Trine.Pilgaard@pfizer.com>  
**Emne:** RE: Høring over udkast til vurdering af klinisk merværdi for gemtuzumab ozogamicin

Kære Thomas

Tak for det tilsendte, som vi ser frem til at læse.  
Vi vender tilbage med høringssvar inden den 19.

Til jeres orientering går jeg på barsel i denne uge, så det bliver fremadrettet Trine Pilgaard (cc), der er jeres kontaktperson på denne proces.

Mange hilsner/kind regards  
Lise

---

**Lise Meinicke Hagelund**  
Pfizer - Telephone/Mobile: +45 4077 7282

---

**From:** Thomas Linemann [<mailto:TLI@medicinraadet.dk>]  
**Sent:** 5. december 2018 08:31  
**To:** Hagelund, Lise  
**Cc:** Gedske Thomsen; Thomas Linemann  
**Subject:** [EXTERNAL] Høring over udkast til vurdering af klinisk merværdi for gemtuzumab ozogamicin

Kære Lise,

Sekretariatet fremsender hermed fagudvalgets udkast til Medicinrådets vurdering af gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) til akut myeloid leukæmi.

**Medicinrådet drøfter vurderingen af klinisk merværdi den 12. december.** I får besked fra sekretariat, hvis Rådet har ændringer til vurderingen.

I har i alt 14 dage til at sende eventuelle bemærkninger til kategoriseringen af den kliniske merværdi. **Jeres frist for at indgive høringssvar er derfor den 19. december.** I er selvfølgelig velkomne til at sende eventuelle bemærkninger inden denne dato. I må også gerne meddele, hvis I ikke har kommentarer til kategoriseringen.

Vurderer sekretariatet og fagudvalget, at jeres svar giver anledning til at revurdere kategoriseringen af den kliniske merværdi, skal Rådet drøfte vurderingen igen. Det vil med overvejende sandsynlighed udskyde tidspunktet for Rådets drøftelse af anbefalingen. Hvis jeres svar ikke giver anledning til at revurdere kategoriseringen, forventer Medicinrådet at tage stilling til den endelige anbefaling på Rådsmødet den 30. januar 2019.

Jeres eventuelle hørings svar indgår i det materiale, som bliver fremlagt for Medicinrådet i forbindelse med behandlingen af anbefalingen. Jeres eventuelle svar bliver offentliggjort sammen med anbefalingen.

vh

**Thomas Linemann**

Sundhedsvidenskabelig Konsulent, Cand.scient.med.

+45 30 34 46 49

[tli@medicinraadet.dk](mailto:tli@medicinraadet.dk)

**Medicinrådet**

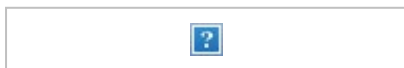
Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)



**Medicinrådets behandling af personoplysninger**

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

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

## Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

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

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

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

**Definition af klinisk merværdi:**

**Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:**

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

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

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

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

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

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

**Om Medicinrådet:**

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

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

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

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

## Forkortelser

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

## Indhold

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

## 1 Formål

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

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

## 2 Baggrund

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

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

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

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

### *Nuværende behandling*

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

Den kurative behandling opdeles i to faser: induktionsfasen og konsolideringsfasen. I induktionsfasen gives der i Danmark to serier induktionskemoterapi for at genoprette normal bloddannelse og opnå komplet remission (CR) evt. med ufuldstændig normalisering af blodpladetallet (CR<sub>p</sub>). CR er defineret som < 5 % knoglemarvsblaster og absolut neutrofil (ANC) > 1 x 10<sup>9</sup> pr. L, blodplader > 100 1 x 10<sup>9</sup> pr. L, mens CR<sub>p</sub> defineres som CR, men med fortsat lavt blodpladetallet på < 100 x 10<sup>9</sup> pr. L. Første serie induktionsbehandling består af 10 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (3 + 10). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie induktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (3 + 8).



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

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

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

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

#### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

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

Gemtuzumab ozogamicin administreres intravenøst og anvendes i en dosis på 3 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 4 og 7 i forbindelse med induktionsbehandling og 3 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 ved konsolideringsbehandling.

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

### 3 Metode

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

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

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

## 4 Litteratursøgning

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

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

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

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

De identificerede publikationer er:

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

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

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

*Midostaurin, RATIFY-studiet:*

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

*Metaanalyse:*

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

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

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

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

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

## 5 Databehandling

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

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

### *Bemærkninger:*

Fagudvalget har følgende bemærkninger til de indsendte data.

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

Fagudvalget vurderer, at forskellene ikke har betydning for kategoriseringen.

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

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

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

### 6.1.1 Gennemgang af studier

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

#### *Karakteristika*

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

#### *Behandlingsregime*

Patienterne fik alle induktionsbehandling bestående af IV daunorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>, dag 1-3) og IV cytarabine (200 mg/m<sup>2</sup>, dag-1-7). Gemtuzumab ozogamicin-gruppen fik i tillæg hertil IV gemtuzumab 3 mg/m<sup>2</sup> (maksimal dosis 5 mg) på dag 1, 4 og 7.

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

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

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

#### *Opfølgningstid*

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

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

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

#### *Dataanalyse*

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

foretaget af ublindedede investigatorer. Analysen af relapsfri overlevelse er udført med censoring af patienter, der modtager stamcelletransplantation i deres første CR eller CR<sub>p</sub>. Censoreringen er udført på tidspunktet for transplantation.

#### Effektmål

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

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

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

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

### Population

Populationen i ALFA-studiet er præsenteret i tabellen nedenfor.

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

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

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

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

### Metaanalysen

EMA har anvendt en metaanalyse, som supporterende data til godkendelsen af gemtuzumab ozogamicin [13]. Metaanalysen inkluderer ALFA-studiet og fire øvrige studier, der anvender en anden dosering af gemtuzumab ozogamicin end den EMA-godkendte dosering, som anvendes i ALFA-studiet. Metaanalysen dokumenterer effekten af gemtuzumab ozogamicin i en aldersgruppe fra 15-84 år. Metaanalysen inkluderer fortrinsvis patienter tilsvarende EMA-indikationen (nydiagnosticerede), men studierne anvender forskellige kemoterapiregimer, og ligeledes indeholder studierne patienter med sekundær akut myeloid leukæmi. I de fire studier, der anvender en anden dosering end ALFA-studiet, gives en enkelt dosis af gemtuzumab ozogamicin på hhv. 3 mg/m<sup>2</sup> eller en dobbelt dosis på 6 mg/m<sup>2</sup> i induktionsfasen. Dermed opnås en lavere totaldosis af gemtuzumab ozogamicin end i ALFA-studiet. Fagudvalget forventer, at den godkendte dosering (anvendt i ALFA-studiet) med en højere total dosis af gemtuzumab ozogamicin er lige så effektiv som de doseringer, der er anvendt i de øvrige studier.

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

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

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

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

### 6.1.2 Resultater og vurdering

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



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

#### *Subgruppeanalyse: FLT3-status*

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

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

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

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

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

#### *Subgruppeanalyse: cytogenetik*

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



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

#### Overlevelse (kritisk)

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

#### Median overlevelse

**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse**

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

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

#### Samlet population

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

#### FLT3-negativ population

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

### 3-årsoverlevelse

**Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: 3-årsoverlevelse**

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

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

#### Samlet population:

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

#### FLT3-negativ population:

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

#### Cytogenetisk risikoprofil

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

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

### Overlevelse – samlet vurdering

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

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

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

### Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

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

**Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser**

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

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

Samlet population:

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

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

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

*Relapsfri overlevelse (RFS) (vigtig)*

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

*Median relapsfri overlevelse*

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

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

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

Samlet population:

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

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

#### FLT3-negativ population

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

#### *3-års relapsfri overlevelse*

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

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

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

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

#### Samlet population

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

#### FLT3-negativ population:

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

## Cytogenetik

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

### *Relapsfri overlevelse – samlet vurdering*

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

### *Komplet remission (CR) (vigtig)*

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

**Tabel 9. Vurdering klinisk merværdi: Komplet remission**

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

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

### Samlet population

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

### FLT3-negativ population:

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

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

### Cytogenetik

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

### *Livskvalitet (vigtig)*

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

### *Transplantationsrelateret mortalitet (vigtig)*

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

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

## 6.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

### 6.2.1 Gennemgang af studier

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

#### *Studiekarakteristika*

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

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

#### *Behandlingsregime*

Patienterne fik en til to konsolideringsbehandlinger bestående af midostaurin 50 mg eller placebo (to gange dagligt) i tillæg til daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> på dag 1-3 og cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> på dag 1-7. Midostaurin eller placebo blev givet med en dosis på 50 mg (to gange daglig) på dagene 8 til 21.

Konsolideringsbehandling blev tilbudt de patienter, som var i komplet remission efter induktion og bestod af fire 28-dages cyklusser med konsolideringsbehandling (højdosis cytarabine (dosis på 3000 mg pr. m<sup>2</sup>, to gange dagligt på dag 1, 3 og 5). Midostaurin eller placebo blev givet med en dosis på 50 mg (to gange dagligt) på dagene 8 til 21.

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

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

#### *Opfølgningstid*

Opfølgningstiden for patienter var op til 10 år.

#### *Dataanalyse*

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

#### *Effektmål*

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

#### *Population og baselinekarakteristika*

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

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

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

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

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

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

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

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

### 6.2.2 Resultater og vurdering

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

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

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

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

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

### 6.2.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

## 7 Andre overvejelser

### *Patientgruppen 15-50 år*

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

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

#### *Transplantationsrate for de FLT3-muterede i ALFA-studiet*

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

## 8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

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

## 9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

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

## 10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

## 11 Referencer

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

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



## 12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut myeloid leukæmi

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

### Medicinrådets sekretariat

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



## 13 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 13.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

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

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

Forklaringer:

a. Vurdering er baseret på en RCT

b. Konfidensintervallet for den relativ effekt overlapper 1

c. Estimerer baseret på ublindt investigator vurdering

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

# Application for the assessment of clinically added value of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) for acute myeloid leukaemia

## Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	7
4	Introduction.....	10
4.1	Disease and treatment landscape .....	10
4.2	Treatment goals.....	10
4.3	Pretreatment factors .....	11
4.3.1	Molecular genetics in AML .....	11
4.3.2	Patient related factors.....	12
4.4	MRD as critical posttreatment factor .....	13
4.5	Gemtuzumab ozogamicin – current status and historical perspective.....	14
4.5.1	Regulatory perspective.....	14
4.5.2	Danish experience with gemtuzumab.....	14
4.5.3	Approval status in other countries .....	15
5	Literature search.....	16
5.1	Literature search procedure.....	16
5.2	Relevant studies identified .....	21
5.3	Main characteristics of included studies .....	23
6	Clinical questions.....	29
6.1	Outcomes and assessments .....	29
6.2	Clinical question 1.....	31
6.2.1	Presentation of relevant studies .....	31
6.2.2	Results per study .....	32
6.3	Clinical question 2.....	48
6.3.1	Presentation of relevant studies .....	49
6.3.2	Results per study .....	50
7	Other considerations.....	59
7.1	Gemtuzumab impact on MRD status .....	59

7.2	Need for HSCT.....	59
8	References .....	59
9	Appendices .....	63
9.1	Statistical considerations.....	63

## 1 Basic information

**TABLE 1-1 CONTACT INFORMATION**

Name	Lise Meinicke Hagelund
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 4077 7282
E-mail	<a href="mailto:Lise.Hagelund@pfizer.com">Lise.Hagelund@pfizer.com</a>

**TABLE 1-2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL**

Proprietary name	Mylotarg®	
Generic name	Gemtuzumab ozogamicin	
Marketing authorization holder in Denmark	Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium	
ATC code	L01XC05	
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents, monoclonal antibodies	
Active substance	Gemtuzumab ozogamicin (gemtuzumab) is an antibody-drug conjugate (ADC). Gemtuzumab consists of an immunoglobulin class G subtype 4 (IgG4) CD33-specific antibody linked to N acetyl gamma calicheamicin, a cytotoxic agent.	
Pharmaceutical form	Powder for concentrate for solution for infusion.	
Mechanism of action	Gemtuzumab ozogamicin binds to the CD33 antigen expressed on the surface of myeloid leukaemic blasts and immature normal cells of myelomonocytic lineage. Based on non-clinical data, anticancer activity of gemtuzumab results from its binding to CD33-expressing tumour cells, followed by internalisation of the ADC CD33 complex, and the intracellular release of cytotoxic agent N acetyl gamma calicheamicin. Active calicheamicin induces double stranded DNA breaks, subsequently inducing cell cycle arrest and apoptosis.	
Dosage regimen	Induction phase	Mylotarg: 3 mg/m <sup>2</sup> IV at days 1, 4, 7 (max. 5 mg/dose) in combination with daunorubicin (DNR) and cytarabine (AraC).  MYLOTARG should not be administered during second induction therapy.
	Consolidation phase	Mylotarg: 1st consolidation: 3 mg/m <sup>2</sup> IV at day 1 (max. 5 mg/dose). 2 <sup>nd</sup> consolidation: 3 mg/m <sup>2</sup> IV at day 1 (max. 5 mg/dose). in combination with daunorubicin (DNR) and cytarabine (AraC)
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Mylotarg is indicated for combination therapy with daunorubicin and cytarabine 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).	
Other approved therapeutic indications	None	

Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes			
Combination therapy and/or co-medication	Mylotarg is indicated for combination therapy with daunorubicin (DNR) and cytarabine (AraC). The detailed dosing regimen for Mylotarg in combination with chemotherapy is presented in the table below.			
	Treatment course	MYLOTARG	DNR	AraC
	Induction	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (max. 5 mg/ dose) on days 1, 4, and 7	60 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1 to day 3	200 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1 to day 7
	Second induction (if required)	MYLOTARG should not be administered during second induction		
	Consolidation Course 1	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (max. 5 mg/ dose) on day 1	60 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1	1 g/m <sup>2</sup> /every 12 h. on day 1 to day 4
Consolidation Course 2	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (max. 5 mg/ dose) on day 1	60 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1 to day 2	1 g/m <sup>2</sup> /every 12 h. on day 1 to day 4	
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Mylotarg is available in vials. Each vial of powder for concentrate for solution for infusion contains 5 mg gemtuzumab ozogamicin. After reconstitution, the concentrated solution contains 1 mg/mL gemtuzumab.			
Orphan drug designation	Yes			

## 2 Abbreviations

AE	Adverse event
ADC	Antibody-drug conjugate
AML	Acute myeloid leukaemia
APL	Acute promyelocytic leukaemia
AraC	cytarabine
CD33	Cluster of differentiation 33, sialoadhesin molecule and a member of the immunoglobulin supergene family
CEBPA	CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha,
CI	Confidence interval
CIR	Cumulative Incidence of Relapse
CR	Complete remission
CRp	CR with incomplete platelet recovery
CR <sub>MRD-/+</sub>	Complete response without/or with minimal residual disease
D	Day
DFS	Disease free survival
DNA	Deoxyribonucleic acid
DMC	Danish Medicines Council
DNR	daunorubicin
EFS	Event-free survival
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ C-30	The European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire
EPAR	European public assessment reports
FDA	The Food and Drug Administration agency (US)
FLT3	FMS-like tyrosine kinase-3
FLT-ITD	FLT3 internal tandem duplication mutation
FLT-KD	FLT3 kinase domain mutation
Gemtuzumab/GO	Gemtuzumab ozogamicin
GIMEMA	Gruppo italiano malattie ematologiche dell'adulto foundation
GOELAMS	Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies aiguës et Autres Maladies du Sang
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant
HR	Hazard ratio
IPD-MA	Individual Patient/Participant Data Meta-Analysis
igG4	Immunoglobulin class G subtype 4
IQR	Interquartile range
ITT	Intention-to-treat
IV	Intravenous
MCID	Minimal clinically important difference
MLL	Mixed-lineage leukemia
MRC	Medical Research Council
MRD	Minimal residual disease

NCRI	National Cancer Research Institute
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence (UK)
NPM1	Nucleophosmin
OS	Overall survival
RFS	Relapse-free survival
SAE	Serious adverse events
SCT	stem cell transplant
SWOG	Southwest Oncology Group
UK	United Kingdom
ULN	upper limit of normal
vs	Versus
VOD	Veno-occlusive disease
wt	wild type
WT1	Wilms tumor protein



### 3 Summary

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) is a CD33-directed antibody drug conjugate approved by EMA in April 2018, for combination therapy with daunorubicin and cytarabine for the treatment of patients aged 15 and above with previously untreated, *de novo* AML.

The ALFA-0701 trial was a head-to-head randomised, open-label phase 3 trial of gemtuzumab in combination with cytarabine + daunorubicin vs cytarabine + daunorubicin alone in a dosing regimen resembling the standard treatment in Denmark. Study population comprised of 66.4% of patients with intermediate, 21% patients with unfavourable, 9.2% with unknown and 3.3% patients with favourable cytogenetics. No significant differences in induction mortality or deaths in CR have been observed between study arms, which confirms that use of fractionated lower doses of gemtuzumab allows the safe delivery of higher cumulative dose with reduced toxicity.

Gemtuzumab demonstrated improved OS with the median OS 27.5 months [CI 95%: 21.4-45.6] in the gemtuzumab group and 21.8 months [CI 95%: 15.5-27.4] in the standard group, however the absolute difference of 5.7 months did not reach statistical significance. The hazard ratio was 0.81 [CI 95%: 0.60 – 1.09], also indicating a 19% reduction in risk of death in the gemtuzumab group without showing a statistically significant difference. The lack of statistical significance could be confounded by allogeneic transplant or rescue therapies given after relapse, or failure to reach CR. Most patients (71% in the gemtuzumab group and 80% in the standard group) received at least 1 subsequent therapy for AML following study treatment. This included 30 patients in the standard group who subsequently received gemtuzumab as rescue therapy as part of a compassionate use program. Significantly less patients in gemtuzumab arm has received HSCT (23.7% vs 39% for patients in the standard group received HSCT,  $p < 0.0001$ ). Finally, the study was powered to show a difference in EFS and thus probably too small to show a difference in OS.

The estimated proportion of patients surviving 3 years was higher with the gemtuzumab treatment regimen than with standard treatment with an absolute difference of 15.8%-point meeting the MCID criterion for difference.

Significant improvement in OS for gemtuzumab treated patients was demonstrated in an individual patient data meta-analysis made based on 5 randomised studies comprising 3331 patients, including the ALFA-0701 study and 4 other studies with different dosing regimens for gemtuzumab and broader study population. The primary endpoint was OS and showed a statistically significant improvement at 5 years for patients who received gemtuzumab (odds ratio: 0.90; 95% CI: 0.82-0.98, log-rank 2-sided  $p = 0.01$ ), corresponding to a 10% reduction in risk of death in the gemtuzumab arm. At 6 years, the absolute survival benefit was especially apparent in patients with favourable (20.7%, odds ratio: 0.47, 95% CI: 0.31-0.73 ;  $p = 0.0006$ ) and intermediate characteristics (5.7%, odds ratio: 0.84, 95% CI: 0.75-0.95;  $p = 0.005$ ).

77.6% of all ALFA-0701 study patients experienced a severe (grade  $\geq 3$ ) infections, with no differences among study arms. Hemorrhage rate was significantly higher ( $p = 0.008$ ) among patients in the gemtuzumab arm (90.1%) than the control arm (78.1%). Grade  $\geq 3$  hemorrhages were reported in 22.9% patients in the gemtuzumab arm and 9.5% patients in the control arm.

VOD related to gemtuzumab treatment has been a major concern especially in earlier studies with higher doses of gemtuzumab or when used in conjunction with HSCT. In the current settings with fractionated lower doses of gemtuzumab, VOD occurred with relatively lower frequency 4.6% (6 pts) in gemtuzumab

arm vs 1.5% (2 pts) in control arm. The number of patients deaths during the safety reporting period was low (4,6% in the gemtuzumab arm vs 3,6% in the standard arm) with no statistical difference between the two groups.

In patients achieving CR/CRp, the estimated 2-year RFS was higher in the gemtuzumab than in the standard group with a median absolute difference of 16.6 months. This outcome exceeded the MCID but no confidence interval could be determined because of lack of information on the upper limit in the gemtuzumab group. The hazard ratio for RFS was, however, 0.53 [95% CI: 0.36-0.76];  $p=0.0006$  corresponding to a 47% reduction in the risk of an event for patients in the gemtuzumab group compared with those in the control group. The proportion of patients without relapse or death after 3 years showed an absolute difference of 29.5% (47.8% for gemtuzumab arm vs 18.3% for standard arm), thus meeting the MCID criterion for difference.

There was no significant difference for CR/CRp among study arms, however differences in the response to induction therapy between the groups have been observed: lower rate of resistant disease among patients receiving gemtuzumab (12%) vs. control arm (21%) and higher rate of CRp in gemtuzumab arm (11.1%) vs. control arm (3.7%). Deeper responses were observed in the gemtuzumab arm, where MRD negativity was significantly more frequent than in the control arm after induction 39% vs 7% ( $p=0.006$ ) and consolidation: 91% vs 61%, ( $p=0.028$ ).

The median EFS (the primary endpoint of ALFA-0701 study) was statistically significant longer in the gemtuzumab group compared with the standard group (17.3 months vs. 9.5 months respectively). The hazard ratio was 0.56 [CI 95%: 0.42; 0.76,  $p=0.0002$ ], corresponding to a 44% reduction in the risk of an event for patients in the gemtuzumab arm compared with those in the standard arm. At 3 years, probability of being event free was 39.8% for gemtuzumab arm vs. 13.6% for control.

There was a significant improved RFS and EFS vs. for *FLT3-ITD* negative AML patients treated with gemtuzumab vs control. RFS at 2 years was 48.3% (95% CI: 36.4-59.3) in gemtuzumab group vs 26.3% (95% CI: 14.8-39.2) in control group, HR: 0.60 (95% CI: 0.40-0.92);  $p=0.002$ . EFS at 2 years was 38.3% (95% CI: 28.5-48.0) in gemtuzumab group vs 19.0% (95% CI: 10.8-29.0) in control group; HR: 0.64 (95% CI: 0.46-0.89),  $p=0.008$ . Estimated EFS at 3 years was 37% in gemtuzumab arm vs. 14% in control arm. CR/CRp rates were similar between both groups: 79.1% in gemtuzumab group vs. 72.1% in control group; OR: 1.47 (95% CI: 0.8-2.71),  $p=0.28$ . OS at 2 years for *FLT3*-negative patients was 52.9% (95% CI: 42.2-62.5) in gemtuzumab group and 45.5% (95% CI: 34.3-56.1) in control group, HR: 0.82 (95% CI: 0.56-1.21),  $p=0.33$ . Estimated OS at 3 years remains 46% for gemtuzumab group and 37% in control group.

Subgroup analysis demonstrated statistically significant OS, RFS and EFS improvement for patients with favourable and intermediate cytogenetics. OS at 2 years was 64.5% (95% CI: 52.5-74.3) in gemtuzumab arm vs 51.5% (95% CI: 39.4-62.4) in control arm; HR: 0.59 (95% CI: 0.37-0.94,  $p=0.02$ ). RFS at 2 years was 51.4% (95% CI: 39.2-62.3) in the gemtuzumab arm vs 26.3% (95% CI: 15.2-38.9) in the control arm; HR: 0.51 (95% CI: 0.33-0.79,  $p=0.002$ ). EFS at 2 years was 47,1% (95% CI: 35.7-57.6) in the gemtuzumab arm vs 21.4% (95% CI: 12.6-32.6) in the control arm; HR: 0.50 (95% CI: 0.34-0.73,  $p=0.0003$ ).

As a comparison between gemtuzumab and midostaurin was not feasible, a narrative description of relevant studies have been provided instead. It was not possible to extract all efficacy and safety data for *FLT3*-positive patients. Where subgroup analyses were available, they have been provided.

Gemtuzumab offer significant OS benefit to *FLT3*-positive patients with OS at 2 years at 64.2% (95% CI: 38.3-81.4) vs. 33.9% (95% CI: 15.8-53.1) in control group ( $p=0.005$ ). Estimated OS at 3 years remains 64.2% for gemtuzumab group and 17.2 % in control group. A subgroup analysis showed a statistically significant effect on RFS in *FLT3*-positive patients. RFS at 2 years was 55.9% (95% CI: 32.2-74.3) in gemtuzumab group vs 14.5% (95% CI: 3.2-33.8) in control group, HR 0.33 (0.15-0.73);  $p=0.004$ . EFS improvement was also statistically significant upon gemtuzumab treatment in *FLT3*-positive patients. EFS at 2 years was 53% (95% CI: 30.1-71.5) for gemtuzumab arm vs 12.3% (95% CI: 2.8-29.59) in control arm (HR 0.32 (95% CI: 0.15-0.69),  $p=0.002$ ). Estimated EFS at 3 years is 52% in gemtuzumab arm vs. 12% in control arm.

Gemtuzumab has its place in the Danish AML guidelines as a possible treatment option for patients fit for intensive chemotherapy who have core binding factor AML (t(8;21) or inv(16)) (36) and is a part of the backbone treatment in both the AML-18 and AML-19 protocols for patients not known to have unfavorable cytogenetics. Recently, (October 5<sup>th</sup> 2018) NICE in UK has recommended use of gemtuzumab for untreated CD33-positive AML, except APL, in people 15 years and over with favorable and intermediate cytogenetics and unknown cytogenetics.

## 4 Introduction

### 4.1 Disease and treatment landscape

Acute myeloid leukemia (AML) is a highly heterogeneous, severe and life-threatening form of blood cancer being composed of various genetically defined subtypes. It is the most common leukemia in adults and incidence increases progressively with age (1). AML involves overproduction of immature granulocytic and monocytic white blood cells (blasts), which lack the ability to differentiate into healthy mature cells. Blasts overcrowd the bone marrow and impair production of red blood cells, granulocytes and platelets (2-5). As AML progress, blast can infiltrate other organs. Median OS for older patients can be as short as 4 months (6). Median age at diagnosis in Denmark is 71 years, and 3 year OS for all Danish AML patients is 24.5% (7).

Curatively intended induction chemotherapy with daunorubicin and cytarabine has been the gold standard for AML for the last decades. Despite significant progress in treatment of patients with AML, the majority of patients relapse and around 20% are primary refractory to induction chemotherapy (7). Patients who relapse or are primary refractory have a dismal prognosis, and only a minority lives for more than a couple of months.

The 3-year overall survival for patients treated with intensive chemotherapy is 57% for patients under 60 years, and drops to 40,5% for patients above the age of 60, despite treatment with intensive chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation when indicated (7).

Therefore, there is an unmet clinical need for new agents with different mechanisms of action that can improve the prognosis and decrease the risk of relapse.

There are about 250 newly diagnosed AML patients in Denmark, and half of them based on age, comorbidities, risk stratification and performance status can be offered intensive chemotherapy treatment with curative intention (7, 8). Up to 20% of these patients in Denmark have disease with adverse cytogenetics (clinical opinion) as was also the case in the ALFA 0701 study.

### 4.2 Treatment goals

The primary objective of therapy for AML is to achieve and maintain complete remission (CR), which is the only response that leads to a cure or at least survival extension (5). Patients with more favorable prognosis have a realistic chance of cure (“functional cure”) with standard treatment, as the probability of AML recurrence sharply declines to <10% after 3 years in CR (9).

There is an increasing amount of data available, highlighting the significance and prognostic value of response exceeding histological CR, namely complete remission without minimal residual disease (CR<sub>MRD-</sub>)/ minimal residual disease (MRD) negativity (10-12). Data demonstrating better outcomes for patients achieving MRD negative status (13-15) highlight the need for new agents with different mechanisms of action that can sensitize patients to chemotherapy and increase chances of achieving CR<sub>MRD-</sub>.

Although hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) decreases the risk of relapse, HSCT is associated with increased risk of initial mortality and transplantation-related morbidity, especially in older patients (5, 16, 17). In the current algorithms for selecting patients for HSCT, patients with good risk cytogenetics, or

normal karyotype and *NPM1+*/*FLT3 ITD* negative and patients with normal karyotype who achieve CR<sub>MRD</sub> after consolidation have a good chance of long term survival without HSCT. Therefore consolidation with intensive chemotherapy remains the main treatment choice for in this patient group. In contrast, patients with high relapse risk are considered candidates for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission as early as possible.

Treatment choice decisions are made based on pretreatment and posttreatment factors, in order to balance patient benefit and safety.

## 4.3 Pretreatment factors

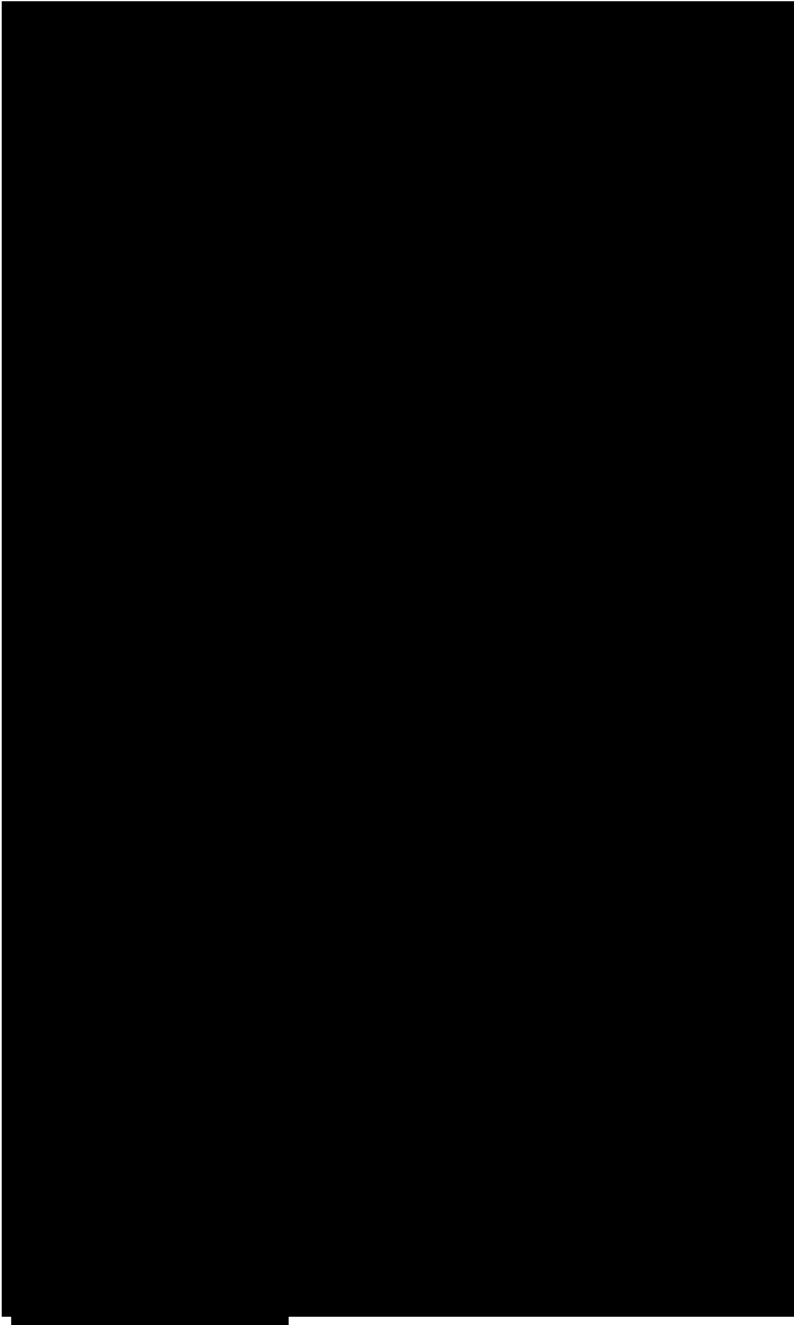
### 4.3.1 Molecular genetics in AML

In recent years, molecular research has provided the basis for identification of individual subtypes based on morphology, the immunophenotype and cytogenetic and molecular alterations. Identification of the specific chromosomal changes and mutation in particular genes, became one of the cornerstones of therapeutic planning and provided the basis for differentiated risk stratification (18, 19).

It has been shown that 45% of AML patients have no cytogenetic abnormalities; however in 85% of cases genetic mutations are detectable, impacting risk stratifications. The most frequent mutations found in patients with normal karyotype occur in *NMP1* gene (55%), *CEPBA* gene (5-10%) *FLT3* gene (35-45%), *WT1* gene (10%) and *MLL* mutations (5-10%). For *FLT3* gene, *FLT/ITD* wild type allele ratio is as well important. Expression level of particular genes (e.g. *WT1*) and an interplay between coexisting mutations (e.g. *FLT3 ITD* and *NPM1*) are of great significance for patient prognosis as well (18, 20).

Based on both reciprocal rearrangements and specific genes mutations, patients are classified into favorable, intermediate and adverse risk groups, which differ in terms of expected outcomes and impact most appropriate treatment choice. Several studies have explored the relative contributions of genetic alterations and clinical variables to prediction of patients' outcomes. One of the most up to date risk stratification by genetics has been proposed by ELN in 2017; see Table 3 (10).

The chance of achieving CR is affected by mutation status, age and cytogenetic risk profile (5). Patients with unfavorable cytogenetics, especially older patients, will often not benefit from intensive chemotherapy and investigational therapies or palliative regimens should thus be considered, if appropriate (5, 21).



References mentioned below the table can be found in original publication (10).

#### 4.3.2 Patient related factors

Increasing age at diagnosis is independently associated with poorer outcomes, but patient performance status, general health and specific comorbidities can to some extent modulate the effect of age on tolerance of chemotherapy. The chance of having a cytogenetically unfavorable risk profile also increases with age, as well as the frequency of therapy related AML and secondary AML (10, 21).

#### 4.4 MRD as critical posttreatment factor

Predicting outcomes of therapy for patients with AML treated with chemotherapy has been an important aspect of therapeutic decision making, with respect to the selection of post remission therapy (22). Although a response to therapy and particularly achievement of morphologic complete remission (CR) have been clearly associated with better outcomes, few other measures of leukemic cell drug sensitivity have been commonly used to determine treatment further decision. ELN emphasizes the need to focus also on posttreatment events, in particular of MRD monitoring. Complete remission without minimal residual disease (CR<sub>MRD-</sub>) has been rated in the guidelines from 2017 as highest in category of “Response criteria in AML” (10). MRD status evaluation is also performed routinely in the setting of the MRC UK AML trials in which Denmark participates.

Measuring the extend of leukemic clearance by MRD assays assesses the intrinsic therapeutic resistance of patient’s leukemic blasts and thereby can help to assess the relapse risk in an individual patient independently from other risk factors (23-25).

Ravandi et al have shown that MRD status has high prognostic value in younger patients with AML and MRD negative status was associated with a significant improvement in RFS and OS. Their multivariate analysis including age, cytogenetics, response and MRD measured by multiparameter flow cytometry, has shown that achieving MRD negative status was the most important, independent predictor of RFS and OS during consolidation and at the completion of therapy (15).

Most data on the prognostic relevance of MRD in older AML patients, including the 2 studies of intensively treated adults >60 years, have been obtained by flow cytometric quantification (13, 14). The results of NCRI-AML16 study demonstrated that, when MRD negativity was achieved, patients had a significantly better 3-years survival and reduced cumulative incidence of relapse (13). In the second study, Buccisano et al. evaluated MRD negativity significance for patients < 60 years vs. > 60 years, who achieved morphological CR after induction course of EORTC/GIMEMA protocols. It was demonstrated that MRD negativity resulted in a longer 5-year disease free survival (DFS) both in elderly (57 vs 13 %, p = 0.0197) and in younger patients (56 vs 31 %, p = 0.0017). Accordingly, 5- year cumulative incidence of relapse (CIR) of both elderly (83 vs 42 %, p = 0.045) and younger patients (59 vs 24 % p = NS) who were MRD positive, doubled that of MRD negative ones. It is worth mentioning that CIR of MRD negative elderly patients was twofold higher than that of younger MRD negative ones anyhow. In conclusion, elderly patients in CR<sub>MRD-</sub> have duration of DFS and rate of CIR significantly better than those who remain MRD positive. Nonetheless, the higher CIR rate observed in the elderly, suggests that MRD negativity, although predicting better survival, might have different therapeutic implications in this population than in the younger counterpart (14).

Another dimension, where MRD status can be applied to better predict patient outcome is HSCT. It has been shown that likelihood of post-transplantation success varies significantly by function of CR status and MRD as well. In one of retrospective studies, among patients from predominantly intermediate and adverse cytogenetic groups, who achieved CR, the 3 year relapse estimate were 22% in the MRD negative group compared with 67% in the MRD positive group in CR and 65% in patients not in CR. 3 year OS estimate were 26%, 23% and 73% respectively(26). MRD status was assessed by flowcytometry on bone marrow aspirates and MRD positivity retained a highly independent predictive factor for relapse in multivariable comparisons with all other risk factors (26, 27).

MRD status might have utility in directing therapy for *NMP1*-wt patients at standard risk. It has been shown, that transplant benefit was more apparent in patients with MRD+ (HR, 0.72; 95% CI, 0.31-1.69) than those with MRD- (HR, 1.68 95% CI, 0.75-3.85) (28).

AML is genetically diverse and currently there is no uniform approach to detecting the leukemic cells that are biologically capable of and likely to cause relapse (29). The genetic heterogeneity of AML and lack of universal antigenic surface markers of leukemic stem cells increase the challenge of standardizing MRD detection protocols. Additional challenges to adopting MRD testing in routine clinical practice for patients with AML include the absence of interlaboratory standardization or consensus regarding optimal key parameters, including type of specimen, MRD target, timing of MRD assessment, technology and lack of established cutoff values (12, 30), although the ELN MRD Working Party recommendations address several of these issues (31). In conclusion, although techniques are still to be optimized and precise algorithms to be described, available data suggest that MRD monitoring, can help to identify patients with high risk of relapse and predict outcome and benefit from HSCT (13-15, 22-28, 32).

## 4.5 Gemtuzumab ozogamicin – current status and historical perspective

### 4.5.1 Regulatory perspective

Gemtuzumab has had a long story as an immunotherapeutic in the AML therapeutic area. Its regulatory history began when based on promising results from phase II studies, gemtuzumab received accelerated approval in 2000 in the US for the treatment of AML patients in first relapse. In June 2005 gemtuzumab was approved in Japan for the treatment of recurrent or refractory CD33-positive AML patients. While remaining commercially available in Japan since its initial approval, gemtuzumab was voluntarily withdrawn from the US market in 2010, when the clinical benefit was not confirmed and safety concerns were noted in a post-approval study (33). Despite this, results from multiple subsequent phase III trials with ALPHA-0701 study to start with, have allowed recent re-approval by FDA (September 2017) and first approval by EMA (April 2018).

Over the course of many years of clinical evaluation, it has been shown, that dose and schedule of gemtuzumab are critical for the benefit-toxicity rate.

### 4.5.2 Danish experience with gemtuzumab

Although never before approved by EMA, gemtuzumab was available in Europe via compassionate use programs and clinical trials. Denmark has been involved in several trials evaluating gemtuzumab efficacy and safety for more than 15 years (MRC-AML15, AML 16, AML 17, AML 18 and AML 19). Based on results of some of these trials (AML15) gemtuzumab has its place in the Danish AML guidelines as a possible treatment option for patients fit for intensive chemotherapy who have core binding factor AML (t(8;21) or inv(16)) (34). Gemtuzumab is currently a part of the back bone treatment in both the AML-18 and AML-19 protocols for patients not known to have unfavorable cytogenetics. The protocols are actively recruiting in the UK, Denmark and New Zealand with a good accrual rate in Denmark (clinical opinion).



#### 4.5.3 Approval status in other countries

After granting EMA marketing authorization valid throughout the European Union in April 2018, gemtuzumab is currently under evaluation of respective health authorities in several countries in Europe.

On the 5<sup>th</sup> of October National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in UK recommended use of gemtuzumab as an option for untreated CD33-positive AML, except APL, in people 15 years and over with favorable and intermediate cytogenetics and unknown cytogenetics (if the cytogenetic test was unsuccessful or if test results are not yet available at induction start). For consolidation therapy gemtuzumab is recommended to patients with favorable, intermediate and unknown cytogenetics (cytogenetic test unsuccessful). The final appraisal document issued by NICE is available here:

<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10142/documents/final-appraisal-determination-document>

## 5 Literature search

### 5.1 Literature search procedure

A systematic literature search was performed in PubMed and in Cochrane Library by two independent researchers. The inclusion and exclusion criteria for the search and selection are provided in Table 5-1 and the databases and search strategy are summarized in Table 5-2. A total of 429 references were identified in PubMed and 615 in Cochrane Library. In addition, 16 studies were referenced in the EPAR for Mylotarg (35 where publications on these could not be identified in the literature search (Table 5-3) (papers on the SWOG SO106 and MRC AML 15 studies were already identified as part of the literature search). A total of 398 records were removed as a consequence of being conference abstracts, duplicate results, clinicaltrials.gov registrations and the 16 studies from the EPAR.

The 16 studies from the Mylotarg EPAR were excluded from this application based on the PICO criteria in the protocol: mainly a dissimilar dosing regimen for the cytarabine/daunorubicin combination or a higher gemtuzumab dose (Table 5-3). However, to answer additional considerations for subgroups and for patients aged 15-50 years of age, results presented in the EPAR from 4 studies otherwise excluded from this report, based on dosing regimen, are included in the discussion of the clinical questions.

From the full literature search, the remaining 662 references were screened and assessed by two independent researchers based on inclusion and exclusion criteria defined to identify papers with relevance for the PICOs described in the protocol for gemtuzumab (Table 5-1). Based on review on the title and abstract level, 653 references were excluded, including 14 older (year 1977-1992) references without abstract or where full text could not be retrieved. Full-text screening was performed for 9 publications, of which 6 were excluded based on the full-text read. A Prisma flow diagram of the selection process is provided in Figure 1. A complete list of references excluded after full-text screening, including the reasons for excluding each reference, is provided in Table 5-4. No disagreements were noted during the search and selection process.

**TABLE 5-1 INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA FOR SCREENING AND ASSESSMENT**

<p><b>Inclusion criteria</b></p>	<p><b>Population:</b> De novo/newly diagnosed with AML, ≥15 years old</p> <p><b>Interventions:</b> Gemtuzumab in combination with cytarabine and daunorubicin</p> <p><b>Comparators:</b> Standard curative treatment cytarabine and daunorubicin, midostaurin in combination with cytarabine and daunorubicin</p> <p><b>Outcomes:</b> OS, treatment emergent adverse events and reactions (grade 3-4), RFS, CR, health-related quality of life and transplant-related mortality</p> <p><b>Settings (if applicable):</b> Not defined</p> <p><b>Study design:</b> Randomised controlled trial</p> <p><b>Language restrictions:</b> English</p> <p><b>Other search limits or restrictions applied:</b> Trials only, full text articles only</p>
<p><b>Exclusion criteria</b></p>	<p><b>Population:</b> Relapsed or refractory AML</p> <p><b>Intervention(s):</b> Gemtuzumab in other doses than 3 mg/m<sup>2</sup> or where gemtuzumab was used in place of part of a chemotherapy regimen, before chemotherapy or only in consolidation</p> <p><b>Comparator(s):</b> Markedly lower dose cytarabine and daunorubicin than 200 mg/m<sup>2</sup> cytarabine and 50 mg/m<sup>2</sup> daunorubicin</p> <p><b>Outcomes:</b> None of the selected outcomes</p> <p><b>Settings (if applicable):</b> Studies performed exclusively outside of Europe or USA/Canada</p> <p><b>Study design:</b> Uncontrolled</p> <p><b>Language restrictions:</b> Not English</p> <p><b>Other search limits or restrictions applied:</b> Trial register results, conference abstracts</p>

**TABLE 5-2 DATABASES AND SEARCH STRATEGY**

Database	Date of search	Time period covered	Number of search results	Applied search strings																						
PubMed via <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced</a>	22 Aug 2018	No limits applied	429	Search (((((((daunorubicin hydrochloride[Title/Abstract] OR daunomycin[Title/Abstract] OR rubidomycin hydrochloride[Title/Abstract] OR daunorubicin[Title/Abstract] OR cerubidine [Title/Abstract]))) AND ((cytarabine[Title/Abstract] OR cytosine arabinoside[Title/Abstract] OR ara-C [Title/Abstract] OR Cytosar-U[Title/Abstract]))) OR ((rydapt[Title/Abstract] OR midostaurin [Title/Abstract]))) OR (((Gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract] OR mylotarg[Title/Abstract]))) AND (((acute myeloid leukemia[MeSH Terms] OR acute myeloid leukemias[MeSH Terms] OR acute myeloid leukaemia)) AND (((("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))))																						
Cochrane Library via <a href="http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	22 Aug 2018	No limits applied	615	<table border="0"> <tr> <td>#1</td> <td>(randomised):ti,ab,kw OR (randomized):ti,ab,kw OR (placebo):ti,ab,kw OR ("randomised controlled trial"):pt OR ("controlled clinical trial"):pt</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>(daunorubicin hydrochloride OR daunomycin OR rubidomycin hydrochloride OR daunorubicin OR cerubidine):ti,ab,kw</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>(cytarabine OR cytosine arabinoside OR ara-C OR Cytosar-U):ti,ab,kw</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>(Gemtuzumab ozogamicin OR mylotarg):ti,ab,kw</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>(rydapt OR midostaurin):ti,ab,kw</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>(acute myeloid leukaemia)</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>#2 AND #3</td> </tr> <tr> <td>#9</td> <td>#4 OR #5 OR #8</td> </tr> <tr> <td>#10</td> <td>#6 OR #7</td> </tr> <tr> <td>#11</td> <td>#1 AND #9 AND #10</td> </tr> </table>	#1	(randomised):ti,ab,kw OR (randomized):ti,ab,kw OR (placebo):ti,ab,kw OR ("randomised controlled trial"):pt OR ("controlled clinical trial"):pt	#2	(daunorubicin hydrochloride OR daunomycin OR rubidomycin hydrochloride OR daunorubicin OR cerubidine):ti,ab,kw	#3	(cytarabine OR cytosine arabinoside OR ara-C OR Cytosar-U):ti,ab,kw	#4	(Gemtuzumab ozogamicin OR mylotarg):ti,ab,kw	#5	(rydapt OR midostaurin):ti,ab,kw	#6	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	#7	(acute myeloid leukaemia)	#8	#2 AND #3	#9	#4 OR #5 OR #8	#10	#6 OR #7	#11	#1 AND #9 AND #10
#1	(randomised):ti,ab,kw OR (randomized):ti,ab,kw OR (placebo):ti,ab,kw OR ("randomised controlled trial"):pt OR ("controlled clinical trial"):pt																									
#2	(daunorubicin hydrochloride OR daunomycin OR rubidomycin hydrochloride OR daunorubicin OR cerubidine):ti,ab,kw																									
#3	(cytarabine OR cytosine arabinoside OR ara-C OR Cytosar-U):ti,ab,kw																									
#4	(Gemtuzumab ozogamicin OR mylotarg):ti,ab,kw																									
#5	(rydapt OR midostaurin):ti,ab,kw																									
#6	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees																									
#7	(acute myeloid leukaemia)																									
#8	#2 AND #3																									
#9	#4 OR #5 OR #8																									
#10	#6 OR #7																									
#11	#1 AND #9 AND #10																									

**TABLE 5-3 EXCLUDED MYLOTARG STUDIES FROM THE EPAR NOT IDENTIFIED THROUGH THE LITERATURE SEARCH**

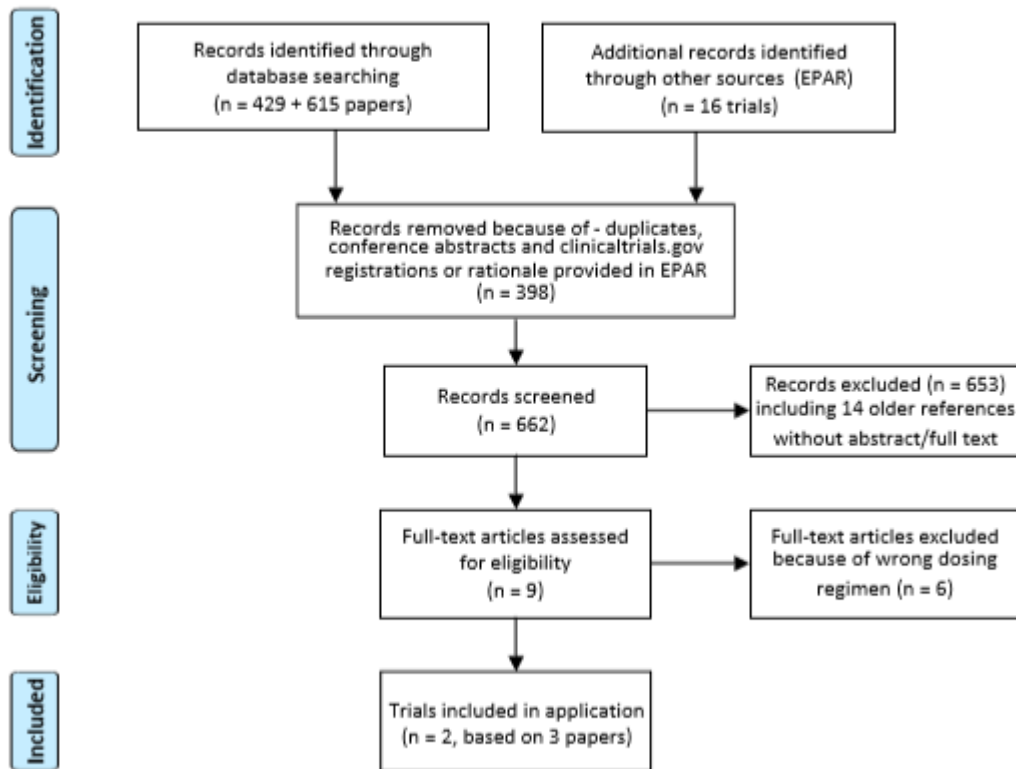
Study name	NCT number	Reason for exclusion
NCRI AML16*	Not found	Gemtuzumab was only dosed on D1, the cytarabine dose was 100 mg/m <sup>2</sup> and the patient population included subjects with secondary AML or high-risk MDS
GOELAMS AML2006IR*	00860639	A gemtuzumab dose of 6 mg/m <sup>2</sup> was used and only on D4 and the patient population consisted of patients with intermediate risk cytogenetics CD33-positive AML
0903B1-205-US/EU/AU	00037596	Phase 1 and 2, high dose gemtuzumab (6 or 9 mg on 2 separate days, cytarabine 100 mg/m <sup>2</sup> , no daunorubicin
0903B1-206-US/EU/AU	00037583	Phase 1 and 2, patient mix of de novo and relapsed/refractory AML, high dose gemtuzumab (6 or 9 mg/m <sup>2</sup> ) on Day 4
MYLOFRANCE 2	02182596	Patients were adults with AML in first relapse
0903B1-201-US/CA	00003131	Gemtuzumab as monotherapy in patients with relapsed AML
0903B1-202-EU	Not found	Gemtuzumab as monotherapy in patients with relapsed AML
0903B1-203-US/EU	00003673	Gemtuzumab as monotherapy in patients with relapsed AML
0903A1-101-US	Not found	Gemtuzumab as monotherapy in patients with relapsed AML
0903A1-102-US	Not found	Gemtuzumab as monotherapy in patients with relapsed AML
0903A1-102-JP	Not found	Gemtuzumab as monotherapy in patients with relapsed AML
0903X-100374	00044733	Gemtuzumab as monotherapy in patients with relapsed AML
0903X-100863	00304447	Gemtuzumab as monotherapy in patients with relapsed AML
0903X-100847	00161668	Gemtuzumab as monotherapy in patients with relapsed AML
MYLOFRANCE 1	02182596	Gemtuzumab as monotherapy in patients with relapsed AML
0903B1-207-US/EU	Not found	Gemtuzumab as monotherapy in patients with MDS

\* Included in the EPAR (35) in a meta-analysis (together with the ALFA-0701, SWOG SO106 and MRC AML 15 studies) which is discussed briefly in relation to the clinical questions.

FIGURE 1 PRISMA FLOW CHART FOR LITERATURE SEARCH



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

TABLE 5-4 EXCLUDED LITERATURE

Reference	Reason for exclusion
<b>Excluded after full text screening</b>	
Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, Gibson BE, Wheatley K, Milligan D. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2013 Sep 20;31(27):3360-8.	Cytarabine and daunorubicin doses too low
Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, Preisler HD, Nawabi IW, Prager D, Carey RW, Cooper MR, Haurani F, Hutchison JL, Silver RT, Falkson G, Wiernik P, Hoagland HC, Bloomfield CD, James GW, Gottlieb A, Ramanan SV, Blom J, Nissen NI, Bank A, Ellison RR, Kung F, Henry P, McIntyre OR, Kaan SK. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia group B. <i>Blood</i> . 1981 Dec;58(6):1203-12.	Cytarabine and daunorubicin doses too low
Smith FO, Alonzo TA, Gerbing RB, Woods WG, Arceci RJ; Children's Cancer Group. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive Phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891. <i>Leukemia</i> . 2005 Dec;19(12):2054-62.	Cytarabine and daunorubicin doses too low
Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, Tallman MS, Kovacovics TJ, Damon LE, Komrokji R, Solomon SR, Kolitz JE, Cooper M, Yeager AM, Louie AC, Feldman EJ. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. <i>Blood</i> . 2014 May 22;123(21):3239-46.	Cytarabine and daunorubicin doses too low
van der Holt B, Löwenberg B, Burnett AK, Knauf WU, Shepherd J, Piccaluga PP, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Ferrant A, Crump M, Selleslag D, Theobald M, Fey MF, Vellenga E, Dugan M, Sonneveld P. The value of the MDR1 reversal agent PSC-833 in addition to daunorubicin and cytarabine in the treatment of elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML), in relation to MDR1 status at diagnosis. <i>Blood</i> . 2005 Oct 15;106(8):2646-54.	Daunorubicin dose too low and different consolidation treatment
Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, Bickers JN, Hynes HE, Welborn JL, Simon SR, Grever M. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. <i>Blood</i> . 1996 Oct 15;88(8):2841-51.	Daunorubicin dose too low and different consolidation treatment

## 5.2 Relevant studies identified

The relevant studies included in this application for the assessment of each clinical question, as defined in the protocol, are listed in Table 5-5.

**TABLE 5-5 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT**

Reference (title, author, journal, year)	Study name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <sup>1</sup>
<b>Mylotarg studies</b>				
Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T, Gastaud L, de Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljijakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H; Acute Leukemia French Association. Lancet. Apr 21;379(9825):1508-16, 2012 (36)	ALFA-0701	00927498	July 2011-July 2013	1 + 2
Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, Legrand O, Thomas X, Gardin C, Gogat-Marchant K, Rubin SD, Benner RJ, Bousset P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H, Castaigne S. Haematologica. Aug 3, 2018 (37)				
<b>Midostaurin studies</b>				
Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. N Engl J Med. Aug 3;377(5):454-464, 2017 (38)	RATIFY	00651261	April 2008 – July 2016	2



### 5.3 Main characteristics of included studies

The 2 included studies were randomised, controlled, phase 3 studies. The ALFA-0701 study was open-label. The RATIFY study was double-blinded. The main characteristics of each of the studies are summarised below in Table 5-6 and Table 5-7:

**TABLE 5-6 MAIN STUDY CHARACTERISTICS – ALFA-0701 STUDY**

Trial name (official title from clinicaltrials.gov)	A Phase III Multicentric Randomized Study of the Combination of Repeated Doses of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) With Daunorubicin and Cytarabine Versus Daunorubicin and Cytarabine in Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Aged of 50-70 Years Old.
NCT number	NCT00927498
Objective	To investigate whether addition of low fractionated-dose gemtuzumab ozogamicin to standard front-line chemotherapy (DNR+AraC) improves the outcome of patients with AML without causing excessive toxicity
Publications – title, author, journal, year	<p><b>Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T, Gastaud L, de Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljijakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H; Acute Leukemia French Association. 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: 1508–16.</b></p> <p><b>Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, Legrand O, Thomas X, Gardin C, Gogat-Marchant K, Rubin SD, Benner RJ, Bousset P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H, Castaigne S. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. Haematologica. 2018; 103:xxx doi:10.3324/haematol.2018.188888</b></p> <p>Renneville A, Abdelali RB, Chevret S, Nibourel O, Cheok M, Pautas C, Duléry R, Boyer T, Cayuela JM, Hayette S, Raffoux E, Farhat H, Boissel N, Terre C, Dombret H, Castaigne S, Preudhomme C. Clinical impact of gene mutations and lesions detected by SNP-array karyotyping in acute myeloid leukemia patients in the context of gemtuzumab ozogamicin treatment: results of the ALFA-0701 trial. Oncotarget. 2014 Feb 28;5(4):916-32. (excluded, no additional relevant data).</p>
Study type and design	<p>The ALFA-0701 was a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The study was initiated by investigators but sponsored by Wyeth/Pfizer.</p> <p>Patients aged 50 to 70 years with treatment-naïve AML were enrolled. Randomisation was performed centrally. Patients were stratified by centre and in a 1:1 allocation with block sizes of four to standard treatment with or without five doses of gemtuzumab. Expression of the CD33 antigen was not required for study entry.</p> <p>Patients were given a 3+7 induction course of IV daunorubicin (60 mg/m<sup>2</sup> Days 1-3) and IV cytarabine (200 mg/m<sup>2</sup> as continuous infusion for 7 days) without (control group) or with IV gemtuzumab (3 mg/m<sup>2</sup> (maximum dose 5 mg) infused over 2 hours on Days 1, 4 and 7) after premedication with methylprednisolone.</p> <p>A second induction course consisted of IV daunorubicin (60 mg/m<sup>2</sup> for 2 days) and IV cytarabine (1000 mg/m<sup>2</sup> per 12 hours, infused over 2 hours for 3 days) followed by daily lenograstim 263 µg IV until neutrophil recovery.</p> <p>Patients in complete recovery (CR) (including patients with incomplete platelet recovery CRp) were given 2 consolidation courses of IV daunorubicin (60 mg/m<sup>2</sup> for 1 day (first course) or 2 days (second course)) in combination with IV cytarabine</p>

	<p>(1000 mg/m<sup>2</sup> per 12 hours, infused over 2 hours on Days 1-4) with or without IV gemtuzumab (3 mg/m<sup>2</sup> on Day 1) according to their initial treatment group.</p> <p>Patients in CR could be considered for allogeneic transplant according to ECOG PS, age, existence or not of a donor, and cytogenetic and molecular risk categories. An interval of 2 months between the last dose of gemtuzumab and transplantation was recommended</p>																		
<p>Follow-up time</p>	<p>The trial was initiated in December 2007 and patients were randomised between January 2008 and November 2010.</p> <p>At the time of the primary study analysis at the data cutoff date of August 1<sup>st</sup> 2011, the overall median follow up was 14.8 and 20 months in survivors.</p> <p>Actual trial completion date was July 2013.</p> <p>At the time of final analysis performed at the data cutoff April 30, 2013, the median follow up was 47.6 months in the gemtuzumab arm and 41.0 months in the control arm</p>																		
<p>Population (inclusion and exclusion criteria) (from clinicaltrials.gov)</p>	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with a morphologically proven diagnosis AML and both the two following criteria: Age: 50 to 70 years. Not previously treated for their disease</li> <li>• ECOG performance status 0 to 3</li> <li>• Negative serology HIV, HBV and HBC (except post vaccination)</li> <li>• Serum creatinine inf 2.5N; AST and ALT inf 2.5N; total bilirubin inf 2N</li> <li>• Cardiac function determined by radionuclide or echography within normal limits</li> <li>• Negative serum pregnancy test within one week before treatment for women of child bearing potential</li> <li>• Signed informed consent</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M3-AML</li> <li>• AML following previously known myeloproliferative syndrome</li> <li>• Known central nervous system involvement</li> <li>• Uncontrolled infection</li> <li>• Other active malignancy</li> </ul>																		
<p>Intervention</p>	<p>Drug: Gemtuzumab ozogamicin (GO) in combination with conventional chemotherapy (daunorubicin (DNR) and cytarabine (AraC))</p> <table border="1" data-bbox="491 1473 1425 2000"> <thead> <tr> <th data-bbox="491 1473 687 1576">Treatment course</th> <th data-bbox="687 1473 938 1576">MYLOTARG</th> <th data-bbox="938 1473 1179 1576">DNR</th> <th data-bbox="1179 1473 1425 1576">AraC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="491 1576 687 1738">Induction</td> <td data-bbox="687 1576 938 1738">3 mg/m<sup>2</sup>/dose (max. 5 mg/ dose) on days 1, 4, and 7</td> <td data-bbox="938 1576 1179 1738">60 mg/m<sup>2</sup>/day on day 1 to day 3</td> <td data-bbox="1179 1576 1425 1738">200 mg/m<sup>2</sup>/day on day 1 to day 7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1738 687 1839">Second induction (if required)</td> <td colspan="3" data-bbox="687 1738 1425 1839">MYLOTARG not administered during second induction</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1839 687 2000">Consolidation Course 1</td> <td data-bbox="687 1839 938 2000">3 mg/m<sup>2</sup>/dose (max. 5 mg/ dose) on day 1</td> <td data-bbox="938 1839 1179 2000">60 mg/m<sup>2</sup>/day on day 1</td> <td data-bbox="1179 1839 1425 2000">1 g/m<sup>2</sup>/every 12 h. on day 1 to day 4</td> </tr> </tbody> </table>			Treatment course	MYLOTARG	DNR	AraC	Induction	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (max. 5 mg/ dose) on days 1, 4, and 7	60 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1 to day 3	200 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1 to day 7	Second induction (if required)	MYLOTARG not administered during second induction			Consolidation Course 1	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (max. 5 mg/ dose) on day 1	60 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1	1 g/m <sup>2</sup> /every 12 h. on day 1 to day 4
Treatment course	MYLOTARG	DNR	AraC																
Induction	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (max. 5 mg/ dose) on days 1, 4, and 7	60 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1 to day 3	200 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1 to day 7																
Second induction (if required)	MYLOTARG not administered during second induction																		
Consolidation Course 1	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (max. 5 mg/ dose) on day 1	60 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1	1 g/m <sup>2</sup> /every 12 h. on day 1 to day 4																

	Consolidation Course 2	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (max. 5 mg/ dose) on day 1	60 mg/m <sup>2</sup> /day on day 1 to day 2	1 g/m <sup>2</sup> /every 12 h. on day 1 to day 4																																				
Primary and secondary endpoints	<p><u>Primary endpoint</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EFS</li> </ul> <p><u>Secondary endpoints included</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CR rate with or without CRp</li> <li>OS</li> <li>RFS</li> <li>CR rate with or without CRp</li> <li>Safety</li> </ul>																																							
Method of analysis	<p>Sample size calculation showed that 140 patients per group and a total of 184 events were needed to detect an increase in 2 year EFS estimate from 25% in the reference group to 40% in the experimental group (hazard ratio [HR] 0.66), with a type 1 error rate of 5% and a statistical power of 80%, assuming an exponential EFS.</p> <p>All patients were analysed in the group they were randomly allocated to (intention to treat), unless they withdrew consent.</p> <p>The censored endpoints (EFS, OS, and RFS) were analysed by failure-time data methods, at the reference dates Aug 1, 2011 and April 30,2013. Right censored data were estimated by use of the Kaplan-Meier method and compared by use of the log-rank test, and values for the HR with 95% CI were computed by use of Cox models after checking for proportionality of hazard functions with Grambsch and Therneau's test. Treatment comparisons were then adjusted for imbalances of prognostic covariates by use of a multivariable Cox model. Centre effect was assessed with frailty models. Binary data were compared by use of the Fisher's exact test and continuous distributions were compared by use of the Mann-Whitney test. EFS and RFS were also computed after censoring patients who received SCT in the first CR or CRp at the time of the transplantation.</p> <p>Safety was analysed in the as treated analysis set in all patients who received at least one dose of study drug.</p>																																							
Subgroup analyses	Not applicable																																							
Baseline characteristics	<p>A total of 280 patients were randomised to the trial. Of these, 2 were excluded because they withdrew consent.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Control n=139</th> <th>Gemtuzumab n=139</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, median (IQR) (years)</td> <td>61.7 (57.4-65.6)</td> <td>62.8 (59.3-66.8)</td> </tr> <tr> <td>Men, %</td> <td>61 (44%)</td> <td>77 (55%)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td colspan="2">Not available</td> </tr> <tr> <td>ECOG performance status</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>54 (39%)</td> <td>50 (36%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>65 (47%)</td> <td>75 (54%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>17 (12%)</td> <td>13 (9%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1 (&lt;1%)</td> <td>1 (&lt;1%)</td> </tr> <tr> <td>not available</td> <td>2 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>White blood cell count (x10<sup>9</sup> per L; median IQR)</td> <td>5.0 (1.9-26.7)</td> <td>6.9 (2.3-30.4)</td> </tr> <tr> <td>Platelet count (x10<sup>9</sup> per L, median, IQR)</td> <td>67.5 (36.3-125.5)</td> <td>66.0 (36.5-118.5)</td> </tr> </tbody> </table>					Control n=139	Gemtuzumab n=139	Age, median (IQR) (years)	61.7 (57.4-65.6)	62.8 (59.3-66.8)	Men, %	61 (44%)	77 (55%)	Race	Not available		ECOG performance status			0	54 (39%)	50 (36%)	1	65 (47%)	75 (54%)	2	17 (12%)	13 (9%)	3	1 (<1%)	1 (<1%)	not available	2 (1%)	0	White blood cell count (x10 <sup>9</sup> per L; median IQR)	5.0 (1.9-26.7)	6.9 (2.3-30.4)	Platelet count (x10 <sup>9</sup> per L, median, IQR)	67.5 (36.3-125.5)	66.0 (36.5-118.5)
	Control n=139	Gemtuzumab n=139																																						
Age, median (IQR) (years)	61.7 (57.4-65.6)	62.8 (59.3-66.8)																																						
Men, %	61 (44%)	77 (55%)																																						
Race	Not available																																							
ECOG performance status																																								
0	54 (39%)	50 (36%)																																						
1	65 (47%)	75 (54%)																																						
2	17 (12%)	13 (9%)																																						
3	1 (<1%)	1 (<1%)																																						
not available	2 (1%)	0																																						
White blood cell count (x10 <sup>9</sup> per L; median IQR)	5.0 (1.9-26.7)	6.9 (2.3-30.4)																																						
Platelet count (x10 <sup>9</sup> per L, median, IQR)	67.5 (36.3-125.5)	66.0 (36.5-118.5)																																						

	Percentage of CD33-expressing cells (median, IQR)	88% (57-96)	92% (67-97)
	FLT3-ITD status		
	Positive	27 (19%)	22 (16%)
	Negative	111 (80%)	115 (83%)
	Not available	1 (<1%)	2 (1%)
	Data are number or number (%), unless otherwise indicated. ECOG=Eastern Oncology Group.		

**TABLE 5-7 MAIN STUDY CHARACTERISTICS – RATIFY STUDY**

Trial name (official title from clinicaltrials.gov)	A Phase III Randomized, Double-Blind Study of Induction (Daunorubicin/Cytarabine) and Consolidation (High-Dose Cytarabine) Chemotherapy + Midostaurin (PKC412) (IND #101261) or Placebo in Newly Diagnosed Patients < 60 Years of Age With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML)
NCT number	NCT00651261
Objective (from clinicaltrials.gov)	To determine if the addition of midostaurin to daunorubicin/cytarabine induction, high-dose cytarabine consolidation, and continuation therapy improves OS (OS) in both the mutant FLT3-ITD and FLT3-TKD AML patients
Publications – title, author, journal, year	<p>Stone RM, Dohner H, Ehninger G, et al.: CALGB 10603 (RATIFY): A randomized phase III study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy combined with midostaurin or placebo in treatment-naive patients with FLT3 mutated AML. [Abstract] J Clin Oncol 29 (Suppl 15): A-TPS199, 2011.</p> <p>Stone RM, Fischer T, Paquette R, Schiller G, Schiffer CA, Ehninger G, Cortes J, Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Huntsman-Labed A, Dutreix C, del Corral A, Giles F. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. Leukemia. 2012 Sep;26(9):2061-8.</p> <p>Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL, Geyer S, Bloomfield CD, Dohner K, Thiede C, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic, R. B, et al. The multi-kinase inhibitor midostaurin (M) prolongs survival compared with placebo (P) in combination with daunorubicin (D)/cytarabine (C) induction (ind), high-dose c consolidation (CONSOL), and as maintenance (MAINT) therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients (PTS) age 18-60 with FLT3 mutations (MUTS): an international prospective randomized (RAND) P-controlled double-blind trial (calgb 10603/ratify ) [Abstract] Blood 2015, 126(23): 6.</p> <p><b>Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med. 2017 Aug 3;377(5):454-464.</b></p>
Study type and design	<p>Enrolled patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive standard chemotherapy plus either midostaurin or placebo. Randomisation was performed with a block size of 6 and was stratified according to the subtype of FLT3 mutation: TKD, or ITD with either a high ratio (&gt;0.7) or a low ratio (0.05 to 0.7) of mutant to wild-type alleles (ITD [high] and ITD [low], respectively).</p> <p>Therapy consisted of induction therapy with daunorubicin (at a dose of 60mg/m<sup>2</sup> of BSA/day, administered by rapid IV injection on Days 1, 2, and 3) and cytarabine ( 200 mg/m<sup>2</sup>, administered by continuous IV infusion on Days 1 through 7). Midostaurin or placebo was administered in a double-blind fashion, at a dose of 50 mg orally twice</p>

	<p>daily, on Days 8 through 21.</p> <p>Patients who achieved CR after induction therapy received four 28-day cycles of consolidation therapy with high-dose cytarabine (3000mg/m<sup>2</sup>, administered over a period of 3 hours every 12 hours on Days 1, 3, and 5). Midostaurin or placebo was administered at a dose of 50 mg orally twice daily on Days 8 through 21.</p>
Follow-up time	After study entry patients are followed periodically for up to 10 years.
Population (inclusion and exclusion criteria) (from clinicaltrials.gov)	<p>Documentation of Disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unequivocal diagnosis of AML (&gt;20% blasts in the bone marrow based on the WHO classification), excluding M3 (acute promyelocytic leukaemia). Patients with neurologic symptoms suggestive of CNS leukaemia are recommended to have a lumbar puncture. Patients whose CSF is positive for AML blasts are not eligible.</li> <li>• Documented FLT3 mutation (ITD or point mutation), determined by analysis in a protocol- designated FLT3 screening laboratory.</li> </ul> <p>Age Requirement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age ≥ 18 and &lt; 60 years</li> </ul> <p>Prior Therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No prior chemotherapy for leukaemia or myelodysplasia with the following exceptions: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Emergency leukapheresis</li> <li>○ Emergency treatment for hyperleukocytosis with hydroxyurea for ≤5 days</li> <li>○ Cranial RT for CNS leukostasis (one dose only)</li> <li>○ Growth factor/cytokine support</li> </ul> </li> <li>• AML patients with a history of antecedent myelodysplasia (MDS) remain eligible for treatment on this trial, but must not have had prior cytotoxic therapy (e.g., azacitidine or decitabine)</li> <li>• Patients who have developed therapy related AML after prior RT or chemotherapy for another cancer or disorder are not eligible.</li> </ul> <p>Cardiac Function: Patients with symptomatic congestive heart failure are not eligible.</p> <p>Initial Laboratory Value: Total bilirubin &lt;2.5 x ULN (Upper Limit of Normal)</p> <p>Pregnancy and nursing Status:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-pregnant and non-nursing due to the unknown teratogenic potential of midostaurin in humans, pregnant or nursing patients may not be enrolled.</li> <li>• Women of child-bearing potential must either commit to continued abstinence from heterosexual intercourse or commit to two acceptable methods of birth control. Men must agree not to father a child and must use a latex condom during any sexual contact with women of childbearing potential while taking midostaurin/placebo and for 12 weeks after therapy is stopped, even if they have undergone a successful vasectomy.</li> </ul>
Intervention	<p>Interventional arm, N=360</p> <p>Induction:</p> <p>Cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> by continuous IV infusion on Days 1-7</p> <p>Daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> by IV push or short infusion on Days 1-3</p> <p>Midostaurin 50 mg (two 25 mg capsules) twice a day orally on Days 8-21</p> <p>A bone marrow aspiration will be performed in all patients on Day 21 to determine the</p>

	<p>need for a second induction cycle.</p> <p>Remission Consolidation (Four Remission Consolidation Cycles):</p> <p>High dose cytarabine 3000 mg/m<sup>2</sup> will be given by IV infusion over 3 hours every 12 hours on Days 1, 3 and 5. Serial neurologic evaluation will be performed before and following the infusion of high-dose cytarabine.</p> <p>Dexamethasone 0.1% or other corticosteroid ophthalmic solution 2 drops to each eye once daily to begin 6-12 hours prior to the initiation of the cytarabine infusion and to continue for at least 24 hours after the last cytarabine dose.</p> <p>Midostaurin 50 mg (two 25 mg capsules) twice a day by mouth on Days 8-21</p>																																				
Primary and secondary endpoints	<p><u>Primary endpoint</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> </ul> <p><u>Secondary endpoints included</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Event- free survival</li> <li>Censored OS</li> <li>CR rate</li> <li>Safety</li> </ul>																																				
Method of analysis	<p>Chi-squared and Fisher's exact tests were used to compare treatment groups with respect to baseline characteristics, adverse events patterns and CR rates and HSCT. All continuous factors were compared between the arms using a Wilcoxon rank sum test. All time-to-event endpoints (OS, EFS and DFS) were analysed using Kaplan-Meier curves and stratified (for FLT3 status) log-rank tests based on the intent-to-treat principle including all randomized patients. The primary efficacy analyses for OS and EFS were performed ignoring the transplant information (per protocol) followed by secondary sensitivity analyses censoring at the time of transplant. Post-transplant survival was computed using landmark survival models. A competing risks analysis, with death from any cause as a competing risk, was used to compute the cumulative incidence curves for relapse among patients achieving a CR, and compared between the arms using the approach of Gray.</p>																																				
Subgroup analyses	FLT3 subtypes.																																				
Baseline characteristics	<p>A total of 717 patients were enrolled in the trial.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Control n=357</th> <th>Midostaurin n=360</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, median (IQR) (years)</td> <td>48.6</td> <td>47.1</td> </tr> <tr> <td>Men, %</td> <td>145 (40.6%)</td> <td>174 (48.3%)</td> </tr> <tr> <td>Race – no./total no. (%)*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  White</td> <td>128/144 (88.9%)</td> <td>147/165 (89.1%)</td> </tr> <tr> <td>  Other</td> <td>16/144 (11.1%)</td> <td>18/165 (10.9%)</td> </tr> <tr> <td>Subtype of FLT3 mutation (no (%))</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Tyrosine kinase domain</td> <td>81 (22.7)</td> <td>81 (22.5)</td> </tr> <tr> <td>  Internal tandem duplication (ITD) with low allelic Ratio</td> <td>170 (47.6)</td> <td>171 (47.5)</td> </tr> <tr> <td>  ITD with high allelic ratio</td> <td>106 (29.7)</td> <td>108 (30.0)</td> </tr> <tr> <td>White blood cell count (per µL; median)</td> <td>33000</td> <td>35600</td> </tr> <tr> <td>Platelet count (per µL, median)</td> <td>50000</td> <td>50000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Race was reported by the patients but was not reported for European patients (195 in the midostaurin group and 213 in the control group)</p>		Control n=357	Midostaurin n=360	Age, median (IQR) (years)	48.6	47.1	Men, %	145 (40.6%)	174 (48.3%)	Race – no./total no. (%)*			White	128/144 (88.9%)	147/165 (89.1%)	Other	16/144 (11.1%)	18/165 (10.9%)	Subtype of FLT3 mutation (no (%))			Tyrosine kinase domain	81 (22.7)	81 (22.5)	Internal tandem duplication (ITD) with low allelic Ratio	170 (47.6)	171 (47.5)	ITD with high allelic ratio	106 (29.7)	108 (30.0)	White blood cell count (per µL; median)	33000	35600	Platelet count (per µL, median)	50000	50000
	Control n=357	Midostaurin n=360																																			
Age, median (IQR) (years)	48.6	47.1																																			
Men, %	145 (40.6%)	174 (48.3%)																																			
Race – no./total no. (%)*																																					
White	128/144 (88.9%)	147/165 (89.1%)																																			
Other	16/144 (11.1%)	18/165 (10.9%)																																			
Subtype of FLT3 mutation (no (%))																																					
Tyrosine kinase domain	81 (22.7)	81 (22.5)																																			
Internal tandem duplication (ITD) with low allelic Ratio	170 (47.6)	171 (47.5)																																			
ITD with high allelic ratio	106 (29.7)	108 (30.0)																																			
White blood cell count (per µL; median)	33000	35600																																			
Platelet count (per µL, median)	50000	50000																																			

## 6 Clinical questions

Section 6.1 summarises the outcomes and assessments performed as well as the availability of outcomes for each study and clinical question. The 2 clinical questions included in the protocol are answered separately in sections 6.2 and 6.3.

### 6.1 Outcomes and assessments

The 9 outcomes to be evaluated for each clinical question, according to the protocol for gemtuzumab, are shown in Table 6-1 together with the pre-defined MCID for each outcome.

**TABLE 6-1 OUTCOMES AND MCIDs DEFINED IN THE ASSESSMENT PROTOCOL FOR GEMTUZUMAB**

Outcome	Importance	Definition and unit	MCID between groups
OS	Critical	Median survival (months)	A median 4 months difference
		Proportion of patients who survives 3 years	10%-points
SAEs (grade 3-4)	Critical	Proportion of patients who experience $\geq 1$ SAE	10%-points
		Number of SAEs per patient	A difference of 20 SAEs per 100 patients
RFS	Important	Median RFS	A median 4 months difference
		Number of patients without relapse or death after 3 years	10%-points
CR	Important	Proportion of patients that achieve CR (or CRp)	5%-points
Health-related quality of life	Important	A difference in EORTC-QLQ C-30: Measured from baseline to 3 months after the end of treatment	5-points
Transplant-related mortality	Important	The proportion of patients who have died as assessed on Day 365 after the transplant	10%-points

CR, complete remission; CRp, CR with incomplete platelet recovery; EORTC-QLQ C-30, the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; MCID, minimal clinically important difference, expressed as the difference between groups in %-points events/responders or as a time difference in months; RFS, relapse free survival

Not all outcomes were reported in all studies. Table 6-2 provides an overview of which outcomes are available for the assessment of each clinical question.

The statistical methods used for estimation of absolute and relative differences in effect for results per study are described in appendix 9.1

**TABLE 6-2 OVERVIEW OF OUTCOMES AND STUDIES AVAILABLE FOR EACH CLINICAL QUESTION**

<b>Outcome</b>	<b>Definition and unit</b>	<b>ALFA-0701</b>	<b>RATIFY</b>
OS	Median survival (months)	Available	Available
	Proportion of patients who survives 3 years	Available as estimates from Kaplan-Meier plot	Available as estimates from Kaplan-Meier plot
Serious adverse events (grade 3-4)	Proportion of patients who experience $\geq 1$ SAE	Available	Available
	Number of SAEs per patient	Not available	Not available
RFS	Median RFS	Available	Available
	Number of patients without relapse or death after 3 years	Available as estimates from Kaplan-Meier plot	Available as estimates from Kaplan-Meier plot (DFS)
CR	Proportion of patients that achieve CR (or CRp)	Available	Available
Health-related quality of life	A difference in EORTC-QLQ C-30: Measured from baseline to 3 months after the end of treatment	Not available	Not available
Transplant-related mortality	The proportion of patients who have died as assessed on Day 365 after the transplant	Not available	Not available



## 6.2 Clinical question 1

What added clinical value does gemtuzumab offer compared to the standard treatment for newly diagnosed patients aged 15 years or older with CD33-positive AML without a FLT3 mutation eligible to undergo intensive chemotherapy with curative intent?

### *Population*

Newly diagnosed patients aged 15 years or older with CD33-positive AML and without a FLT3 mutation who are eligible to undergo intensive chemotherapy with curative intent.

### *Intervention*

Gemtuzumab in combination with a standard curative regimen:

- For the induction phase,  
Cycle 1: Cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup>/day on Day 1 to Day 7 and daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 to Day 3 + gemtuzumab 3 mg/m<sup>2</sup> on Day 1, 4 and 7.  
In case of a 2<sup>nd</sup> cycle: Cytarabine 2 g/m<sup>2</sup>, Days 1-3 and daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, Day 1 and 2.

Hereafter at CR (or CRp):

- Consolidation treatment, 2 treatment cycles:  
Cytarabine 2 g/m<sup>2</sup>, Days 1-4 + daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, Day 1 (1<sup>st</sup> consolidation) or Days 1 + 2 (2<sup>nd</sup> consolidation) + gemtuzumab 3 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 in both consolidation cycles.

Patients achieving CR can be offered an allogeneic stem cell transplantation in which case the patient is withdrawn from the above treatment regimen.

### *Comparator*

The standard curative regimen in Denmark.

- For the induction phase,  
cycle 1: 10 days of cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> and 3 days of daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (3 + 10).  
In case of a subsequent cycle 2: 8 days of cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> and 3 days of daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (3 + 8).

Hereafter at CR (or CRp)

- Consolidation treatment:
  - if the patient is <60 years (2 cycles): high-dose cytarabine (3 g/m<sup>2</sup>, Days 1, 3 and 5)
  - if the patient is >60 years (1 cycle): high-dose cytarabine (2 g/m<sup>2</sup>, Days 1, 3 and 5)

Patients achieving CR can be offered an allogeneic stem cell transplantation in which case the patient is withdrawn from the above treatment regimen.

### 6.2.1 Presentation of relevant studies

One relevant clinical study with gemtuzumab was identified. The ALFA-0701 was a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 study comparing standard treatment: daunorubicin and cytarabine in combination with gemtuzumab in patients with de-novo AML. Details of the study design and

baseline characteristics are provided in Table 5-6. An overview of the results is provided below in Table 6-3. Data for number of SAEs per patient and health-related quality of life or transplant-related mortality is not available.

The full set of data (efficacy and safety) for *FLT3*-negative patients only is not available, therefore the data for the entire ALFA-0701 study has been used to answer clinical question 1. However, where subgroup analyses on *FLT3*-negative patients available, they have been provided.

## 6.2.2 Results per study

### *Overall survival*

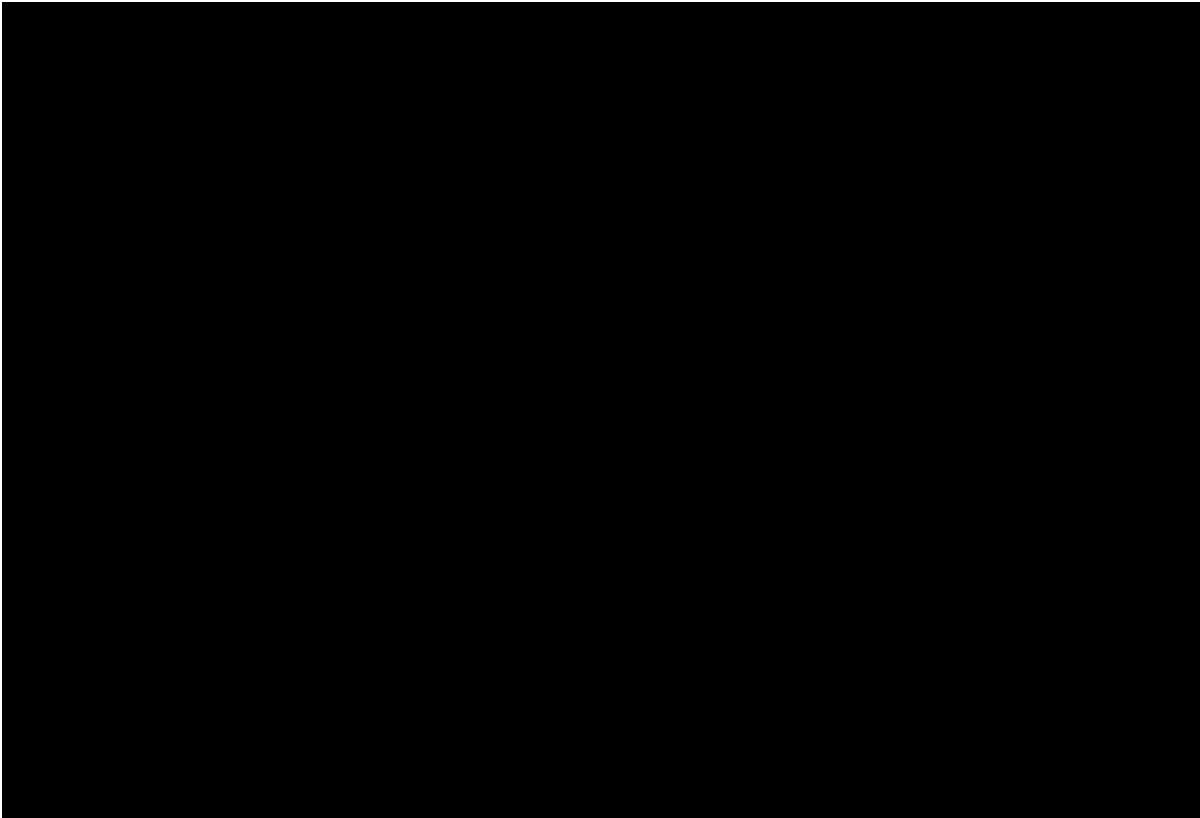
Study population comprised of 66.4% of patients with intermediate (180 pts), 21% patients with unfavourable (57 pts), 9.2% with unknown (25 pts) and 3.3% patients with favourable (9 pts) cytogenetics.

The median OS was 27.5 months [CI 95%: 21.4-45.6] in the gemtuzumab group and 21.8 months [CI 95%: 15.5-27.4] in the standard group, see Figure 3. The absolute difference in median OS between treatment regimens of 5.7 months did not reach statistical significance but was above the predefined MCID of 4 months. The hazard ratio was 0.81 [CI 95%: 0.60 – 1.09], also indicating a 19% reduction in risk of death in the gemtuzumab group without showing a statistically significant difference (37). The lack of statistical significance could be confounded by HSCT or rescue therapies given after relapse, or failure to reach CR. Most patients (71% in the gemtuzumab group and 80% in the standard group) received at least 1 subsequent therapy for AML following study treatment (37). This included 30 patients in the standard group who subsequently received gemtuzumab as rescue therapy as part of a compassionate use program. Finally, 23.7% vs 39% of patients in the gemtuzumab arm vs standard group received HSCT.

It should also be noted that the sample size in the study was powered to show a difference in EFS and thus probably too small to show a difference in OS (37).

The estimated proportion of patients surviving 3 years was higher with the gemtuzumab treatment regimen than with standard treatment with an absolute difference of 15.8%-point, meeting the MCID criterion for difference.

Subgroup analysis in the ALFA-0701 study for OS in *FLT3*-negative patients is presented in Figure 2. OS at 2 years for *FLT3*-negative patients was 52.9% (95% CI: 42.2-62.5) in gemtuzumab group and 45.5% (95% CI: 34.3-56.1) in control group, HR: 0.82 (95% CI: 0.56-1.21), p=0.33. Estimated OS at 3 years remains 46% for gemtuzumab group and 37 % in control group.

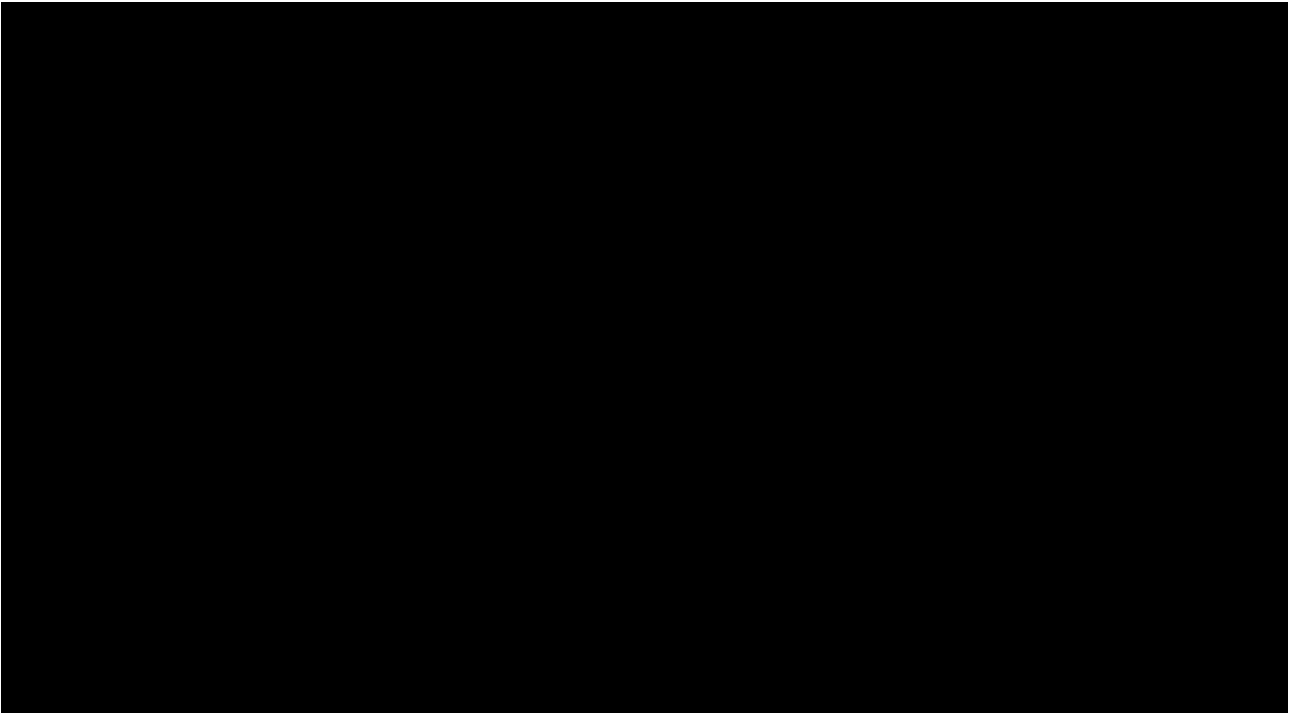


Source (36).

Patient subset analysis (Table 6-10) demonstrated statistically significant OS improvement for patients with favourable and intermediate cytogenetics. OS at 2 years was 64.5% (95% CI: 52.5-74.3) in gemtuzumab arm vs 51.5 % (95% CI: 39.4-62.4) in control arm; HR: 0.59 (95% CI: 0.37-0.94, p=0.02).

In ALFA-0701, in gemtuzumab group, 9 out of 139 patients died during induction and 2 patients died in first CR or CRp. In the standard treatment group, 5 out of 139 patients died during induction and 8 patients died during first CR or CRp (36). In conclusion there are no significant differences in induction mortality or deaths in CR have been observed between study arms, what confirms that use of fractionated lower doses of gemtuzumab allows the safe delivery of higher cumulative dose with reduced toxicity (39).

In support of the trend towards longer OS in the gemtuzumab group in the ALFA-0701 study, a significant improvement in OS for gemtuzumab treated patients was demonstrated in an individual patient data meta-analysis (IPD-MA) (40). This meta-analysis consisted of 5 randomised studies comprising 3331 patients, including the ALFA-0701 study, but also 4 other studies with different dosing regimens for gemtuzumab and broader study population (Table 6-4). In the IPD-MA, the primary endpoint of OS showed a statistically significant improvement at 5 years for patients who received gemtuzumab (OR: 0.90; 95% CI: 0.82-0.98, p=0.01), corresponding to a 10% reduction in risk of death in the gemtuzumab arm. At 6 years, the absolute survival benefit was especially apparent in patients with favourable cytogenetic characteristics (20.7%, OR: 0.47, 95% CI:0.31-0.73 ; p=0.0006) but was also seen in those with intermediate characteristics (5.7%, OR: 0.84, 95% CI: 0-75-0.95; p=0.005). Patients with adverse cytogenetic characteristics did not benefit (2.2%, OR: 0.99, 95% CI: 0.83-1.18; p=0.9) (13).



Source: (37)

**TABLE 6-3** RESULTS FOR THE ALFA-0701 FOR CLINICAL QUESTION 1

Study name: A Randomized Study of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) With Daunorubicin and Cytarabine in Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML) Aged of 50-70 Years Old (36, 37).										
NCT number: 00927498										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect (risk ratio)			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Ratio	95% CI	P value	
OS – months	Gemtuzumab+ curative regimen	135 <sup>a</sup>	27.5 [21.4 ; 45.6]	5.7	[-7.8 ; 19.2]	0.41	RR: 1.3 HR: 0.81	[0.0 ; 489.9] [0.60 ; 1.09]	0.94 0.16	See appendix 9.1
	Curative regimen	136 <sup>a</sup>	21.8 [15.5 ; 27.4]							
OS – proportion of patients surviving more than 3 years	Gemtuzumab+ curative regimen	135 <sup>a</sup>	48.9 <sup>b</sup>	15.8 <sup>b</sup>	[4.4 ; 27.2]	0.0066	HR: 0.81	[0.60 ; 1.09]	0.16	See appendix 9.1
	Curative regimen	136 <sup>a</sup>	33.1 <sup>b</sup>							
SAEs (grade 3-4) – proportion of patients experiencing ≥1 SAE	Gemtuzumab+ curative regimen	131 <sup>c</sup>	53.4 [44.9 ; 61.8]	13.3	[1.4 ; 25.1]	0.0279	RR: 1.3	[1.0 ; 1.7]	0.03	See appendix 9.1
	Curative regimen	137 <sup>c</sup>	40.1 [ 32.3 ; 48.5]							
SAEs (grade 3-4) – number of SAEs per patient	Gemtuzumab+ curative regimen	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	See appendix 9.1
	Curative regimen	NA	NA							
RFS – median RFS	Gemtuzumab+ curative regimen	135 <sup>a</sup>	28 [16.3 ; NE]	16.6	e	e	HR: 0.53	[0.36; -0.76]	0.00	See appendix 9.1
	Curative regimen	136 <sup>a</sup>	11.4 [10.0 ; 14.4]							
RFS – proportion of patients without relapse or death after 3 years	Gemtuzumab+ curative regimen	135 <sup>a</sup>	47.8 <sup>b</sup>	29.5 <sup>b</sup>	[17.7; 41.3]	< 0.0001	HR: 0.53	[0.36; -0.76]	0.00	See appendix 9.1
	Curative regimen	136 <sup>a</sup>	18.3 <sup>b</sup>							
CR/CRp	Gemtuzumab+ curative regimen	139 <sup>d</sup>	81.3 [74.0 ; 86.9]	6.5	[-3.2 ; 16.2]	0.1908	RR: 1.1	[0.96 ; 1.23]	0.19	See appendix 9.1

<b>Study name: A Randomized Study of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) With Daunorubicin and Cytarabine in Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML) Aged of 50-70 Years Old (36, 37).</b>										
<b>NCT number: 00927498</b>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect (risk ratio)			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Ratio	95% CI	P value	
	Curative regimen	139 <sup>d</sup>	74.8 [ 67.0 ; 81.3]							
Median EFS	Gemtuzumab+ curative regimen	135 <sup>a</sup>	17.3 [13.4 ; 30.0]	7.8	[-0.7 ; 16.3]	0.07	HR: 0.56	[0.42-0.76]	0.00	See appendix 9.1
	Curative regimen	136 <sup>a</sup>	9.5 [ 8.1 ; 12.0]							

<sup>a</sup> Data available from the modified ITT, excluding 9 randomised patients due to missing ICF.

<sup>b</sup> Based on estimations from a Kaplan-Meier analysis at 3 years, Figure 2,B and C (36)

<sup>c</sup> Data available from the as treated population (35)

<sup>d</sup> All patients (ITT), Table 2 (36)

<sup>e</sup> For RFS, CIs for the absolute and relative difference could not be calculated because the upper limit of the CI for the test treatment is given as Not evaluable (NE)



References mentioned below the table can be found in original publication (40).

### *Serious adverse events*

It was not possible to extract overall results for all-causality SAEs (grade 3-4). Instead, results for all-causality SAEs have been provided for the proportion of patients experiencing at least 1 treatment emergent SAE. Results for the number of overall SAE events could not be extracted. To assist the assessment of the safety profile of gemtuzumab, a discussion of grade 3-5 AEs of special interest has been included.

Overall, 70/131 (53.4%) patients in the gemtuzumab group and 55/137 (40.1%) patients in the standard arm experienced at least 1 treatment emergent SAE (35). The absolute difference in proportion of patients experiencing  $\geq 1$  SAE was thus 13% higher, and exceeded the MCID criterion, in the gemtuzumab group compared with the standard group. The most common all-causality SAEs were infections and infestations (41.2% versus 38.0% in the gemtuzumab and standard groups, respectively), blood and lymphatic system disorders (37.4% versus 13.9%) and hepatobiliary disorders (13.0% vs 5.8%) (37).

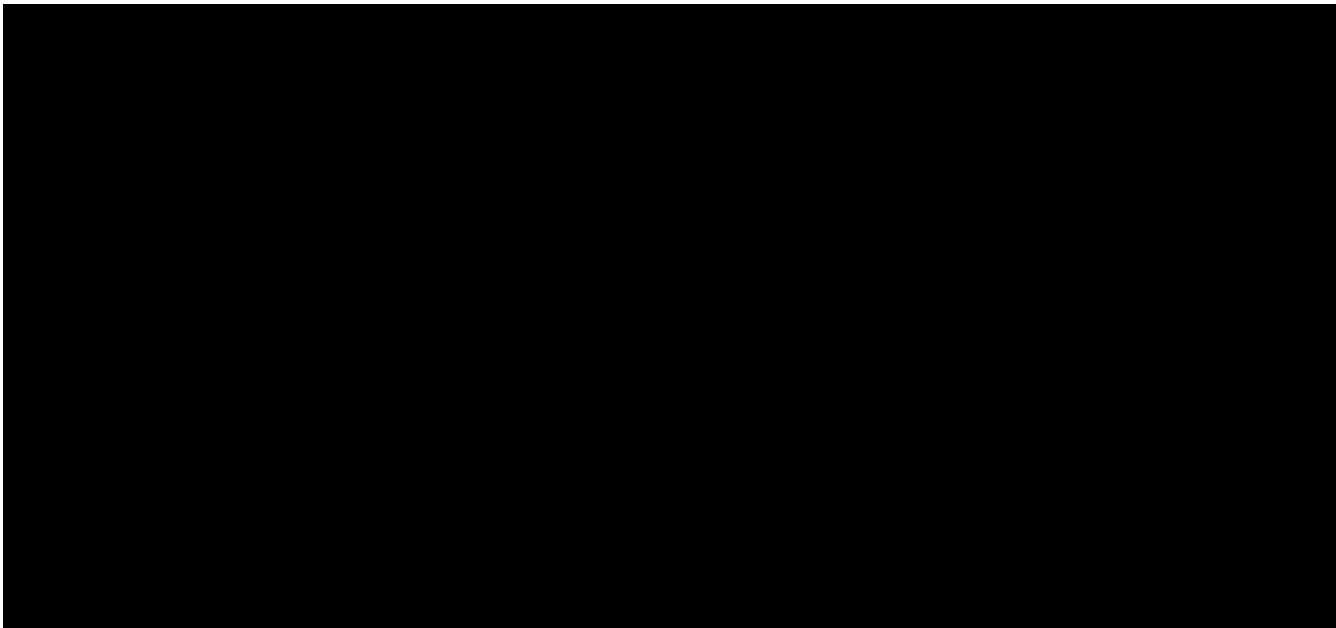
A summary of treatment-emergent AEs of special interest is shown in Table 6-5. In the As-treated population, 208 (77.6%) patients experienced a severe (grade  $\geq 3$ ) infection; the incidence was similar between groups (gemtuzumab group 77.9%; standard group, 77.4%). Haemorrhage of any grade occurred in more patients in the gemtuzumab group (90.1%) than the standard group (78.1%). Grade  $\geq 3$  haemorrhages were reported in 22.9% of the patients in the gemtuzumab group and 9.5% of the patients in the standard group (37).

Persistent grade 3 and 4 thrombocytopenia (defined as thrombocytes below  $50 \times 10^9/L$  at 45 days after day 1 of respective treatment phase of patients experiencing CRp) was reported in more patients in the gemtuzumab group than in the standard group (see Table 6-6) and contributing to the increased incidence of haemorrhages in the gemtuzumab group. Selected Grade 3 and 4 adverse haematological and non-haematological AEs, studied in depth by study investigators in order to understand gemtuzumab toxicity profile are show in the table. Numerically, persistent thrombocytopenia, hemorrhage, liver and gastrointestinal toxicity were increased among patients treated with gemtuzumab, however, statistical significant difference has been only reached for persistent thrombocytopenia and subsequent haemorrhage. The most frequent AE that led to permanent discontinuation of study drug in the gemtuzumab group (in 20 patients) was persistent thrombocytopenia, partly due to a protocol amendment recommending discontinuation of gemtuzumab in case of persistent thrombocytopenia (37).

A total of 11 (4.1%) patients died during the safety reporting period of ALFA-0701 trial, which included the time from the first dose to 28 days after the last dose of study treatment; the number of patient deaths was similar between treatment arms (gemtuzumab arm, 6 (4.6%); control arm, 5 (3.6%)). The mechanisms of death were mostly similar between the 2 treatment arms, with the largest difference noted for patients for whom the mechanism of death involved hemorrhage (gemtuzumab arm, 3 (2.3%); control arm, 1(0.7%)).

The applicant does not have safety data for *FLT3*-negative population only.





Source: Lambert et al., 2018 (37)

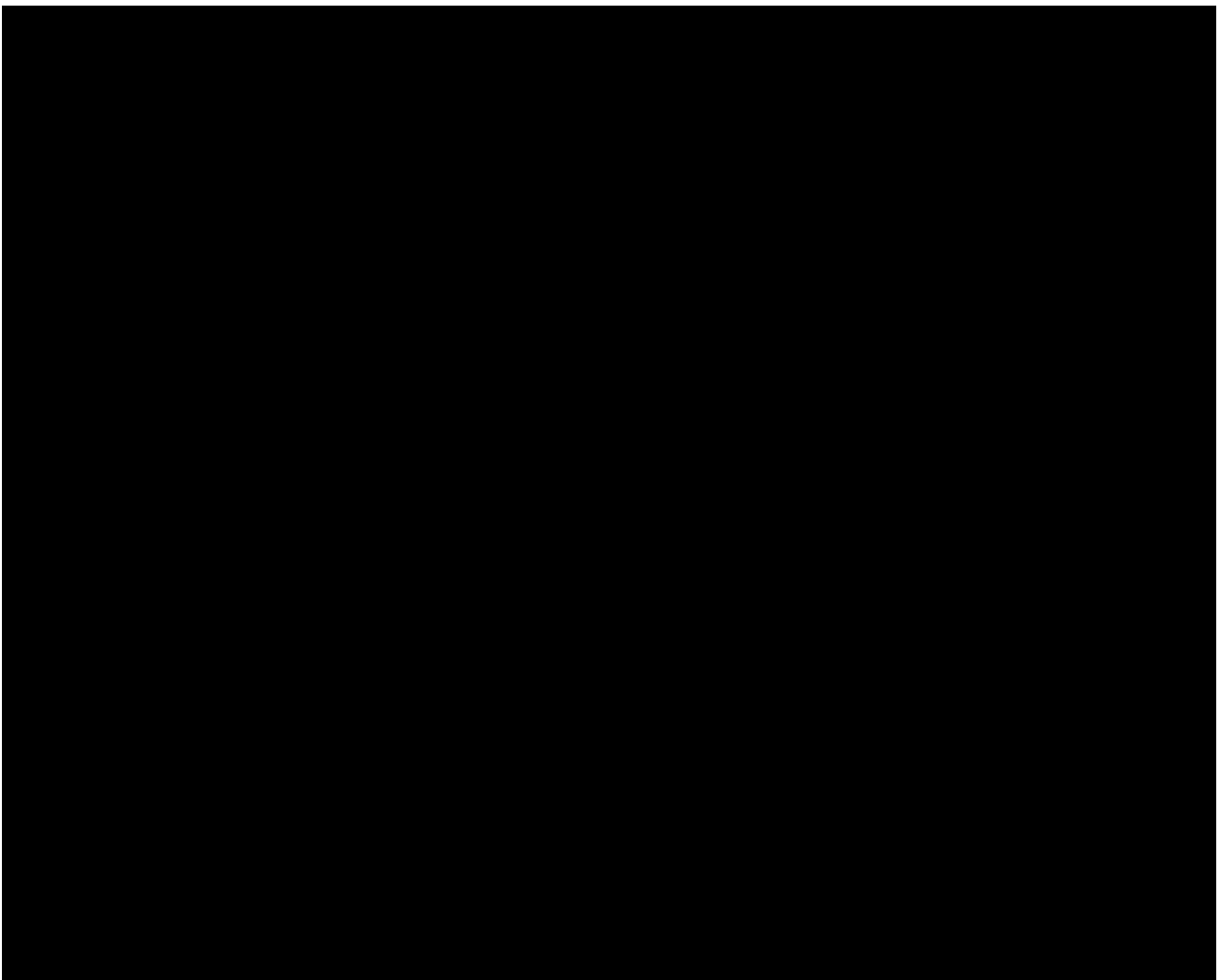
**TABLE 6-6 SELECTED HAEMATOLOGICAL AND NON-HAEMATOLOGICAL EVENTS FROM ALFA-0701**

	<b>Gemtuzumab group (n=139)</b>	<b>Standard group (n=139)</b>	<b>Relative risk (95% CI)</b>	<b>P value</b>
<i>Persistent thrombocytopenia (&lt;50x10<sup>9</sup> cells per L)</i>				
By day 45 after induction	4/139 (3%)	0/139 (0%)	0 (0 ; 0.9)	0.12
By day 45 after first consolidation	9/99 (9%)	2/98 (2%)	0.2 (0.1; 0.9)	0.06
By day 45 after second consolidation	9/85 (11%)	2/90 (2%)	0.2 (0.1; 0.8)	0.03
<i>Grade 3 and 4 AEs</i>				
Haemorrhage	12/139 (9%)	4/139 (3%)	0.33 (0.12; 0.95)	0.07
Liver	18/139 (13%)	9/139 (6%)	0.50 (0.24; 1.05)	0.10
Gastrointestinal	22/139 (16%)	14/139 (10%)	0.64 (0.34; 1.18)	0.21

Source: Castaigne et al (36)

### Veno-occlusive disease (VOD)

VOD related to gemtuzumab treatment has been a major concern especially in earlier studies with higher doses of gemtuzumab or used in conjunction with HSCT. In the current settings with fractionated lower doses of gemtuzumab, grade 3- 5 VOD occurred with relatively lower frequency compared to earlier studies of gemtuzumab at 4.6% (6 pts) in gemtuzumab arm vs 1.5% (2 pts) in control arm. Two patients with VOD who belonged to the control arm, received gemtuzumab as salvage therapy as part of the compassionate use program after having relapsed before developing VOD. Out of total 8 grade 3-5 VOD cases under trial, the majority of patients recovered, and all but 2 patients survived the episode. The detailed summary of VOD events in patients is presented in Table 6-7 (37).



In conclusion, gemtuzumab added to standard chemotherapy for treatment AML patients has acceptable toxicity profile. However, physicians should be aware of persistent thrombocytopenia associated with gemtuzumab and provide supportive care as required. Similarly, physicians must be aware of the risk of VOD with gemtuzumab, particularly the increased risk of VOD, either preceding or following hematopoietic stem cell transplant, and closely monitor for clinical signs such as hepatomegaly, rapid weight gain, and

ascites, elevations in alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, and alkaline phosphatase.

### *Relapse-free survival*

In patients who achieved CR or CRp, the estimated 2-year RFS was higher in the gemtuzumab than in the standard group with a median absolute difference of 16.6 months. This outcome exceeded the MCID but no confidence interval could be determined because of lack of information on the upper limit in the gemtuzumab group (37). The hazard ratio for RFS was, however, 0.53 [95% CI: 0.36-0.76];  $p=0.0006$  corresponding to a 47% reduction in the risk of an event for patients in the gemtuzumab group compared with those in the control group (37).

The subgroup analysis for RFS demonstrated statistically significant improvement of RFS for *FLT3*-negative patients in gemtuzumab group vs in control group. RFS at 2 years was 48.3% (95% CI: 36.4-59.3) in gemtuzumab group vs 26.3% (95% CI: 14.8-39.2) in control group, HR: 0.60 (95% CI: 0.40-0.92);  $p=0.002$ .

The subgroup analysis (Table 6-10) demonstrated statistically significant RFS improvement for patients with favourable and intermediate cytogenetics. RFS at 2 years was 51.4% (95% CI: 39.2-62.3) in the gemtuzumab arm 26.3% (95% CI: 15.2-38.9) in the control arm; HR: 0.51 (95% CI: 0.33-0.79,  $p=0.002$ ).

The proportion of patients without relapse or death after 3 years showed an absolute difference of 29.5%-points (47.8% for gemtuzumab arm vs 18.3% for standard arm), thus meeting both the MCID and statistical criteria for difference.

### *Complete remission*

CR+CRp was achieved by 6.5%-point more patients in the gemtuzumab group than in the standard group. This difference did not reach statistical significance but exceeded the MCID (Table 6-3). Small differences in CR/CRp have been shown in the dataset from cut-off date April 30 2013, but the difference between study arms remains non-significant. There were however differences in the response to induction therapy between the groups: lower rate of resistant disease among patients receiving gemtuzumab (12%) vs. control arm (21%) and higher rate of CRp in gemtuzumab arm (11.1%) vs. control arm (3.7%).

The CR+CRp rates for *FLT3*-negative patients were similar in both study groups: 79.1% in gemtuzumab group vs. 72.1% in control group; OR: 1.47 (95% CI: 0.8-2.71),  $p=0.28$ .

In the subgroup analysis there were no subgroups with statistically significant difference in CR/CRp, however, there was a trend towards CR/CRp improvement for patients with favourable and intermediate cytogenetics. CR/CRp at 2 years was 91.5% in gemtuzumab arm vs 82.5% in control arm; OR 2.28 (95% CI: 0.93-5.58),  $p=0.09$ .

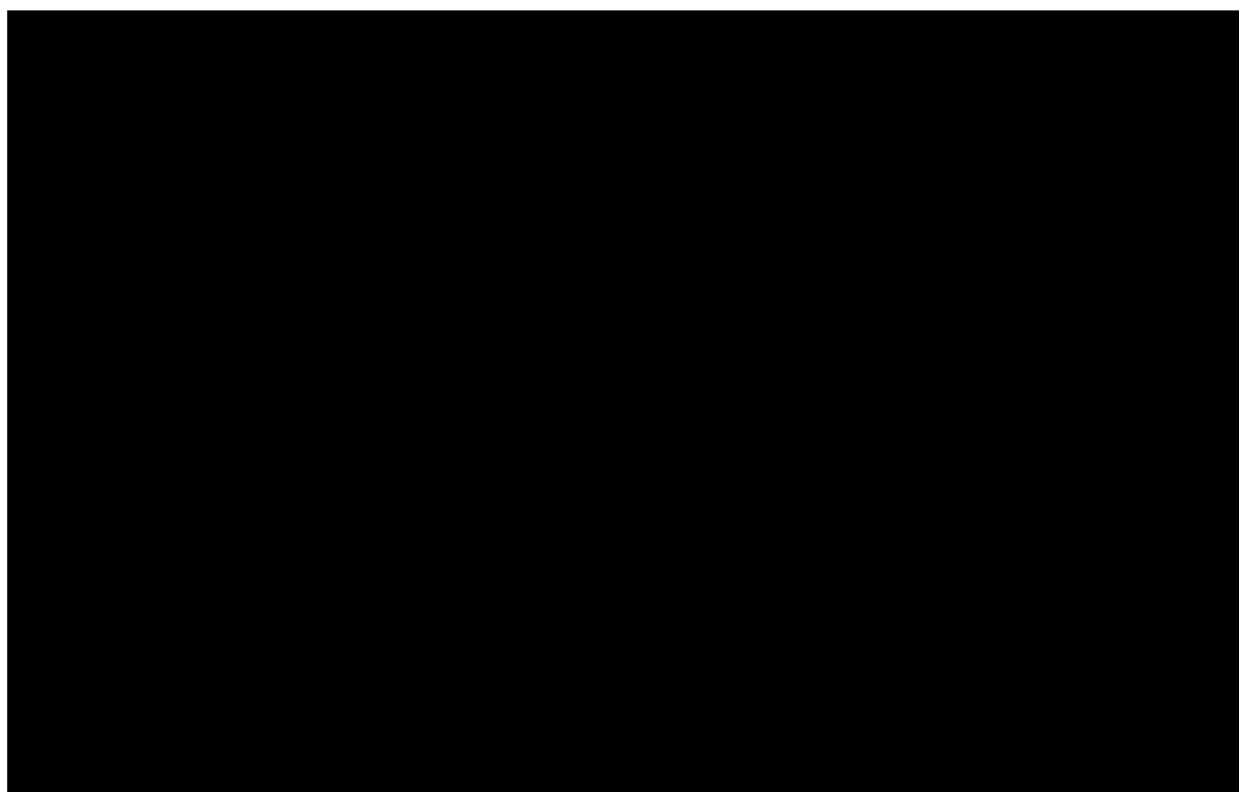
### *Event-free survival (EFS)*

Prolongation of overall survival (OS) is thought to be the most relevant measure of clinical benefit in randomized clinical trials of an experimental treatment. However, the availability of other therapies that are given subsequently after the experimental treatment (such as HSCT) complicates interpretation of OS differences. When many patients cross over to the experimental treatment, clinical benefit of experimental agent might be underestimated (41). From this perspective, OS may be an imperfect indicator of a new drug's efficacy because of advances in rescue therapies and supportive care keeping patients alive (42, 43).

EFS is a commonly used and clinically meaningful endpoint in trials examining treatments for AML (10, 44-46). EFS used as an intermediate endpoint to assess survival benefit of leukemic patients, includes relapse and failure to enter CR as well as death and thus may better reflect a single treatment's efficacy (43, 47-49). Prolongation of EFS is considered by haematologists to represent clinical benefit for patients, since induction failure, relapse and obviously death all have a substantial negative impact on overall survival.

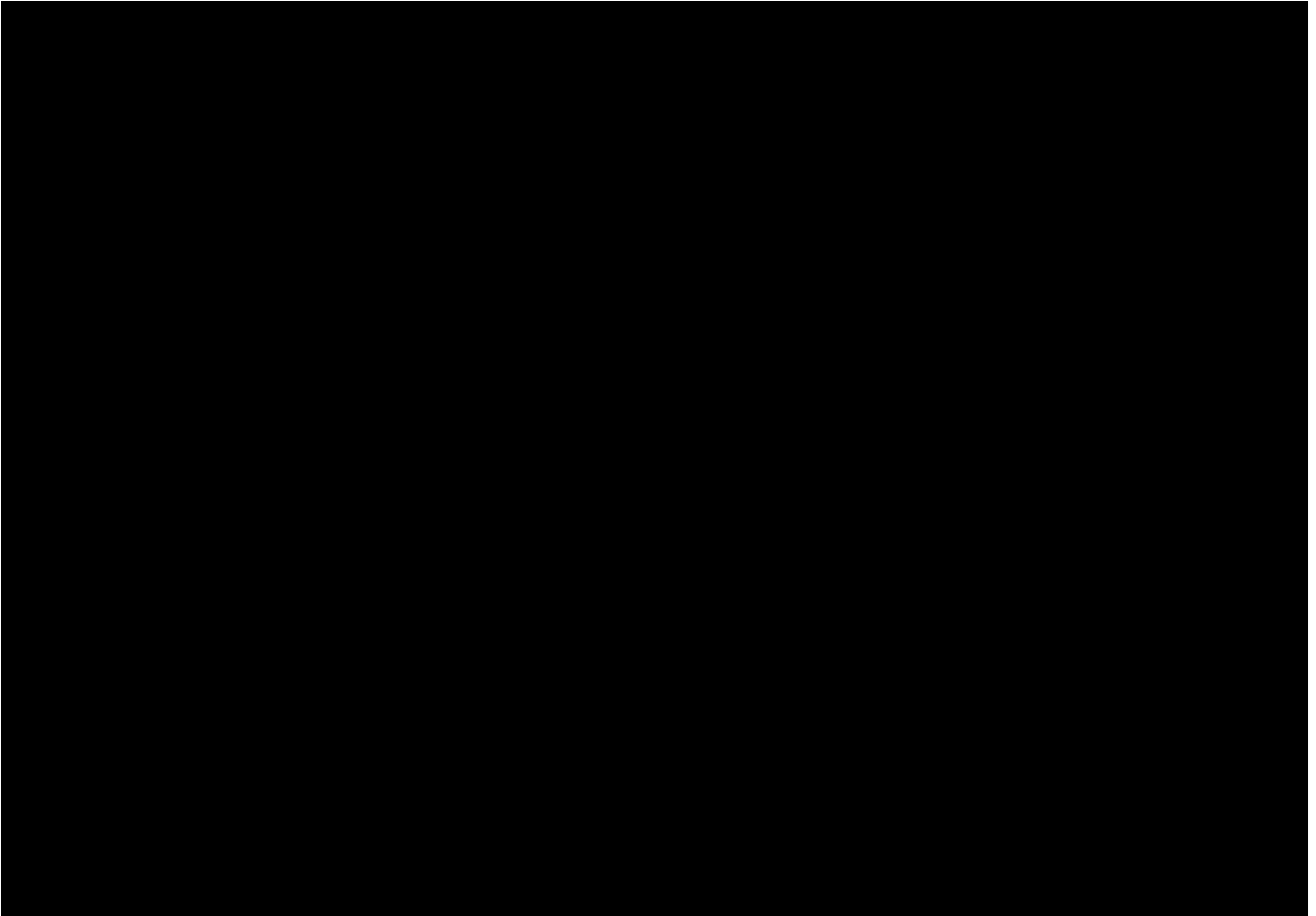
The EFS results are summarised in Table 6-8 and an overview of the EFS over time is provided in Figure 5. The median EFS (the primary endpoint in the ALFA-0701 study) were statistically significant longer in the gemtuzumab group compared with the standard group (17.3 months in gemtuzumab vs. 9.5 months in standard arm). The hazard ratio was 0.56 [CI 95%: 0.42; 0.76,  $p=0.0002$ ], corresponding to a 44% reduction in the risk of an event for patients in the gemtuzumab group compared with those in the standard group. At 3 years the probability of being event free was 39.8% for gemtuzumab arm vs. 13.6% for control arm (37).

An EFS subgroup analysis showed statistically significant improvement of EFS in *FLT3*-negative patients in gemtuzumab group vs control group. EFS at 2 years was 38.3% (95% CI: 28.5-48.0) in gemtuzumab group vs 19.0% (95% CI: 10.8-29.0) in control group; HR: 0.64 (95% CI: 0.46-0.89),  $p=0.008$ . Estimated EFS at 3 years is 37% in gemtuzumab arm vs. 14% in control arm.

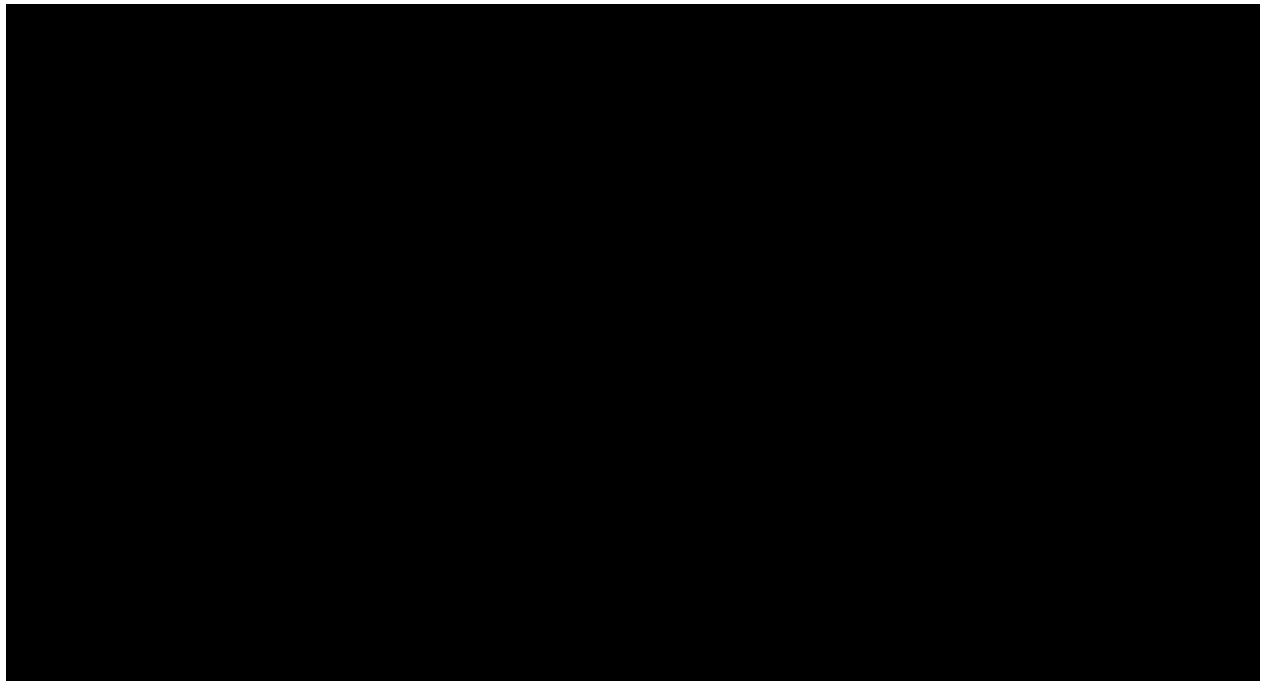


Source: (36)

Gemtuzumab significantly prolong EFS for majority of patients treated under ALFA-0701 trial, including patients with favourable/intermediate genetics, where EFS has been more than doubled vs the control arm. EFS at 2 years was 47.1% (95% CI: 35.7-57.6) in gemtuzumab arm vs 21.8% (95% CI: 12.6-32.6) in control arm; HR: 0.50 (95% CI: 0.34-0.73),  $p=0.0003$ .



Source: Lambert et al., 2018 (37)



Source: Lambert et al., 2018 (37)

GO, gemtuzumab; Control, daunorubicin+cytarabine

Efficacy data at 2 years for *FLT3-ITD* negative AML patients only, extracted from subgroup analysis are presented in the table Table 6-9.

**Table 6-9 SELECTED OUTCOMES FOR *FLT3*-NEGATIVE PATIENTS AT 2 YEARS FROM THE ALFA-0701 STUDY**

	Control arm	GO arm	Odds/Hazard ratio (95% CI)	P values
<b>Rate of CR+CRp, N/N (%)</b>				
<i>No FLT3-ITD</i>	80/111 (72.1%)	91/115 (79.1%)	1.47 (0.8-2.71)	0.28
<b>EFS at 2 years, % (95% CI)</b>				
<i>No FLT3-ITD</i>	19.0% (10.8-29.0)	38.3% (28.5-48.0)	0.64 (0.46-0.89)	0.008*
<b>OS at 2 years, % (95% CI)</b>				
<i>No FLT3-ITD</i>	45.5% (34.3-56.1)	52.9% (42.2-62.5)	0.82 (0.56-1.21)	0.33
<b>RFS at 2 years, % (95% CI)</b>				
<i>No FLT3-ITD</i>	26.3% (14.8-39.2)	48.3% (36.4-59.3)	0.60 (0.40-0.92)	0.02*

\* Statistically significant difference

### Subgroup analysis

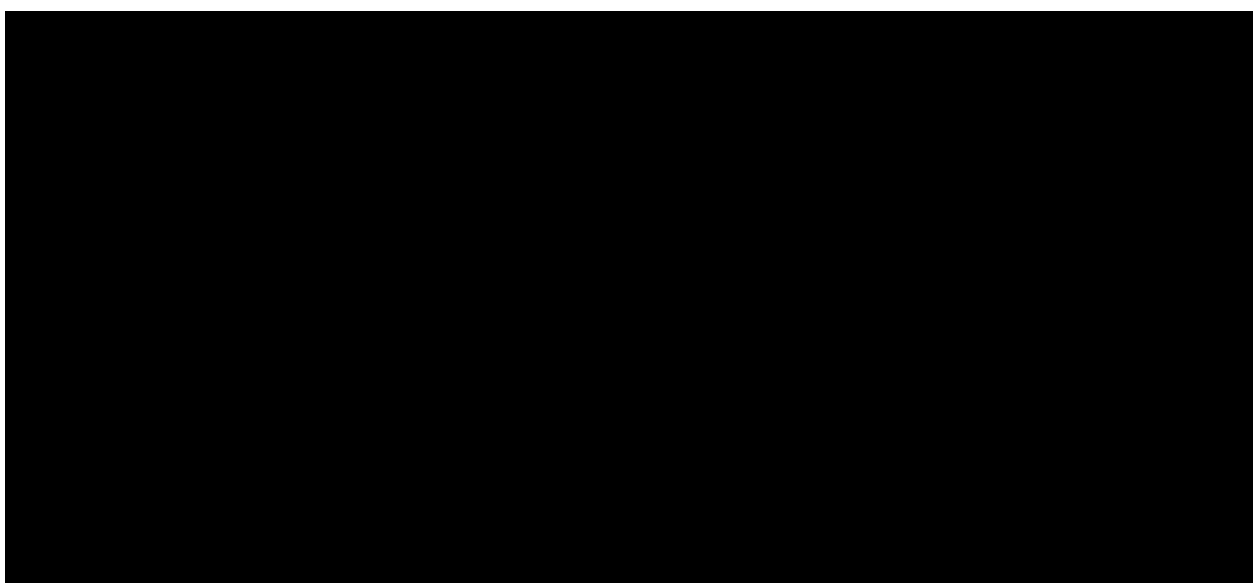
Subgroup analyses of OS, RFS, CR and EFS reported in Castaigne et al. showed statistically significant effects in favour of the gemtuzumab group compared with the standard group for OS, RFS and EFS for the favourable/intermediate cytogenetic risk profile and no effect for the unfavourable cytogenetic risk profile (Table 6-10 and Figure 6) (36).

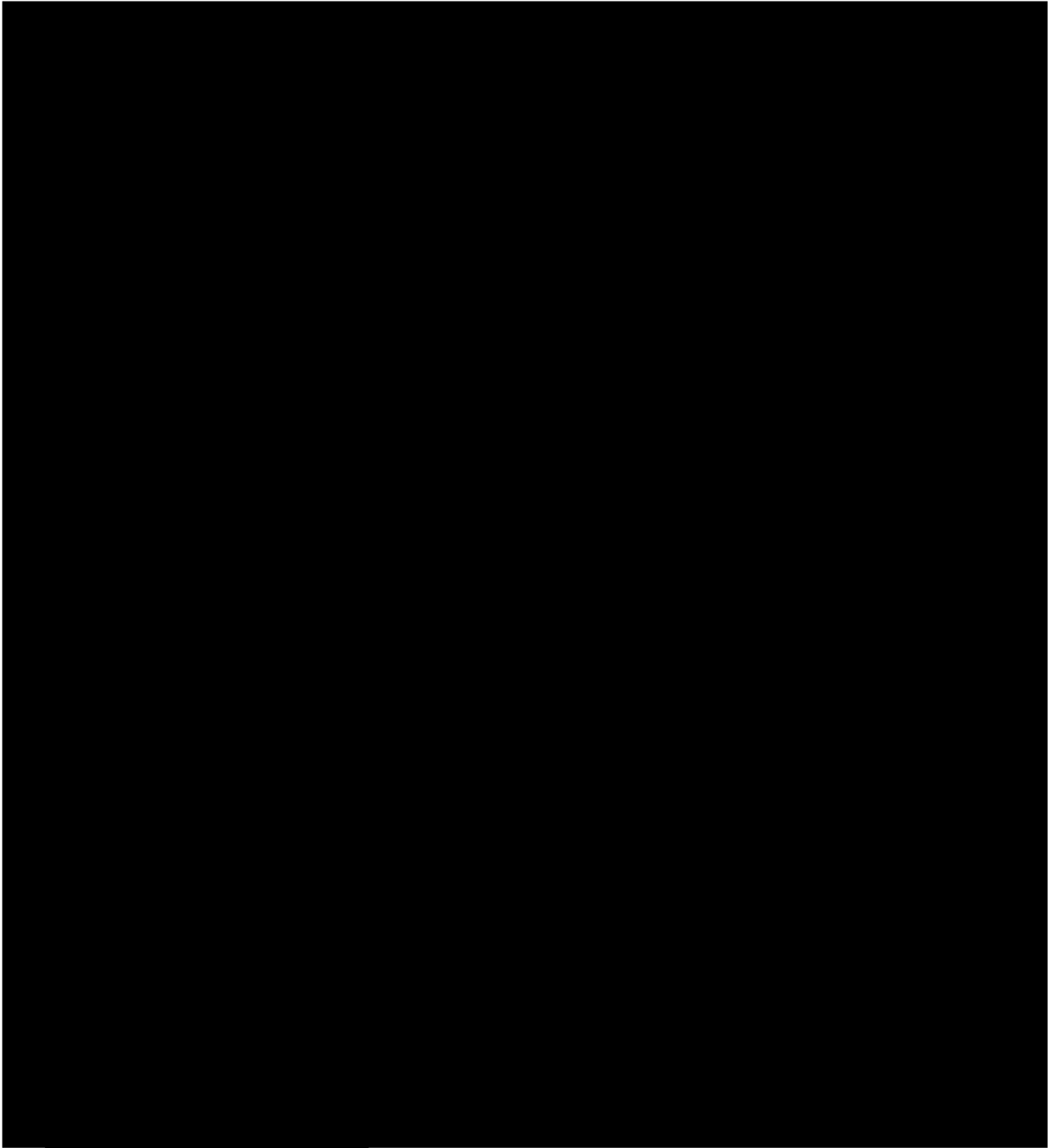
For *FLT3*-positive patients there were significant improvement of OS, RFS and EFS and for the *FLT3*-negative patients there were significant improvement of RFS and EFS.

There was a significant improved RFS and EFS for *FLT3-ITD* negative AML patients treated with gemtuzumab vs control. No statistically significant difference in OS at 2 years has been demonstrated between gemtuzumab and control group.

For patients < 60 there were significant improvement of EFS and OS, while for patients ≥ 60 there were significant improvement of EFS and RFS.

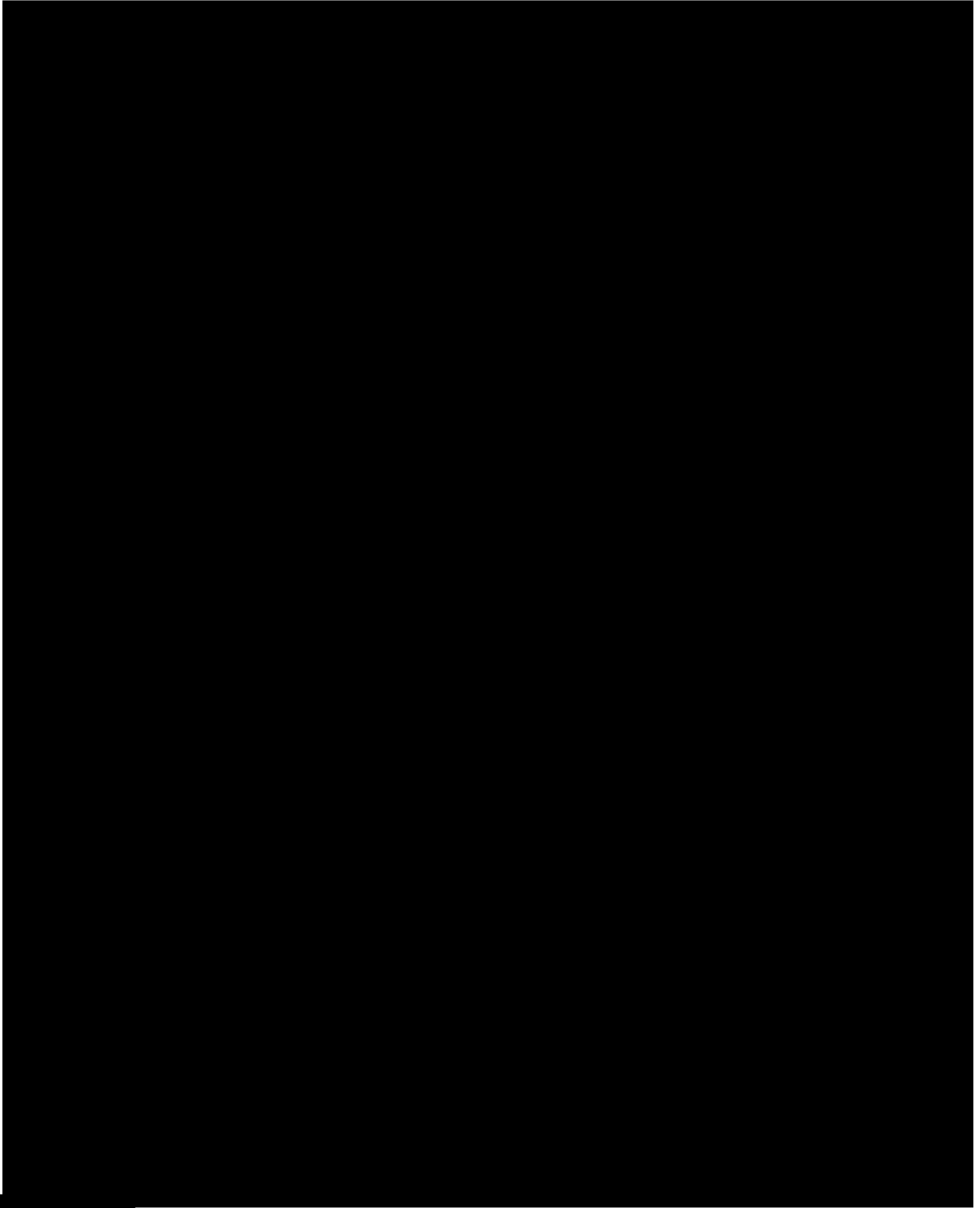
Efficacy data for the other subgroups of interest are shown in Table 6-10.





[Redacted]

Source: Supplementary appendix to Castaigne et al., 2012 (36).



Source: Lambert et al., 2018 (37)



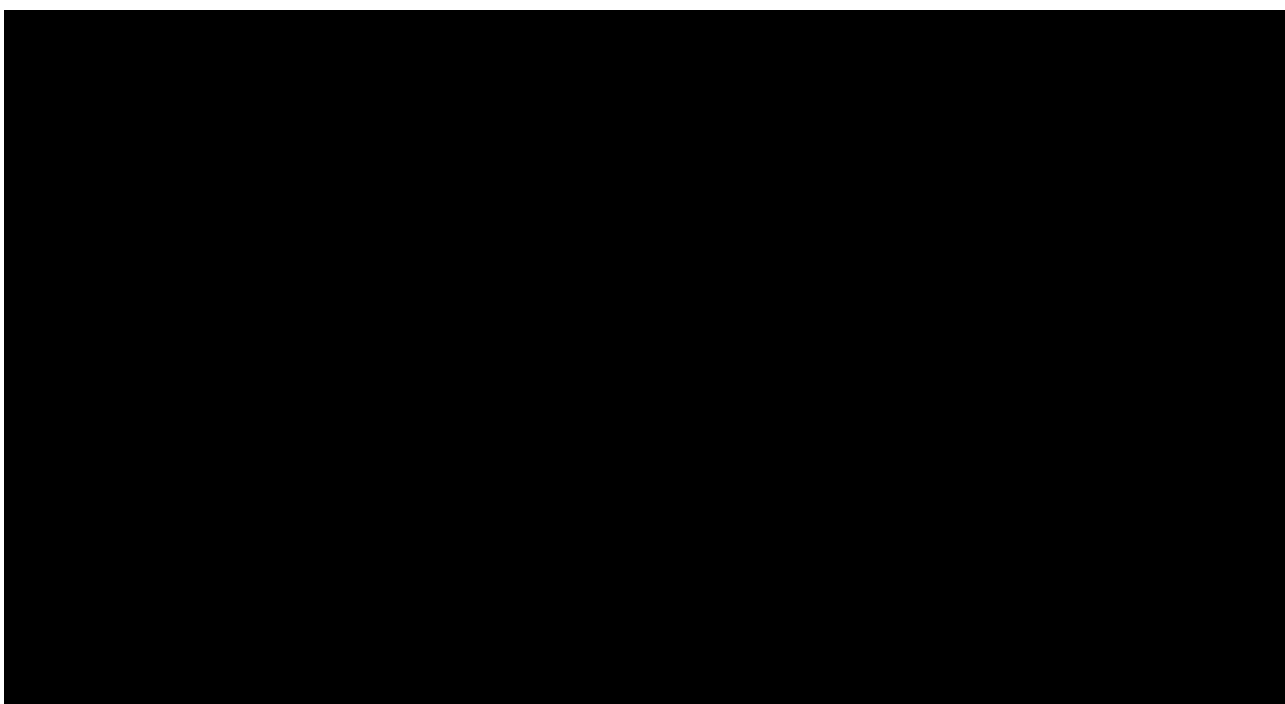
### Patients aged 15-50 years

The approved EMA indication for gemtuzumab is as combination therapy with daunorubicin and cytarabine 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).

The EMA approval was obtained with ALFA-0701 as the pivotal trial even though the trial only recruited patients aged 50-70 years. As supportive evidence, data from a meta-analysis of 5 studies, including the ALFA-0701 study, and a literature review was provided to the EMA:

- The meta-analysis included 5 randomised investigator-initiated research studies: ALFA-0701, MRC AML15, NCRI AML16, SWOG S0106 and GOELAMS AML2006IR. The characteristics of the 5 selected trials are summarised in Table 6-4 and further details are provided below.
- The literature review of paediatric clinical trials involving gemtuzumab as a single agent or in combination with chemotherapy was done in order to obtain additional safety data (35). The median age of the children in the 15 identified studies ranged from 2.1 -13.5 years of age. As the age group and the included dosing regimens are outside the scope of the DMC defined criteria, no further details are provided here on the literature review.

Out of 3331 included patients in the meta-analysis, 7.7% were 15-29 years of age, 8.5% were 30-39 years of age and 14.2% were 40-49 years of age. A subgroup analysis of OS by age is seen in Figure 7.



Source: EPAR (35)

The extension down to 15 years of age in the approved EMA indication was granted based on the following considerations as described in the Mylotarg EPAR, section 3.7.3 (p 134/138) (35):

“It is agreed that Mylotarg is considered to have a positive benefit/risk in all patients with newly diagnosed CD33-positive AML age 18 and above. This is based on disease similarity, acknowledging that any associated (known or unknown) biological differences due to age do not alter the assumed clinically

meaningful benefits for this patient group. However, it is difficult to acknowledge to why one would consider a treatment benefit in a patient with AML treated with Mylotarg in combination with 3+7 induction chemotherapy at the age of 18 years established, but not at the age of 17 years. The CHMP acknowledged that there are differences in the frequency of AML subtypes and common molecular aberrations between adults and children in general. However, literature data and efficacy data from the meta-analyses were considered as supportive evidence to bridge efficacy assumptions to patients less than 50 years of age. The subgroup of teenage and young adult patients (15-29 years of age, n=132), showed efficacy trends similar to the overall population, if not slightly better. Regarding safety it is noted that the 30 and 60-day mortality for teenage and young adult patients (15-29 years of age) in the Mylotarg arm was none. Despite the limited number, all of this is reassuring, as it confirms what is already known, younger teenage and young adult patients tend to tolerate intensive chemotherapy better than older patients.”

### Conclusions

Gemtuzumab treatment demonstrated an improved OS (median OS 27.5 months [CI 95%: 21.4-45.6] in the gemtuzumab arm and 21.8 months [CI 95%: 15.5-27.4] in the standard group). While the absolute difference in median OS between treatment regimens of 5.7 months did not reach statistical significance for the entire population, it was statistically significant in patients with favourable and intermediate risk cytogenetics. This was despite a reduction in HSCT in the gemtuzumab arm, where transplantation rate showed an absolute reduction of 15,3% compared to the standard arm (32 (23,7%) vs. 53 (39%), p-value: <0.001), mainly due to a lower relapse rate and prolonged EFS in the gemtuzumab arm. When considering the proportion of patients surviving 3 years, this outcome was met by 15.8% more of the patients in the gemtuzumab group compared to the standard treatment group. Gemtuzumab lead to a higher proportion of patients experiencing SAEs but the number of deaths during treatment was similar between the gemtuzumab and the standard treatment groups. Patients in the gemtuzumab group showed improved RFS compared to standard treatment, and proportion of patients without relapse or death after 3 years was 47.8% in gemtuzumab arm versus 18.3% in control arm. CR/CRp rates were comparable among study arms but significantly higher in patients with favourable and intermediate risk cytogenetics in the gemtuzumab arm. The median EFS was significantly prolonged in the gemtuzumab group compared with the standard treatment group (17.3 months in gemtuzumab vs. 9.5 months in standard arm). The hazard ratio was 0.56 [CI 95%: 0.42; 0.76, p= 0.0002], corresponding to a 44% reduction in the risk of an event for patients in the gemtuzumab group compared with those in the standard group. At 3 years, probability of being event free was 39.8% for gemtuzumab arm vs. 13.6% for control arm (37).

Subgroup analyses of OS, RFS and EFS also showed statistically significant effects in favour of the gemtuzumab group compared with the standard group for OS, RFS and EFS for the favourable/intermediate cytogenetic risk profile and no effect for the unfavourable cytogenetic risk profile.

Based on a meta-analysis and a literature review, an extension in the indication for gemtuzumab down to 15 years of age was granted by the EMA based on similar efficacy trends and no indications of 30 and 60-day mortality for teenage and young adult patients (15-29 years of age) in the gemtuzumab arm.

### 6.3 Clinical question 2

What added clinical value does gemtuzumab offer compared to the standard treatment for newly diagnosed patients aged 15 years or older with CD33-positive AML with FLT3-mutation eligible to undergo intensive chemotherapy with curative intent?

### Population

Newly diagnosed patients aged 15 years or older with CD33-positive AML and with a FLT3 mutation who are eligible to undergo intensive chemotherapy with curative intent.

### Intervention

Gemtuzumab in combination with a standard curative regimen:

- For the induction phase,  
cycle 1: Cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 to Day 7 and daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>/day on Day 1 to Day 3 + gemtuzumab 3 mg/m<sup>2</sup> on Day 1, 4 and 7.  
In case of a 2<sup>nd</sup> cycle: Cytarabine 2 g/m<sup>2</sup>, Days 1-3 and daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, Days 1-2.

Hereafter at CR (or CRp):

- Consolidation treatment, 2 treatment cycles:  
Cytarabine 2 g/m<sup>2</sup>, Days 1-4 + daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, Day 1 (1<sup>st</sup> consolidation) or Days 1 + 2 (2<sup>nd</sup> consolidation) + gemtuzumab 3 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 in both consolidation cycles.

Patients achieving CR can be offered an allogeneic stem cell transplantation in which case the patient is withdrawn from the above treatment regimen.

### Comparator

Midostaurin in combination with a standard curative regimen:

- For the induction phase (2 treatment cycles)  
1<sup>st</sup> cycle: 10 days of cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> and 3 days of daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (3 + 10) + midostaurin (50 mg 2x, Days 11-24).  
2<sup>nd</sup> cycle: 8 days of cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup> and 3 days of daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (3 + 8) + midostaurin (50 mg 2x, Days 9-22).

Hereafter at CR:

- Consolidation treatment:  
if the patient is < 60 years (2 cycles): high-dose cytarabine (3 g/m<sup>2</sup>, Days 1, 3 and 5) + midostaurin (50 mg 2x, Days 6-19).  
if the patient is > 60 years (1 cycle): high-dose cytarabine (2 g/m<sup>2</sup>, Days 1, 3 and 5) + midostaurin (50 mg 2x, Days 6-19).

Hereafter as maintenance treatment

- Maintenance: midostaurin (50 mg 2x, Days 1-28 for 12 months).

Patients achieving CR can be offered an allogeneic stem cell transplantation in which case the patient is withdrawn from the above treatment regimen.

#### 6.3.1 Presentation of relevant studies

Two studies relevant for clinical question 2 were identified: ALFA-0701 which has already been presented in section 6.2.1 and RATIFY which is presented below:

RATIFY was a phase 3 randomised, double-blind study comparing standard chemotherapy plus midostaurin or placebo (control/standard group) in patients <60 years of age with de novo FLT3 mutated AML. Details of the study design and baseline characteristics are provided in Table 5-7.

A comparative analysis between gemtuzumab and midostaurin is not feasible due to:

1. No head to head study is conducted
2. The ALFA-0701 patient population primarily consisted of AML FLT3-negative patients (81%) whereas the RATIFY study population only consisted of AML FLT3-positive patients.
3. The patients in the ALFA-0701 study had a median age of 62.2 (age span: 58.5-66.3) while patients in the RATIFY study had a median age of 47.9 years (age span: 18.0-60.9).
4. A high fraction (20%) of patients screened for the RATIFY trial with a positive FLT3 mutation, were never started on study treatment and it is unclear if these patients were added in the ITT population
5. HSCt rate differed of 57% in RATIFY vs. 31% in ALFA 0701

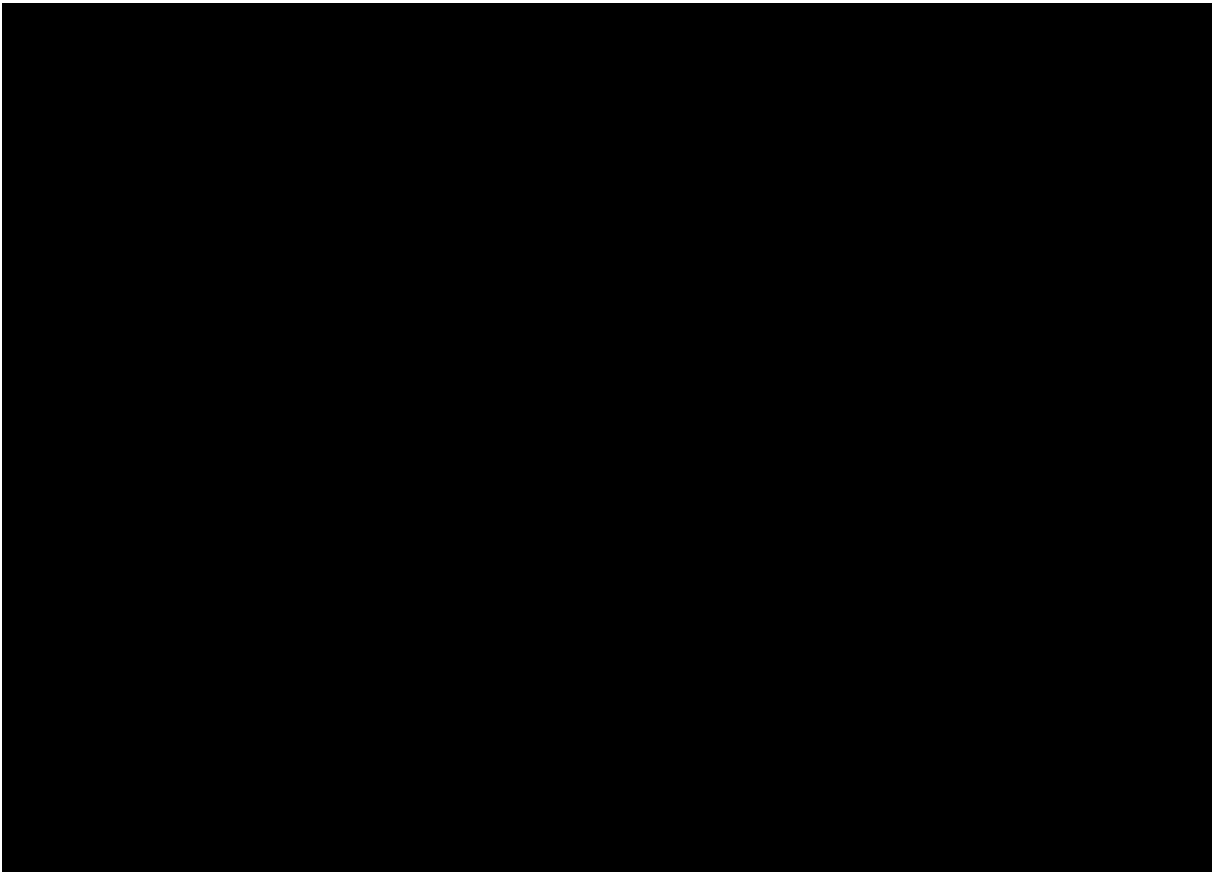
With consideration to the above points, a narrative description of the gemtuzumab and the midostaurin results is provided in the following sections.

### 6.3.2 Results per study

#### *ALFA-0701, FLT3- positive patients*

##### *Overall survival*

As described in section 0, a subgroup analysis in the ALFA-0701 study for OS demonstrated a statistically significant improved response in FLT3-positive patients for OS in the gemtuzumab group compared with the standard group (Figure 8). OS at 2 years for FLT3 positive patients was 64.2% (95% CI: 38.3-81.4) in gemtuzumab group and 33.9% (95% CI: 15.8-53.1) in control group, HR: 0.30 (95% CI: 0.13-0.73), p=0.005. Estimated OS at 3 years remains 64.2% for gemtuzumab group and 17.2 % in control group.



### *Serious adverse events*

It is not possible to extract safety data on the subgroups of FLT3-positive and FLT3-negative patients.

### *Relapse-free survival*

The subgroup analysis for RFS showed positive results for FLT3-positive patients. RFS at 2 years was 55.9% (95% CI: 32.2-74.3) in gemtuzumab group vs 14.5% (95% CI: 3.2-33.8) in control group, HR: 0.33 (95% CI: 0.15-0.73); p=0.004.

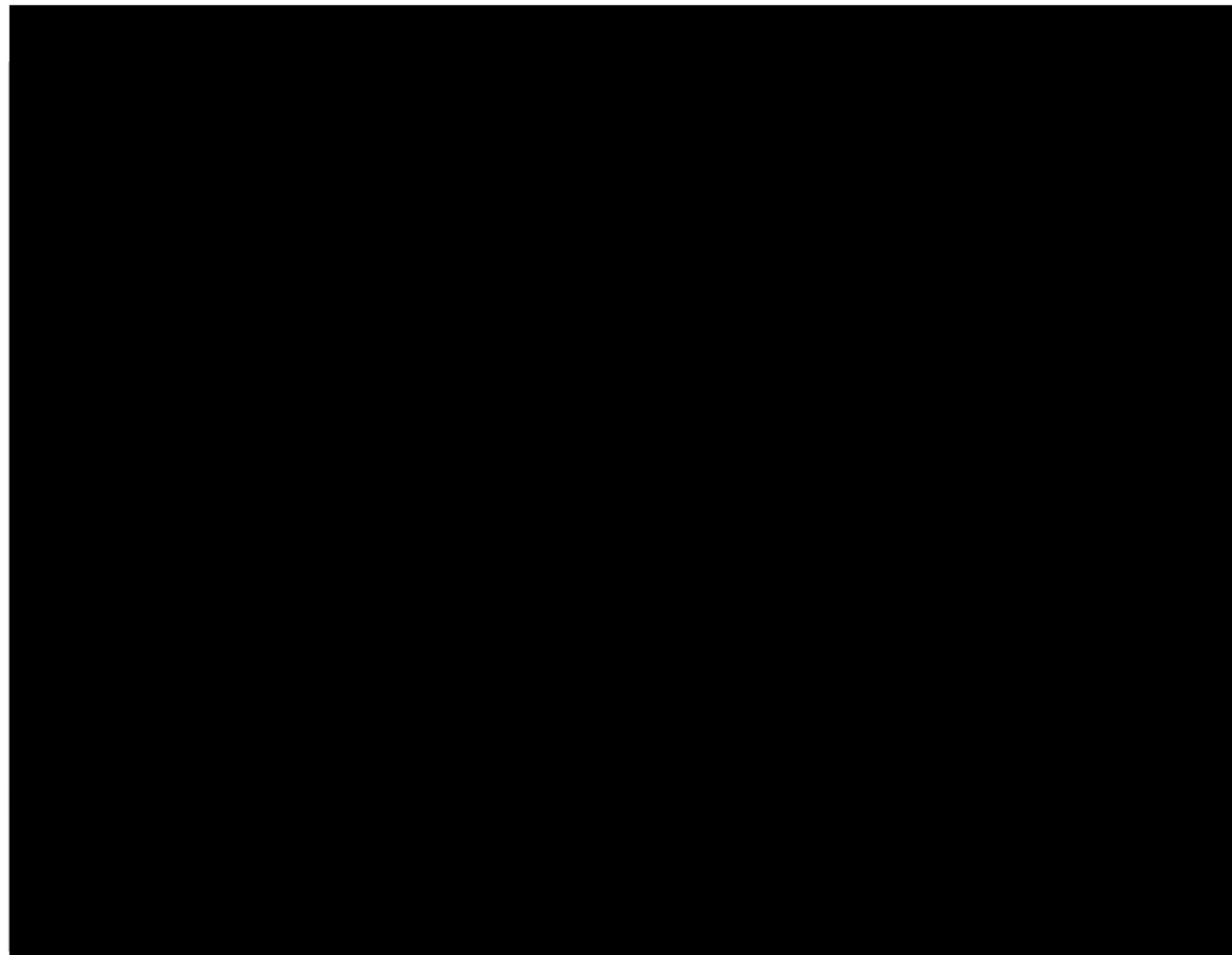
### *Complete remission*

There was no statistically significant difference on CR+CRp rates for FLT3-positive patients between study groups (95.5% in gemtuzumab group vs. 85.2% in control group; HR: 3.65 (95% CI: 0.38-35), p=0.36, similarly to the result for entire ALFA-0701 population (see clinical question 1).

### *Event-free survival*

An EFS subgroup analysis showed statistically significant effect of gemtuzumab in FLT3-positive patients (Table 6-10, Figure 6 and Figure 9). EFS at 2 years was 53% (95% CI: 30.1-71.5) for gemtuzumab arm vs

12.3% (95% CI: 2.8-29.59) in control arm; HR: 0.32 (95% CI: 0.15-0.69), p=0.002. Estimated EFS at 3 years is 52% in gemtuzumab arm vs. 12% in control arm.



Source: (36)

Efficacy data at 2 years for *FLT3-ITD* positive AML patients only, extracted from subgroup analysis are presented in the Table 6-11.

**Table 6-11 SELECTED OUTCOMES FOR *FLT3*-POSITIVE PATIENTS AT 2 YEARS FROM THE ALFA-0701 STUDY**

	Control arm	GO arm	Odds/Hazard ratio (95% CI)	P values
<b>Rate of CR+CRp, N/N (%)</b>				
<i>FLT3-ITD</i> +	23/27 (85.2%)	21/22 (95.5%)	3.65 (0.38-35)	0.36
<b>EFS at 2 years, % (95% CI)</b>				
<i>FLT3-ITD</i> +	12.3% (2.8-29.5)	53.0% (30.1-71.5)	0.32 (0.15-0.69)	0.002*
<b>OS at 2 years, % (95% CI)</b>				
<i>FLT3-ITD</i> +	33.9% (15.8-53.1)	64.2% (38.3-81.4)	0.30 (0.13-0.73)	0.005*
<b>RFS at 2 years, % (95% CI)</b>				
<i>FLT3-ITD</i> +	14.5% (3.2-33.8)	55.9% (32.2-74.3)	0.33 (0.15-0.73)	0.004*

\* Statistically significant difference

### *Conclusion*

Although the ALFA- 0701 study, was not designed to demonstrate differences between FLT3-positive and FLT-negative patients, and only 49 (18%) out of enrolled patients were FLT3-ITD positive, it still shows a significant advantage in favour of addition of gemtuzumab to standard chemotherapy with improved OS, EFS and RFS.

The observed positive effect of gemtuzumab in FLT3 mutated patients in the ALFA-0701 study was seen in a population with a high median age (median age at ALFA-0701 study was 62.2 years (age span: 58.5-66.3)).

### *RATIFY*

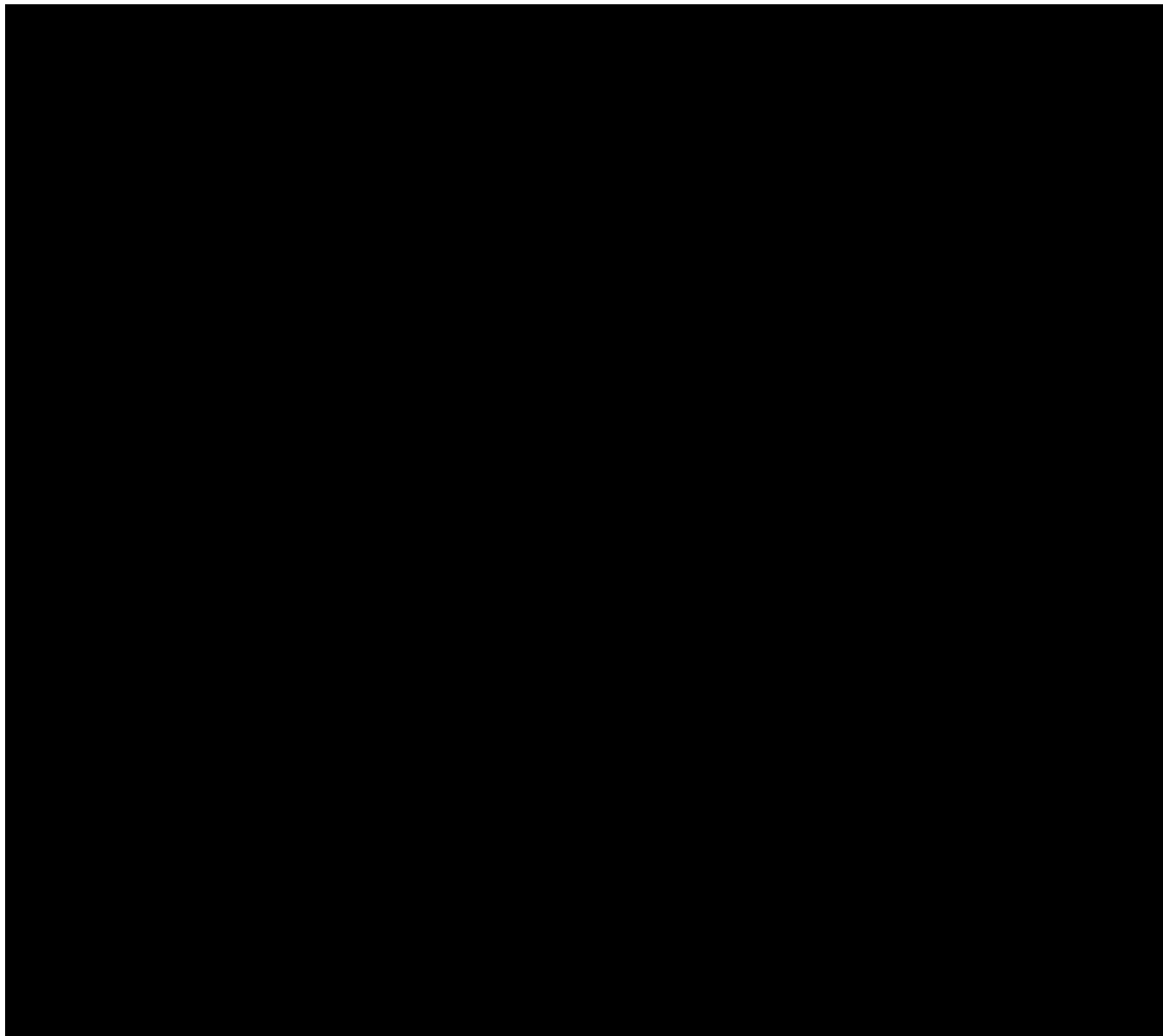
#### *Overall survival*

Patients in the midostaurin group achieved a longer OS (median difference of 49.1 months compared with the standard group but has not reached 95% CI). Hazard ratio for death was 0.78 [CI 95%: 0.63; 0.96].

Three year OS is not presented. The 4-year OS rate was 51.4% in the midostaurin group and 44.3% in the control group. The five year OS absolute difference was 7.7% [CI 95%: 0.4-16.8] with a RR of 1.18 [CI 95%: 1.01-1.39].

It has been noted that long term OS in control group of RATIFY study was improved in comparison with data for the Danish patients with FLT3-mutated AML treated with standard therapy. The reason for that might be that the patients with highest disease burden, who required acute treatment were excluded from the study indicated by the high dropout rate from screening to start of treatment. In conclusion, it is expected that OS benefit demonstrated in RATIFY study can be lower in the Danish clinical practice (50). Moreover, median patient age at the study vs 47.9, while the median age at AML diagnosis is 71 years in Denmark (7).

It has been shown that females for unknown reasons did not have an OS benefit with midostaurin (Figure 10) while males did. Further subgroup analysis for treatment comparison for OS by gender and FLT3 status showed that men with FLT3-TKD and women with FLT3-ITD did not appear to derive OS benefit from midostaurin (38). Subset analyses of modified ELN subgroups suggest that patients with normal karyotype derive a midostaurin OS benefit, but that the other ELN subgroups do not ( $p=0.006$ ).



In the RATIFY study, in the midostaurin group, 16 out of 355 patients (4.5%) died during the induction phase and 2 patients out of 231 (0.9%) died during the consolidation phase. In the standard group, 11 out of 354 patients (3.1%) died during induction and 7 out of 210 patients (3.3%) died during the consolidation phase.

### *Serious adverse events*

The proportion of patients experiencing SAEs was similar between the treatment groups: approximately 50% in each group had at least one SAE during the trial with similar incidences. More than 99% of the patients in both groups had AEs of grade 3, 4 or 5 in the chemotherapy phase (50). A similar proportion of patients in the midostaurin vs the standard group experienced thrombocytopenia (97% vs 97%) and neutropenia (95% vs 96%). The rates of anaemia and rash were significantly higher in the midostaurin group than in the standard group (92.7% vs 87.8% and 14.1% vs 7.6%, respectively), whereas a higher rate of nausea was reported in the standard group compared with the midostaurin group (9.6% vs 5.6%). There was a tendency towards slightly fewer patients in the midostaurin group vs the standard group



experiencing AEs grade 3-5 during maintenance therapy with an absolute difference of -6.7%-point in favour of midostaurin but this did neither meet statistical significance nor the MCID criteria.

#### *Disease Free Survival*

The DFS was 11.2 months longer in the midostaurin group than in the placebo group (Table 6-12). The significant hazard ratio was 0.66 [CI 95%: 0.52-0.85] compared with the standard group. The absolute difference in estimated DFS at 3 year was 7 % (48.75% for midostaurin arm vs. 41.25% for control arm).

#### *Complete remission*

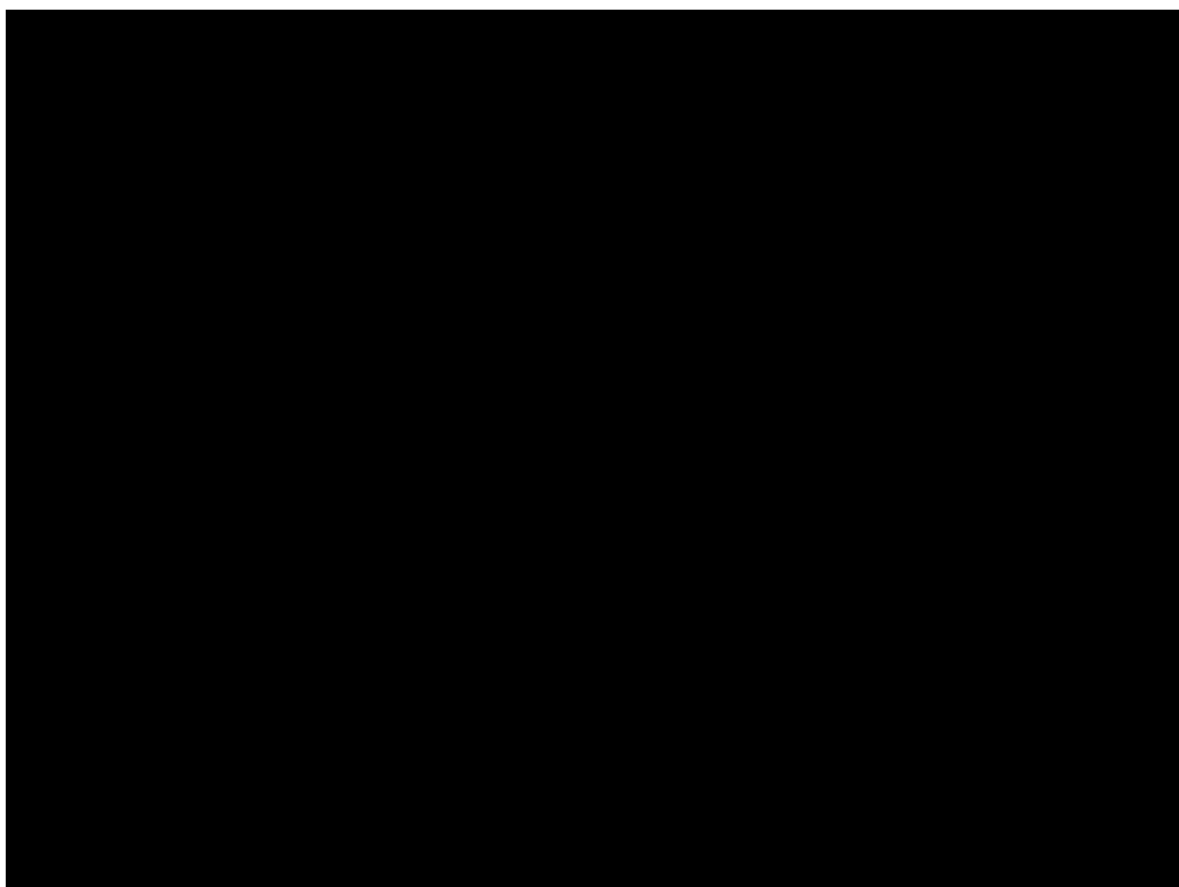
The absolute difference in number of patients achieving protocol defined CR in the midostaurin group was 5.4 %-point.

#### *Transplant-related mortality*

A direct measure of transplant-related mortality was not available

#### *Event Free Survival*

The median EFS was 8.2 months (95% CI: 5.4–10.7) in the midostaurin arm vs. 3.0 months (95% CI: 1.9-5.9),  $p=0.002$ . Patients assigned to midostaurin arm had 21% lower likelihood of having an event than patients assigned to control group (HR 0.78 95%CI: 0.66-0.93)  $p=0.002$ . Kaplan-Meier curves of EFS by arm are shown on the Figure 11. Estimated EFS at 3 years is 29% for midostaurin arm vs. 23% for control arm.



Source: (38)

### *Conclusion*

Overall, patients being treated with the midostaurin intensification showed improved OS and RFS. The proportion of patients experiencing SAEs was similar between the midostaurin and standard treatment groups.

**TABLE 6-12 SUMMARY OF TREATMENT EFFECT VS STANDARD TREATMENT PER STUDY FOR CLINICAL QUESTION 2\***

Trial name: <b>RATIFY study: midostaurin+standard treatment vs placebo+standard treatment (16)</b>										
NCT number: NCT00651261										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
OS – months	Midostaurin+ standard regimen	360	74.7 months (31.5-not reached)	49.1			HR: 0.78	0.63-0.96	0.0009	<i>The median survival is based on Kaplan-Meier curves</i>
	Standard regimen	357	25.6 months (18.6-42.9)							
OS – proportion of patients surviving more than 4 years	Midostaurin+ standard regimen	360	51.4%	7.10%			HR: 0.78	0.63-0.96	0.0009	
	Standard regimen	357	44.3%							
SAEs (grade 3-4) – proportion of patients experiencing ≥1 SAE	Midostaurin+ standard regimen	360	Not available only: ~50% in each group with similar incidences							
	Standard regimen	357								
SAEs (grade 3-4) – number of SAEs per patient	Midostaurin+ standard regimen	360	Not available							
	Standard regimen	357								
RFS – median RFS/DFS	Midostaurin+ standard regimen	212	26.7 months (19.4-not reached)	11.2						Kaplan-Meier Curves of Disease-Free Survival by arm
	Standard regimen	191	15.5 (11.3-23.5)							

RFS/DFS – proportion of patients surviving 3 years	Midostaurin+ standard regimen 212 48.75 Standard regimen 191 41.25	7.5%			Estimated from Kaplan-Meier curve at 3 years
CR	Midostaurin+ standard regimen 360 58.9% (53.6-64.0) Standard regimen 357 53.5% (48.2-58.8)	5.40%	0.15		
Health related quality of life		Not available			
Transplant related mortality		Not available			
Event free survival (median)	Midostaurin+ standard regimen 360 8.2 (5.4-10.7) Standard regimen 357 3.0 (1.9-5.9)	5.2	0.002	HR: 0.78 (0.66-0.93)	0.002

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; RR, risk ratio

\* A summary of treatment effect vs standard treatment for the ALFA-0701 study is provided in [Table 6-3](#)

## 7 Other considerations

### 7.1 Gemtuzumab impact on MRD status

The ALFA 0701 study demonstrated that gemtuzumab ozogamicin provides survival benefit attributable to significantly improved EFS, despite of similar CR/CRp between study arms. This could theoretically be explained by higher quality of remission with more patients achieving MRD negative CR, assessed by *NPM1* mutant level. MRD negativity was significantly more frequent in patients treated in gemtuzumab arm compared to control arm after induction (39% vs 7% (p=0.006) and consolidation: (91% vs 61%), p=0.028 (39). As previously described, achieving MRD negative CR is critical, since this has an impact on risk of relapse and also on outcome after HSCT, which could explain the observed difference in survival- and relapse rates between the two arms.

Interestingly, also lower number of disease resistance has been noted (12% in gemtuzumab arm versus 21% in control arm), suggesting increased chemotherapy sensitivity, when gemtuzumab administered “as add” on chemotherapy (36).

### 7.2 Need for HSCT

In the ALFA-0701 trial 31% of patients underwent HSCT (23.7% in gemtuzumab group vs 39% in control group) in ALFA-007 study. The rate of transplantation was significantly lower in the gemtuzumab arm (p<0.001), yet the survival rate was better. This might indicate that with the advent of gemtuzumab, selected patients could be spared for HSCT, which is both potentially harmful to the patients (as transplant related mortality is in the range of 20-25%) and costly, and yet still achieve a survival as good as or better than the standard treatment arm.

## 8 References

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1051-62.
  2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e441.
  3. Duncan. Adult Myeloid leukaemias pathogenesis, clinical features and classification. *Clinical Pharmacist*. 2010;2:117-21.
  4. Cancer Research UK. About acute myeloid leukaemia (AML). 2017.
  5. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer*. 2011;2(2):95-107.
  6. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-5.
  7. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Dansk Akut Leukæmi Database - Årsrapport 2016. 2016.
  8. Society L and L. 2005-2011 Blood Cancer 5-year survival rate. 2011.
  9. de Lima M, Strom SS, Keating M, Kantarjian H, Pierce S, O'Brien S, et al. Implications of potential cure in acute myelogenous leukemia: development of subsequent cancer and return to work. *Blood*. 1997;90(12):4719-24.
  10. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
-

11. Buccisano F, Hourigan CS, Walter RB. The Prognostic Significance of Measurable ("Minimal") Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(6):547-56.
  12. Ravandi F, Walter RB, Freeman SD. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2018;2(11):1356-66.
  13. Freeman SD, Virgo P, Couzens S, Grimwade D, Russell N, Hills RK, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4123-31.
  14. Buccisano F, Maurillo L, Piciocchi A, Del Principe MI, Sarlo C, Cefalo M, et al. Minimal residual disease negativity in elderly patients with acute myeloid leukemia may indicate different postremission strategies than in younger patients. *Ann Hematol.* 2015;94(8):1319-26.
  15. Ravandi F, Jorgensen J, Borthakur G, Jabbour E, Kadia T, Pierce S, et al. Persistence of minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry is highly prognostic in younger patients with acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2017;123(3):426-35.
  16. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:98-117.
  17. Popplewell LL, Forman SJ. Is there an upper age limit for bone marrow transplantation? *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(4):277-84.
  18. Bacher U, Schnittger S, Haferlach T. Molecular genetics in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(6):646-55.
  19. Bullinger L, Dohner K, Dohner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):934-46.
  20. Rampal R, Figueroa ME. Wilms tumor 1 mutations in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2016;101(6):672-9.
  21. Stone RM. Should older adults with AML receive post-remission therapy? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2015;28(2-3):106-11.
  22. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1136-52.
  23. Buccisano F, Maurillo L, Del Principe MI, Del Poeta G, Sconocchia G, Lo-Coco F, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2012;119(2):332-41.
  24. Grimwade D, Vyas P, Freeman S. Assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(6):656-63.
  25. Hokland P, Ommen HB. Towards individualized follow-up in adult acute myeloid leukemia in remission. *Blood.* 2011;117(9):2577-84.
  26. Araki D, Wood BL, Othus M, Radich JP, Halpern AB, Zhou Y, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Time to Move Toward a Minimal Residual Disease-Based Definition of Complete Remission? *J Clin Oncol.* 2016;34(4):329-36.
  27. Bassan R. Using Minimal Residual Disease to Improve Treatment Response Definitions and Hematopoietic Cell Transplantation Strategy in Acute Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(4):300-2.
  28. Freeman SD, Hills RK, Virgo P, Khan N, Couzens S, Dillon R, et al. Measurable Residual Disease at Induction Redefines Partial Response in Acute Myeloid Leukemia and Stratifies Outcomes in Patients at Standard Risk Without NPM1 Mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1486-97.
  29. Hourigan CS, Gale RP, Gormley NJ, Ossenkoppele GJ, Walter RB. Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2017;31(7):1482-90.
  30. Ommen HB. Monitoring minimal residual disease in acute myeloid leukaemia: a review of the current evolving strategies. *Ther Adv Hematol.* 2016;7(1):3-16.
  31. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Bene MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018;131(12):1275-91.
-

32. Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, et al. Postinduction Minimal Residual Disease Predicts Outcome and Benefit From Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):185-93.
  33. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(24):4854-60.
  34. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML). 2015.
  35. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report. Mylotarg EMA/155284/2018. 2018.
  36. Castaigne S, Pautas C, Terre 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.
  37. Lambert J, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2018.
  38. 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.
  39. Lambert J, Lambert J, Nibourel O, Pautas C, Hayette S, Cayuela JM, et al. MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin. *Oncotarget*. 2014;5(15):6280-8.
  40. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986-96.
  41. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2439-42.
  42. Estey E, Levine RL, Lowenberg B. Current challenges in clinical development of "targeted therapies": the case of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(16):2461-6.
  43. Estey E, Othus M, Lee SJ, Appelbaum FR, Gale RP. New drug approvals in acute myeloid leukemia: what's the best end point? *Leukemia*. 2016;30(3):521-5.
  44. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):556-61.
  45. Faderl S, Ravandi F, Huang X, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Estrov Z, et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2008;112(5):1638-45.
  46. Nazha A, Kantarjian H, Ravandi F, Huang X, Choi S, Garcia-Manero G, et al. Clofarabine, idarubicin, and cytarabine (CIA) as frontline therapy for patients  $\leq$ 60 years with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2013;88(11):961-6.
  47. Luskin Lee Fernandez et al. Results of the ECOG E1900 trial in younger adults with AML using an event free survival endpoint are concordant with results based on overall survival: Potential for a surrogate endpoint to facilitate rapid approval of therapies in AML [abstract]. *Blood*. 2014;124(21).
  48. Othus M, van Putten W, Lowenberg B, Petersdorf SH, Nand S, Erba H, et al. Relationship between event-free survival and overall survival in acute myeloid leukemia: a report from SWOG, HOVON/SAKK, and MRC/NCRI. *Haematologica*. 2016;101(7):e284-6.
  49. Slenk Dohner Dohner et al. Event-free survival is a surrogate for overall survival in patients treated for acute myeloid leukemia [abstract]. *Blood*. 2015;126(23).
-

50. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende midostaurin som standardbehandling til akut myeloid leukæmi (AML). 2018.



## 9 Appendices

### 9.1 Statistical considerations

#### *Binary endpoints:*

Statistical analyses were made for the following binary endpoints and studies:

- proportion of patients in ALFA-0701 that survive 3 years
- proportion of patients in ALFA-0701 that experience at least one SAE of grade 3-4
- proportion of patients with CR in ALFA-0701
- proportion of patients with CR in RATIFY

For the binary endpoints, the number of patients with an event as well as the total number of patients by treatment group were given, except for the proportion of patients in ALFA-0701 that survive 3 years. For this endpoint, the percentage of patients with an event as well as the total number of patients by treatment group were given, and the number of patients with an event was calculated by treatment group as the percentage times the total number divided by 100 and rounded to the nearest integer. For each binary endpoint/study, the 95% CI for the proportion of patients with an event was calculated by treatment group using the normal approximation without continuity correction. Differences between treatment groups were calculated as the absolute and relative difference (expressed as relative risks) with 95% CIs and corresponding p-values.

#### *Median survival time:*

For RFS and OS, the median times and corresponding 95% CIs were given by treatment group. The absolute difference was simply calculated as the difference in median survival time. In order to calculate the 95% CI for the absolute difference we did the following:

The standard errors by treatment group were calculated as the upper limit minus the lower limit of the 95% CI for the median divided by 2 and by 1.96. The standard error for the absolute difference was calculated as the square root of the sum of the squared standard errors, and the 95% CI for the absolute difference was calculated using this standard error (Bucher's method).

The relative difference was calculated as the median time for the test product divided by the median time for the comparator. In order to calculate the 95% CI for the relative difference we did the following:

The natural logarithm of the upper and lower limits of the 95% CI for the medians were calculated by treatment group. The standard error on the log-scale by treatment group was calculated as the upper limit minus the lower limit of the 95% CI on the log-scale divided by 2 and by 1.96. The standard error for the difference on the log-scale was calculated as the square root of the sum of the squared standard errors on the log-scale, and the 95% CI for the difference on the log-scale was calculated using this standard error (Bucher's method). Finally, the calculated confidence limits were transformed to a CI for the relative difference using the exponential function.

For RFS, CIs for the absolute and relative difference could not be calculated because the upper limit of the CI for the test treatment is given as not evaluable (NE). Consequently, for RFS, only point estimates of absolute and relative differences were calculated

# 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 <sup>2</sup> på dag 1, 4 og 7. Konsolidering: 3 mg/m <sup>2</sup> 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 <sub>p</sub>	<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 dekadene.

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)<sup>1</sup>. Første serie remissionsinduktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (3 + 10). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie induktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> på dag 1, 4 og 7 i forbindelse med induktionsbehandling og 3 mg/m<sup>2</sup> 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.

---

<sup>1</sup> CR defineret < 5 % knoglemarvsblaster og absolut neutrofil (ANC) > 1 x 10<sup>9</sup> pr. L, trombocytter > 100 x 10<sup>9</sup> pr. L. CR<sub>p</sub> defineret som CR, men med residual trombocytopeni, dvs. trombocytter < 100 x 10<sup>9</sup> 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/m<sup>2</sup>/dag, dag 1-7 + daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, dag 1-3 + gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 4 og 7.
- Evt. anden serie induktionsbehandling: Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup>, dag 1-3 + daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, dag 1-2.

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

- Konsolideringsbehandling:  
2 cyklusser: Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup>, dag 1-4 + daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, dag 1 (1. konsolidering) eller dag 1 + 2 (2. konsolidering) + gemtuzumab (3 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (3 + 10).
- Evt. anden serie induktionsbehandling består af 8 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (3 + 8).

Herefter ved CR (evt. med CRp):

- Konsolideringsbehandling:  
< 60 år (2 cyklusser): Højdosering cytarabin (3 g/m<sup>2</sup>, dag 1, 3, og 5).  
> 60 år (1 cyklus): Højdosering cytarabin (2 g/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, dag 1-7 + daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, dag 1-3 + gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 4 og 7.  
  
Evt. 2. induktionsbehandling: Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup>, dag 1-3 + daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, dag 1-2.

Herefter ved CR (evt. med CRp):

- Konsolideringsbehandling (2 cyklusser): Cytarabine 2 g/m<sup>2</sup>, dag 1-4 + daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, dag 1 (1. konsolidering) eller dag 1 + 2 (2. konsolidering) + gemtuzumab (3 mg/m<sup>2</sup> 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*

Midostaurin<sup>2</sup> i tillæg til kurativt regime i Danmark.

---

<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (3 + 10) + midostaurin (50 mg 2 x, dag 11-24). Anden serie induktion består af 8 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> ("3 + 8) + midostaurin (50 mg 2 x, dag 9-22).

Herefter ved CR:

- Konsolideringsbehandling:  
< 60 år (2 cyklusser): Højddosis cytarabin (3 g/m<sup>2</sup>, dag 1, 3, og 5) + midostaurin (50 mg 2 x, dag 6-19).  
> 60 år (1 cyklus): Højddosis cytarabin (2 g/m<sup>2</sup>, 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)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår CR	En forskel på 5 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	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	Vigtig	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  $\geq 1$  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<sub>p</sub>):**

Komplet remission (CR) og komplet remission med residual thrombocytopeni (CR<sub>p</sub>) 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<sub>p</sub> 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 ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

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

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. 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  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Thomas Linemann og Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlige)  Anette Pultera Nielsen (koordinator)  Annemette Anker Nielsen (teamleder)